

На правах рукописи

КУДАНКИНА АННА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВОДИТЕЛЕЙ ЛОКОМОТИВОВ**

14.01.04—внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом профболезней факультета дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской
терапии №2 и профессиональных болезней с
курсом профболезней факультета
дополнительного профессионального
образования ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский университет
имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава
России

Малютина Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-
уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России,
г.Челябинск

Шапошник Игорь Иосифович

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии с курсами
эндокринологии и клинической лабораторной
диагностики медицинского факультета ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов», г.Москва

Курникова Ирина Алексеевна

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

Защита состоится «__» _____ 2017 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу: г.Пермь, ул.Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, с авторефератом на сайтах <http://www.psm.ru> и <http://www.vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире является артериальная гипертензия. В России в 2014 г. болезни системы кровообращения составили 19,4% среди взрослого населения (Оганов Р.Г., 2007, 2008; Перхов В.И., 2010). Известно, что в Индии артериальной гипертензией (АГ) страдают около 3,5%, в Польше – 73% (Бойцов С.А., 2017), а в США около 25 % населения (D. Lloyd-Jones, 2010), в РФ - на 100 тысяч человек зарегистрировано 8716,5 случаев АГ (Оганов Р.Г., 2011; «Резолюция круглого стола на тему «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы», 2016). В работе К. Wolf-Maie с соавторами отмечена распространенность АГ в экономически развитых странах. В таких европейских странах как Англия, Финляндия, Германия, Италия, Испания, Швеция распространенность составила около 45%, в США и Канаде – 27,6% (Бойцов, С.А., 2017; Adhikari S., 2014; D. Lloyd-Jones, 2010; Stamler J., 1998).

Развитию артериальной гипертензии способствуют не только известные факторы риска - курение, употребление алкоголя, гиподинамия, наследственность, психоэмоциональный стресс, дислипидемия, избыточная масса тела, но и факторы трудового процесса. В последние десятилетия главным направлением в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы является исследование маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла (Власова С.П., 2010; Гребенкина И.А., 2011). Известно, что при артериальной гипертензии нарушается функциональное состояние эндотелия, причем на ранних стадиях заболевания (Корж А.Н., 2003; McKechnie R., 2003; Schiffrin E.L., 1998). Эндотелиальная дисфункция при поражении сердечно-сосудистой системы проявляется сосудистым ремоделированием и повышенным синтезом эндотелиальных вазоконстрикторных факторов (Власова С.П., 2010; Гребенкина И.А., 2011; Попова А.А., 2009; Шурыгин М.Г., 2013; Ling L., 2013).

В группе высокого риска по развитию артериальной гипертензии находятся работники, чей труд связан с повышенным психоэмоциональным напряжением, а также влиянием вредных производственных факторов труда (Алексеева И.С., 2010; Бондарев С.А., 2011; Осипова И.В., 2009).

Психоэмоциональный стресс и влияние вредных производственных факторов рассматривают как триггер возникновения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний желудочно-кишечного тракта (Пшенникова М.Г., 2000; Чазова И.Е., 2015; Малютина Н.Н., 2017). Установлено, что у лиц, работающих в условиях воздействия

повышенного психоэмоционального стресса, шума, вибрации, электромагнитного поля чаще всего выявляются стойкие дисфункциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (Осипова И.В., 2010; Бондарев С.А., 2011), приводящие к случаям внезапной смерти на рабочем месте.

К водителям локомотивов предъявляются высокие требования по общему психофизиологическому состоянию, поэтому данная профессия может рассматриваться как фактор риска развития не только АГ, но и других сердечно-сосудистых заболеваний. В процессе своей деятельности водитель локомотива ежедневно сталкивается с психоэмоциональным напряжением, сменным графиком работы с ночными сменами, гиподинамией, а также десинхронизация биоритмов, срыв систем адаптации способствуют развитию кардиальной патологии. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний ведущими для водителей локомотивов являются АГ и ишемическая болезнь сердца (Вильк М.Ф., 2001).

Именно у водителей локомотивов нередко отмечаются ургентные состояния, которые приводят как к смерти работника, так и к техногенным катастрофам (Габерман О.Е., 2011; Батищева Г.А., 2010), что дает основания для углубленного изучения факторов риска, способствующих развитию ранних сосудистых катастроф у работников с высокой профессиональной ответственностью. Помимо наследственности, курения и гиподинамии важную роль в развитии синдрома АГ играет комплекс экзогенных факторов – какими являются производственные факторы.

Степень разработанности темы исследования

Работники локомотивных бригад, а именно работники I категории: водители локомотивов, относятся к профессии с повышенным профессиональным стрессом и высоким риском возникновения аварийных ситуаций (Цфасман А.З., 2003; Вильк М.Ф., 2001). У данного контингента, отмечается 3-кратное увеличение риска развития артериальной гипертензии и 2–3-кратное повышение риска развития ишемической болезни сердца (Кончаловская Н.М., 2004; Крюков Н.Н., 2005). Результаты проведенных исследований указывают на то, что на фоне АГ или бессимптомного течения ИБС, возможно развитие внезапной сердечной смерти (Плохов В.Н., 2015; Цфасман А.З. 2012; Малютин Н.Н., 2017).

В многочисленных исследованиях показано, что АГ – многофакторное заболевание, в значительной степени связано с комплексом производственных условий работы (Осипова И.В., 2008; Водопьянова Н.Е., 2009). Вместе с тем, патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ в конкретных производственных

условиях требуют тщательного изучения. Частота развития АГ, объем прогрессирования и трудовой прогноз у водителей локомотивов железной дороги относится к наименее изученным аспектам производственно обусловленной АГ. Вклад комплекса факторов риска развития АГ изучен фрагментарно, не оценены риски, взаимосвязи и взаимообусловленность производственных факторов риска и реализации АГ.

Цель исследования - изучить влияние производственных и популяционных факторов риска на клинико-функциональное состояние эндотелия и вегетативный статус у водителей локомотивов, гипертензивных лиц, при оценке прогноза осложнений артериальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, факторы риска и особенности течения артериальной гипертензии в группе водителей локомотивов.
2. Проанализировать зависимость клинико-лабораторных показателей от основных и дополнительных факторов риска, в том числе табакокурения, у водителей локомотивов.
3. Оценить состояние эндотелия и его взаимосвязь с традиционными и профессиональными факторами риска в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии у обследованных пациентов.
4. Определить значимость тестов «САН», адаптационного потенциала и кардиореспираторного индекса у водителей локомотивов в формировании вегетативной дисрегуляции при проведении психофизиологического исследования.
5. Изучить взаимосвязи между дополнительными факторами риска развития артериальной гипертензии, показателями эндотелиальной и вегетативной дисфункции у водителей локомотивов.

Научная новизна работы

Изучена структура общей заболеваемости и распространенность АГ у водителей локомотивов с целью разработки диагностического скрининга для прогнозирования, профилактики и реабилитации АГ как производственно обусловленного заболевания в данной группе работников. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у курящих и некурящих водителей локомотивов страдающих АГ, с рекомендацией углубленного обследования в рамках периодических медицинских осмотров 1 раз в 6 месяцев. Выявлено повышение основных маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) (Эндотелин-1, MCP-1 VEGF) как предикторов прогрессирования АГ в основной группе. При проведении психологического теста «САН» и расчёте адаптационных показателей зафиксировано напряжение адаптационных процессов.

Доказана взаимосвязь между адаптационным потенциалом (АП), функциональным состоянием эндотелия и комплексом физических факторов на рабочем месте как дополнительных факторов риска: общей средне-частотной вибрации, широкополосного шума, ЭМИ, десинхронозом, нервно-эмоциональным напряжением, тяжестью и напряженностью трудового процесса, способствующими раннему дебюту АГ.

Теоретическая и практическая значимость

У водителей локомотивов выявлено негативное влияние комплекса производственных факторов на развитие и прогрессирование АГ. Повышенный уровень общей средне-частотной вибрации, широкополосного шума, напряженность магнитного поля, тяжесть и напряженность трудового процесса, десинхроноз способствуют раннему развитию, прогрессированию АГ, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию миокарда. Установленные причинно-следственные взаимоотношения факторов труда, как немодифицированных факторов и ответной реакции сердечно-сосудистого континуума позволяет решить задачу ранней диагностики и персонализированной медикаментозной профилактики АГ.

Разработан диагностический скрининг для прогнозирования, раннего выявления, персонализированной медицинской профилактики и реабилитации АГ как производственно обусловленного заболевания в данной группе работников. Рекомендовано включить в программу скринингового обследования водителей локомотивов определение эндотелиального компонента сосудистой стенки. На основании полученных данных диссимуляции жалоб у водителей локомотивов, рекомендовано проведение теста «САН» с расчетом АП, как минимально достаточного и информативного для объективной оценки психологического и вегетативного статуса. Рекомендовано проведение углубленного медицинского осмотра курящих водителей локомотивов 1 раз в 6 месяцев.

Методология и методы исследования

В исследовании использованы клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы исследования. Объект исследования – водители локомотивов с АГ. Предмет исследования – результат оценки состояния эндотелия сосудов у пациентов с АГ подвергающиеся комплексу вредных факторов на рабочем месте (шум, вибрация, электромагнитное излучение, психоэмоциональный стресс на рабочем месте); анализ состояния здоровья курящих и некурящих водителей локомотивов с оценкой эндотелиальной дисфункции; определение функционального состояния вегетативной нервной системы при

помощи теста «САН», расчетом адаптационного потенциала и кардиореспираторного индекса.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность артериальной гипертензии у водителей локомотивов достоверно выше, чем в группах сравнения. Взаимосвязь совокупности модифицируемых факторов образа жизни и трудового процесса является триггером раннего дебюта и прогрессирования артериальной гипертензии.
2. Маркеры дисфункции эндотелия (эндотелин-1 и VEGF) свидетельствуют о прогрессировании артериальной гипертензии, повышение уровня MCP-1 – о повреждении эндотелиального русла, включении проатерогенных патогенетических механизмов и прогрессировании процесса на фоне напряжения адаптации.
3. Психологический тест «САН» с расчетом адаптационного потенциала позволяет оценить психовегетативный статус, как отражение хронического стресса; данные корреляционного анализа подтверждают информативность показателей для оценки прогноза осложнений артериальной гипертензии.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений терапевтического профиля и центра профессиональной патологии НУЗ «ОКБ на станции Пермь-2 ОАО «РЖД». Материалы диссертации также включены в учебные программы кафедры факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО, кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

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

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Куданкиной А.С. является изучение особенностей состояния эндотелия сосудов и вегетативной дисфункции у водителей локомотивов с АГ производственно обусловленных и связанных с образом жизни факторов риска развития АГ у водителей локомотивов, распространенности и механизмов развития АГ, оптимизация алгоритмов диагностического скрининга для прогнозирования, раннего выявления, персонализированной медицинской профилактики

АГ.

Указанная область и способы исследования соответствуют паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни, § 1,2,3,5.

Апробация работы и публикации

Основные результаты работы доложены и обсуждены на конкурсе молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2014), межрегиональной конференции «Актуальные вопросы здоровья и профессионального долголетия работников железнодорожного транспорта и водителей транспортных средств» (Пермь, 2015), конференции «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» ФБУН (Усть-Качка, 2015), на конференции ПГМА с международным участием «The scientific conference in foreign languages with an international participation for the scientific-teaching staff of the Academy April 7, 2014» .

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и терапии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 5/1 от 23 июня 2017 года).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично осуществляла анализ литературы по теме диссертации, сформулировала цель и задачи, разработала дизайн исследования, определила критерии включения и исключения, сформировала комплекс диагностических методов для достижения цели и решения задач работы. Самостоятельно провела отбор пациентов для исследования, клиническое обследование и наблюдение, сбор и систематизацию первичного материала, статистическую обработку и математический анализ полученных данных, описала полученные результаты и написала все главы диссертационного исследования.

Объем и структура работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 121 страница машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 188 источников, из которых 135 отечественных и 53 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 10 рисунками.

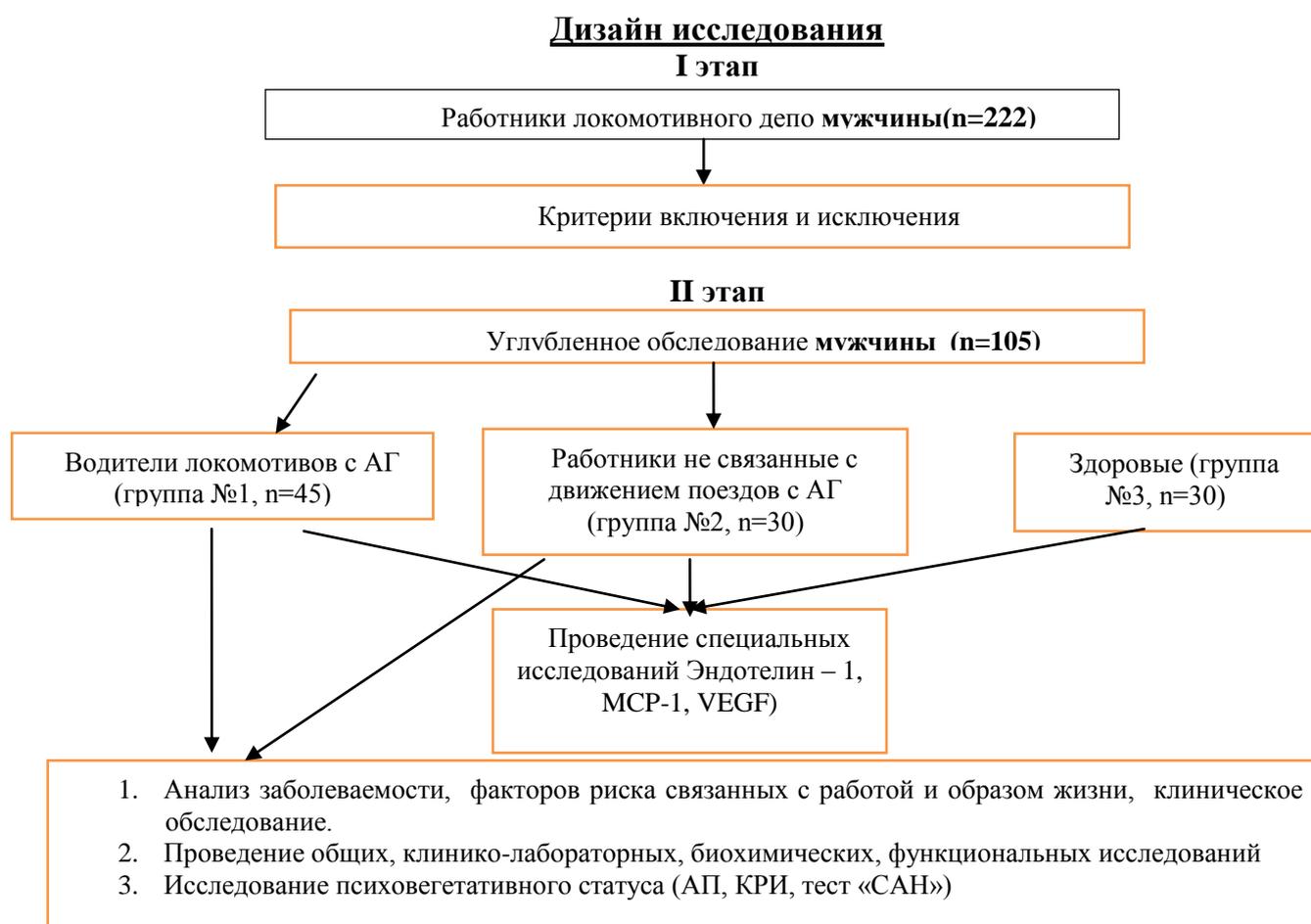
Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол №7 от 30 августа 2017 года).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений, материалы и методы исследования, дизайн исследования

Работы представляет собой простое когортное исследование, которое проводилось 2012-2016 гг. на базе кафедры факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России и Негосударственного учреждения здравоохранения Отделенческая клиническая больница на станции Пермь-2 ОАО «Российские железные дороги».

Рисунок 1 – Дизайн исследования



диагнозом АГ II стадии (согласно классификации ВОЗ), риск 2-3 (шкала стратификации риска SCORE), средний возраст $44,2 \pm 8,85$ лет, средний стаж работы в данной профессии $19,3 \pm 5,33$ лет. Вторая группа (n=30) – работники железной дороги, вне контакта с вредными и опасными факторами труда, также с диагнозом АГ II стадии, риск 2-3, средний возраст $36,3 \pm 8,86$ лет, средний стаж $14,2 \pm 2,56$ лет. Третья группа (n=30) –

здоровые мужчины, средний возраст $42,5 \pm 8,3$ лет, в профессии вне контакта с вредными производственными факторами. Все пациенты трудоспособны в своей профессии. Группы сопоставимы по полу, возрасту и стажу работы в основной профессии.

Пациенты были госпитализированы в стационар после отстранения от работы с предрейсового медицинского осмотра или при проведении периодического медицинского осмотра. Критерием отстранения является АД выше 139/89 мм.рт.ст., учащение пульса более 90 уд/мин. Анализ причин отстранения водителей локомотивов от трудовой деятельности, показал, что АГ является причиной нетрудоспособности в 58% случаев.

Для реализации поставленных задач были определены критерии включения и исключения из исследования.

- Критерии включения в исследование: мужчины; работники железнодорожного транспорта с повышенным артериальным давлением; в возрасте от 35 до 55 лет; отсутствие хронического алкоголизма; показатели общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови и общий анализ мочи) без патологии.
- Критерии исключения: неврологические заболевания (последствия острого нарушения мозгового кровообращения); заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь почек, хронический гломерулонефрит); заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, хронические гастриты, колиты др.); хронический панкреатит; заболевания печени и поджелудочной железы; онкологические заболевания; заболевания сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, постоянные нарушения ритма сердца, миокардиты, эндокардиты); патология эндокринной системы; заболевания крови.

Углубленное обследование пациентов во всех группах проводилось в терапевтическом и кардиологическом отделениях «НУЗ ОКБ на станции Пермь-2 ОАО «РЖД», при получении информированного согласия больного, которое соответствует международным нравственным требованиям ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Было получено одобрение этического комитета при ГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава РФ.

Методы исследования и статистическая обработка материала

Лабораторная и инструментальная диагностика. У всех обследованных проанализированы жалобы, анамнез заболевания и жизни. Всем пациентам проведено – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – исследование уровня креатинина,

глюкозы крови, калия, общего холестерина и беталиппротеидов; флюорография; ЭКГ; расчет индекса массы тела (ИМТ).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом аппарате «Алока 360». Гипертрофия миокарда ЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ ≥ 125 г/м².

Велоэргометрия (ВЭМ) проводилась диагностической системой «Валента» с использованием трехступенчатой нагрузки, по стандартной методике.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проведено с помощью системы ХМ ЭКГ МТ — 101/МТ-200 «Шиллер», Швейцария, 3 канала. Определен основной ритм, минимальная и максимальная частота сердечных сокращений, изменения зубца Т и сегмента ST. Оценивали частота и продолжительность нарушений ритма и проводимости за сутки. Для диагностики градаций желудочковых экстрасистол использовалась классификация по В. Lown и M.Wolf (1975), а для оценки злокачественности желудочковых экстрасистол использовали классификацию J.T.Bigger (1984).

Функция эндотелия изучалась по результатам лабораторных исследований. Эндотелин-1 определен методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирмы Biosource, EuropeS.A. на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100, за норму принимали 0,1-1 фмоль/мл; содержание цитокина MCP-1 в сыворотке крови определено методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100; количественное определение в сыворотке крови иммуноферментным методом VEGF при помощи набора «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), нормальными считались значения 10–246 пг / мл. Отдельная благодарность сотрудникам кафедры клинической и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России, а именно д.м.н., профессору Щекотовой А.П., ассистенту Невзоровой М.С., а также сотрудникам клинико-диагностической лаборатории НУЗ ОКБ на ст.Пермь-2 ОАО «РЖД», а именно врачу-лаборанту Латышевой С.Э.

В группе водителей локомотивов проведено исследование психологического статуса с помощью психологического теста «САН» (самочувствие, активность, настроение). Тест «САН» используют для оценки самочувствия, активности и настроения. Обследуемые должны соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Шкала состоит из индексов (3 2 1 0 1 2 3) и расположена между тридцатью парами слов противоположного значения. В этом тесте отражают здоровье, подвижность, утомление (самочувствие), скорость и темп протекания функций (активность), силу, а также характеристики эмоционального состояния (настроение).

Пациент должен выбрать и отметить индекс, который наиболее точно отражает его состояние в момент обследования.

Индекс адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы рассчитан с помощью формулы Р.М. Баевского и соавт.(1987).

$$\text{АП} = 0.011(\text{ЧП}) + 0.014(\text{САД}) + 0.008(\text{ДАД}) + 0.009(\text{МТ}) - 0.009(\text{Р}) + 0.014(\text{В}) - 0.27;$$

(где: АП - адаптационный потенциал системы кровообращения в баллах; ЧП - частота пульса (уд/мин); САД и ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); Р - рост (см); МТ - масса тела (кг); В - возраст (лет)).

Оценка влияния вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую системы проанализирована по Индексу Кердо $(1 - (\text{ДД}/\text{ЧСС}) * 100$, где – ДД- диастолической давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. (Норма: от -10% до + 10%. Положительное значение – преобладает симпатические влияние, отрицательное значение – преобладает парасимпатическое влияние).

Согласованность работы сердечно-сосудистой и дыхательной системы определена с помощью расчета кардиореспираторного индекса (КРИ): $\text{КРИ} = \text{ЧСС}/\text{ЧД}$, где ЧСС — частота сердечных сокращений, уд/мин; ЧД — частота дыханий в минуту. В состоянии покоя КРИ = 4-5, это указывает на согласованность работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем; Резкое увеличение КРИ свидетельствует о перенапряжении сердечно-сосудистой системы, а снижение - начальные явления декомпенсации дыхательной системы.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы Statistica-6.0 и StatPlus 2009 Professional 5.8.4. Числовые данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$). Для оценки данных применялись параметрические и непараметрические критерии. Достоверность различий оценивалась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента. Нулевая гипотеза отклонялась, и различия между выборками считали статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05. Корреляционную зависимость определяли с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции: $|R| \leq 0,25$ - слабая корреляция; $0,25 < |R| < 0,75$ - умеренная корреляция; $|R| \geq 0,75$ - сильная корреляция. Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при $p < 0,05$. Для качественной оценки силы связи при использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) руководствовались шкалой Чеддока.

Применялся метод множественной регрессии для изучения факторов риска и построения математических моделей:

$$Y = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + K_3 X_3 + \dots + K_n X_n,$$

где Y – значение вероятности результирующего (зависимого) признака, $X_{1,2,3\dots N}$ – значения признаков-факторов (влияющих признаков), $K_{1,2,3\dots N}$ – коэффициенты регрессии, K_0 – свободный член уравнения. Для оценки степени сопряженного влияния факторов на результат вычислялся коэффициент множественной корреляции R . Статистическая достоверность регрессии оценивалась по критерию Фишера F при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Первой задачей исследования явилось изучение распространенности, факторов риска и особенностей течения артериальной гипертензии в группе водителей локомотивов. Выявлено, что за последние 5 лет (2011-2016гг.), среди всей заболеваемости, лидирующие позиции занимают болезни органов дыхания (36%) и болезни системы кровообращения (18%). Установлено, что в структуре ЗВУТ, в группе водителей локомотивов, доля заболеваний ССС составляет 18%, в т.ч. АГ – 11,5%, ИБС – 2,0%, НРС – 5,5%.

Возраст большинства пациентов с АГ в обследуемых группах составил от 30 до 55 лет. Длительность АГ у водителей локомотивов (группа №1) составила $5,45 \pm 0,33$ лет, у группы №2 – $5,52 \pm 0,15$ лет. Группы сопоставимы по полу, возрасту, стажу в основной профессии.

При анализе основных факторов риска развития АГ установлено, что гиподинамия встречается у 58% машинистов, а в группе сравнения на 24% меньше. По другим факторам риска достоверных различий не зафиксировано (табл.1).

Таблица 1 - удельный вес популяционных факторов риска АГ

факторы риска	Группа №1 (n= 45)	Группа № 2 (n=30)	p
	%	%	
Наследственность по АГ	64,45%	62,34%	p=0.094
Избыточная масса тела	48,89%	53,34%	p=0.00000
Курение	40,00%	43,35%	p=0.071
Гиподинамия	57,78%	33,34%	p=0.00000

Анализ антропометрических показателей показал, что в группах № 1 и № 2 достоверных отличий не выявлено. Однако при сравнении с группой № 3 (группа здоровых мужчин, чей труд не связан с воздействием вредных производственных факторов) установлена достоверная разница веса, так в группе №1 средний вес 83 кг, при среднем росте 172см, группе №2 вес = 82 кг, рост – 170 см; группа № 3 вес = 72 кг, рост – 175см ($p_{1/3}=0.042$; $p_{2/3}=0.021$) и ИМТ ($p_{1/3}=0.017$; $p_{2/3}=0.020$).

Отмечено, что у водителей локомотивов имеет место достоверно более ранний дебют АГ, несмотря на аналогичные социальные аспекты в первой и второй группах – уровень образования, условия жизни, семейный статус. Причиной более раннего развития и прогрессирования АГ служит влияние комплекса вредных факторов трудовой деятельности, которые расценены нами как дополнительные, влияющие на ранний дебют заболевания.

При клиническом обследовании обращает на себя внимание низкая активность предъявления жалоб сердечно-сосудистого характера у группы водителей локомотивов (68%), а в группе сравнения жалобы выявлены у 82% обследуемых ($p < 0.05$). У большинства водителей локомотивов формируется синдром «здорового работника», так как они утаивают жалобы ввиду возможного отстранения от трудовой деятельности. Также при тщательном сборе анамнеза выявлен низкий комплаенс (83% периодически принимают гипотензивные препараты) в исследуемой группе, все это затрудняет диагностический поиск и способствует прогрессированию АГ.

Достоверное повышение уровня общего холестерина ($5,72 \pm 0,87$ ммоль/л) и коэффициента атерогенности ($3,18 \pm 0,57$) в группе №1 ($p < 0.05$) (табл.2).

Таблица 2 – липидный спектр в исследуемых группах

Показатель	Группа №1 (n=52) (M±σ)	Группа №2 (n=36) (M±σ)	P
Общий холестерин	5,72±0,87	3,36±0,42	p=0.016
КА	3,18±0,57	1,97±0,21	p=0.049

Примечание: p – t-критерий; различия статистически достоверны ($p < 0.05$).

Установлено повышение показателей эндотелиальной дисфункции в группе водителей локомотивов (рис.2).

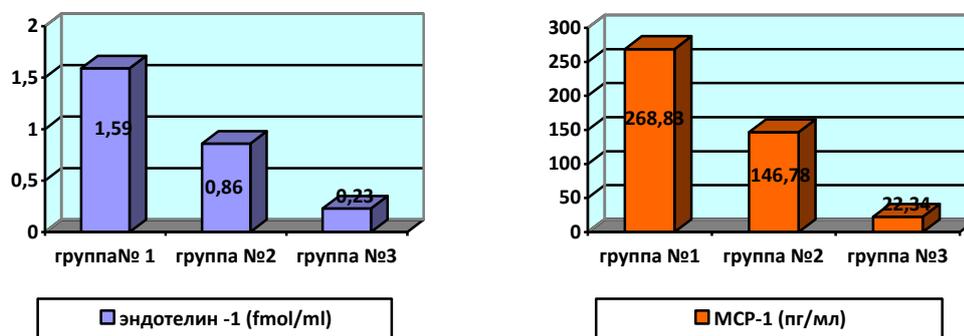


Рисунок 2 – показатели эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

Повышение эндотелина-1 в первой группе с АГ ($1,59 \pm 0,29$ fmol/ml), по сравнению со второй группой ($0,86 \pm 0,08$ fmol/ml) расширяет информацию о дисфункции эндотелия, является аналогом оксида азота. При изучении содержания МСР-1 в сыворотке крови

отмечено значительное превышение этого параметра у водителей локомотивов с АГ ($268,83 \pm 23,29$ пг/мл), в сравнении с другими обследуемыми (не машинисты = $146,78 \pm 9,22$ пг/мл; здоровые = $22,34 \pm 3,11$ пг/мл) ($p_{1/2}=0.001$; $p_{1/3}=0.00001$). Повышение МСР-1 у пациентов с АГ может свидетельствовать о начальном повреждении эндотелия сосудистой стенки и, в последующем, атеросклеротических изменениях в сосудистом русле.

Повышение VEGF до $356,73 \pm 21,68$ пг/мл ($p=0.001$) в группе водителей локомотивов с АГ подтверждает наличие выраженного повреждения эндотелия (рис.3).

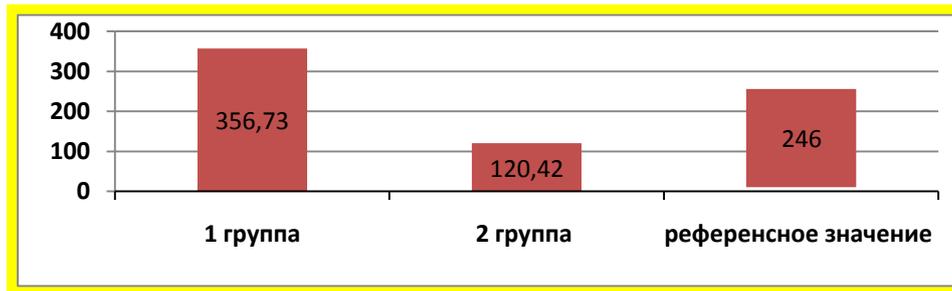


Рисунок 3 - Уровень васкулоэндотелиального фактора роста в исследуемых группах (пг/мл)

Достоверное повышение уровня VEGF наблюдается в основной группе, работающих в условиях психоэмоционального стресса, диссонанса биоритмов. В группе сравнения, которые не работают в данных условиях, концентрация VEGF имеет лишь тенденцию к повышению ($120,42 \pm 21,82$ пг/мл) ($p=0,001$).

Таким образом, полученные результаты повышенного уровня эндотелина-1, МСР-1 и VEGF сыворотки крови группы №1 предложены нами в качестве комплекса лабораторных предикторов дисфункции эндотелия. Повышение показателей дисфункции эндотелия - диагностический критерий нарушения сосудистого русла, нарушение метаболизм и атерогенеза.

Проанализированы показатели ЭХО-КГ в группах пациентов, достоверных отличий выявлено не было. Однако, в группе водителей локомотивов отмечено незначительное повышение ИММЛЖ - $129,8 \pm 13,41$ г/м². Известно, что у лиц с ИММЛЖ 116 г/м² риск развития сердечнососудистых осложнений в 3-4 раза выше, чем у лиц с индексом меньше 75 г/м² (Беленков Ю.Н., 2012).

Нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии, при проведении ВЭМ зарегистрированы у 5,2% обследуемых в основной группе. В группе сравнения данные изменения не зафиксированы. Проведенный анализ ХМ-ЭКГ в основной группе показал, что в 73% случаев диагностируются желудочковые и 67% - наджелудочковые экстрасистолы, что подтверждает воздействие основных и дополнительных факторов риска развития патологии. Проведено сравнение результатов ХМ-ЭКГ с оценкой

злокачественности диагностируемых экстрасистолий согласно классификации J.T.Bigger(1984г.). Установлено, что в группе водителей локомотивов процент выявления жалоб на дискомфорт в области сердца и сердцебиения зафиксированы у 8,3% обследуемых, а в группе №2 - 13,3%. В группе водителей локомотивов преобладала редкая или средняя ЖЭС - 61,5%. В обеих группах органические поражения сердца не диагностированы. Таким образом, риск развития злокачественных экстрасистолий согласно классификации J.T.Bigger в группе водителей локомотивов низкий. Но стоит учесть тот факт, что данный контингент пациентов скрывает свои жалобы ввиду немедленного отстранения от трудовой деятельности.

Проанализировано состояния здоровья курящих и некурящих пациентов (табл.4). В основной группе курят 40%, в группе №2– 43,3%. В группе курящих водителей локомотивов достоверно выше систолическое - $165,2 \pm 16,7$ мм.рт.ст. и диастолическое АД - $109,8 \pm 10,3$ мм.рт.ст., по сравнению с группой не курящих водителей локомотивов – САД $132,1 \pm 8,9$ мм.рт.ст., ДАД - $84,2 \pm 10,7$ мм.рт.ст. ($p < 0.05$). Уровень общего холестерина и коэффициента атерогенности в исследуемых группах так же достоверно различается, курящие - $5,72 \pm 0,87$ мкмоль/л, некурящие - $3,36 \pm 0,42$ мкмоль/л ($p < 0.05$).

Таблица 4 – сравнительный анализ курящих и некурящих водителей локомотивов

	Водители локомотивов (n=45)		p
	Курящие (n=18)	Некурящие (n=27)	
Возраст (лет)	$50,5 \pm 4,43$	$50,08 \pm 3,51$	$p = 0.941$
Стаж в профессии (лет)	$25,6 \pm 3,85$	$23,16 \pm 4,06$	$p = 0.665$
стаж курильщика (лет)	$26,7 \pm 6,91$	-	
САД (мм.рт.ст.)	$165,2 \pm 16,7$	$132,1 \pm 8,9$	$p = 0.087$
ДАД (мм.рт.ст.)	$109,8 \pm 10,3$	$84,2 \pm 10,7$	$p = 0.092$
Холестерин(мкмоль/л)	$5,72 \pm 0,87$	$3,36 \pm 0,42$	$p = 0.000002$
КА	$4,79 \pm 0,94$	$1,5 \pm 0,74$	$p = 0.008$
Эндотелин -1	$1,68 \pm 0,21$	$1,11 \pm 0,13$	$p = 0.026$
МСР-1	$277,08 \pm 23.04$	$157,48 \pm 8.9$	$p = 0.00001$
VEGF	395.51 ± 17.09	$308,6 \pm 16.34$	$p = 0.006$
Самочувствие	$4,21 \pm 0,52$	$6,35 \pm 0,62$	$p = 0.010$
Активность	$3,28 \pm 0,34$	$6,48 \pm 0,37$	$p = 0.00001$
Настроение	$3,67 \pm 1,24$	$6,51 \pm 0,42$	$p = 0.035$
АП (усл.ед)	$3,34 \pm 0,23$	$2,65 \pm 0,72$	$p = 0.028$

Примечание: p – t-критерий; различия статистически достоверны ($p < 0.05$).

Основные структурно-функциональные параметры ЭХО-КГ, такие как ТЗСЛЖ, ТМЖП и ЛП выше, чем в группе некурящих водителей локомотивов ($p < 0.05$). Аритмии

чаще регистрировались у курящих водителей локомотивов в 83,1%, а в группе водителей локомотивов без никотиновой зависимости в 29,5%. ($p < 0.05$). В группе работников ЖД, не связанных с движением поездов, наблюдается аналогичная ситуация, что и в группе водителей локомотивов. Стоит отметить тот факт, что в группе водителей локомотивов с никотиновой зависимостью процент аритмий встречается на 6,9% чаще, чем в группе железнодорожников, не связанных с движением поездов.

Произведена оценка показателей теста «САН» среди двух групп пациентов. Установлено, что в группе водителей локомотивов с диагнозом АГ результаты теста «САН» достоверно ниже, чем в группе здоровых (рис.4). Тест проводился в равных условиях в кабинете психолога локомотивного депо после рейса.

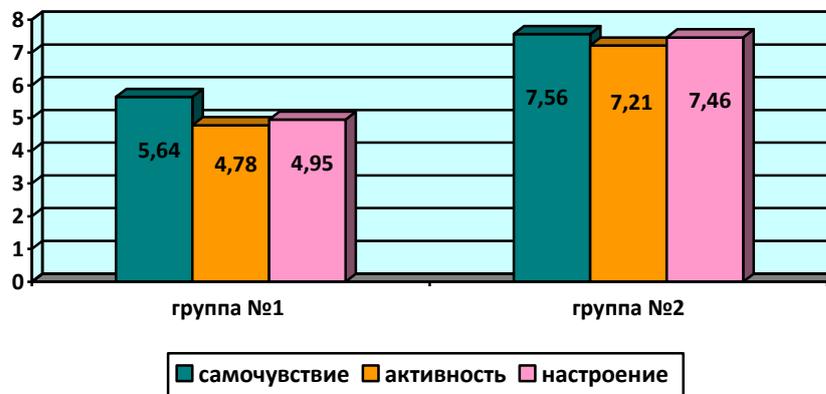


Рисунок 4 - Тест «САН» самочувствие, активность, настроение

Проведение этого теста подтверждено расчетом адаптационного потенциала. В основной первой группе отмечено превышение средних величин САД $151,92 \pm 9,63$ мм.рт.ст. и ДАД $87,7 \pm 7,41$ мм.рт.ст., чем в группе № 2. АД у водителей локомотивов ($63,73 \pm 7,05$ мм.рт.ст.) превышало значение у второй группы ($34,61 \pm 7,29$ мм.рт.ст.). Определено, что в группе курящих водителей локомотивов с АГ отмечено снижение показателей теста «САН». Так самочувствие оценено на $4,21 \pm 0,52$; в группе №2 - $6,35 \pm 0,62$ ($p = 0.010$); активность в первой группе $3,28 \pm 0,34$; в группе некурящих водителей с АГ - $6,48 \pm 0,37$ ($p = 0.00001$); настроение в группе курящих водителей локомотивов с АГ $3,67 \pm 1,24$; некурящих - $6,51 \pm 0,42$ ($p = 0.035$). Расчет АП в группе курящих и некурящих водителей локомотивов также достоверно различался, в группе курящих водителей локомотивов АП = $3,34 \pm 0,23$, что свидетельствует о срыве адаптации; в группе некурящих - $2,65 \pm 0,72$ ($p = 0.028$).

Для комплексного анализа состояния здоровья работников железнодорожного транспорта нами был рассчитан адаптационный потенциал, расчет которого мы

рекомендуем для оценки вегетативного обеспечения и состояния сердечно-сосудистой системы у водителей локомотивов (табл.5).

Таблица - 5 Адаптационный потенциал и уровень функционального состояния сердечно-сосудистой системы у исследуемых групп

показатели	группа №1(n=41)	группа №2 (n=21)	p
САД, мм.рт.ст.	151,92±9,63	146,04±10,66	p=0.683
ДАД, мм.рт.ст.	87,7±7,41	61,52±5,83	p=0.0073 *
ПД, мм.рт.ст.	63,73±7,05	34,61±7,29	p=0.0056 *
Индекс Кердо, %	-23%	-19%	
АП, усл.ед.	3,22±0,33	2,38±0,15	p=0.023 *

В группе водителей локомотивов выявлено повышение значение АП (3,22±0,33), что подтверждает ранее полученные данные о нарушении адаптации. Удовлетворительный уровень адаптации определен в группе №2 (2,38±0,15). Незначительные изменения адаптации могут быть компенсированы отдыхом. Вегетативное обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы оценено по Индекс Кердо, причем в 1 группе выявлено преобладание парасимпатической составляющей нервной системы (-23), соответственно в группе №2 (-19%). Повышение показателей КРИ (3,56±0,55 усл.ед.), в группе №1, свидетельствует от напряжённости адаптационных механизмов.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение корреляционных связей, подтверждающих значимость исследуемых параметров эндотелиальной и вегетативно дисфункции в формировании и прогрессировании АГ в группе водителей локомотивов (табл.6).

Таблица 6 – корреляционный анализ полученных результатов

Корреляция	Сила корреляции, R	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Вибрация ↔ VEGF	0.451	Слабая	p<0.05
Вибрация ↔ МСР-1	0.52	Заметная	p<0.05
Вибрация ↔ Эндотелин-1	0.571	Заметная	p<0.05
ШУМ ↔ VEGF	0.51	Заметная	p<0.05
Шум ↔ Эндотелин-1	0.498	Заметная	p<0.05
Шум ↔ МСР-1	0.562	Заметная	p<0.05
Шум ↔ АП	0.51	Заметная	p<0.05
Шум ↔ КА	0.465	Заметная	p>0.05
АП ↔ КА	0.34	Умеренная	p<0.05
АП ↔ САД	0.732	Высокая	p<0.05

Установлена заметная степень корреляции (согласно шкале Чеддока) по уровню общей вибрации, в кабине водителя локомотива (основное место работы), с показателями

дисфункции эндотелия с VEGF(R=0.451), MCP-1(R=0.52) и ЭТ-1 (R=0.571), которые являются наиболее значимыми диагностическими критериями эндотелиальной дисфункции при АГ. Это подтверждает наше предположение о том, что в данной профессии ранний АГ напрямую связан с дополнительными факторами риска, факторами трудового процесса - вибрация и шум ПДУ которых превышен.

Установлена корреляционная зависимость АП-САД (R=0,732) и АП-КА(R=0,34), однонаправленность подтверждается, как повышением АД, так и выявленной дислипидемией. Проведенный анализ взаимосвязи АП с КА с умеренной степенью корреляции, указывает на напряжение адаптационных структур.

Поскольку основная цель проводимого исследования направлена на повышение эффективности медицинского обслуживания в лечебных учреждениях ОАО «РЖД», для подтверждения выводов проведенного исследования выведена формула на основании которой можно судить о прогнозе развития сердечно-сосудитых осложнений, в т.ч. безболевой ишемии миокарда у пациентов с АГ.

Формула выглядит следующим образом:

$$Y = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + K_3 X_3 + \dots + K_n X_n ,$$

где Y – значение вероятности результирующего (зависимого) признака, $X_{1,2,3...N}$ – значения признаков-факторов (влияющих признаков), $K_{1,2,3...N}$ – коэффициенты регрессии, K_0 – свободный член уравнения. Для оценки степени сопряженного влияния факторов на результат вычислялся коэффициент множественной корреляции R. Статистическая достоверность регрессии оценивалась по критерию Фишера F при $p < 0,05$

Построенное уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = -3.151 + 0.077 * X_1 + 0.033 * X_2 + 0.0005 * X_3 + 0.0036 * X_4 + 0.04 * X_5$$

где Y(округленное до целого) – показатель прогнозируемого значения развития безболевой ишемии миокарда (0-1- нет, 3-есть)

-3.151 – константа; X_1 - длительность АГ (г); X_2 - САД (мм.рт.ст.); X_3 - ММЛЖ (г); X_4 - эндотелин – 1; X_5 - КА

Модель является эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,826$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 \cdot 100 = 68,3\%$), статистически значимой (критерий Фишера $F = 29,076$; $p < 0,0001$), обладает хорошими показателями адекватности, для прогностической оценки развития сердечно-сосудитых осложнений, в т.ч. безболевой ишемии миокарда. Диагностическая точность модели оказалась достаточно высокой. Чувствительность и специфичность модели 88,2 % и 100 % соответственно.

Таким образом, установлено, что при регулярном прохождении профилактических и предрейсовых медицинских осмотров причинами отстранения в 58% случаев является повышенное АД. В группе водителей локомотивов на фоне модифицированных факторов риска формирования АГ таких, как гиподинамия, избыточная масса тела, постоянное воздействие на работе факторов физической природы (шум, вибрация, ЭМИ, освещенность), десинхроноза, нервно-эмоционального напряжения и сбоя биоритмов все это способствует раннему дебюту АГ, выраженности клинических симптомов при сокрытии жалоб. Паттерн, как комбинация результатов исследования, состоит из повышения АД, дислипидемии, повышения показателей дисфункции эндотелия, гипертрофии левого желудочка, экстрасистолии, повышении АП, снижении показателей психологического теста «САН», как проявление психовегетативного дисбаланса в группе водителей локомотивов. Одним из результатов исследования является расчет коэффициента корреляции и уравнения множественной регрессии, где составляющими являются показатели, характеризующие диагностические признаки АГ.

Совокупность показателей эндотелиальной и вегетативной дисфункции, на наш, взгляд является диагностическим критерием и основной для прогностической оценки сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. ишемии миокарда.

ВЫВОДЫ

1. У водителей локомотивов прогрессирование артериальной гипертензии сопровождается наличием феномена «здорового работника» и низким комплаенсом, проявляется в возрасте до 40 лет при стаже работы до 10 лет, что на 5 лет раньше, чем у вспомогательного персонала, при одинаковых социальных и популяционных факторах.
2. При сравнительной оценке клинико-лабораторных показателей установлено, что у водителей локомотивов на 15% чаще выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение желудочковых экстрасистолий на 35%, дислипидемия (20%), более выраженные среди курящих работников.
3. У водителей локомотивов, особенно курящих, диагностическим критерием прогрессирования артериальной гипертензии являются маркеры дисфункции эндотелия (эндотелин-1, VEGF, MCP-1), превышающие в 2 раза аналогичные показатели в группах сравнения, в 10 раз – референсные значения, коррелируя с параметрами шума и вибрации.

4. Проведение психофизиологического обследования выявило низкие баллы по шкале «САН» и ухудшение вегетативного обеспечения по повышению показателей адаптационного потенциала, кардиореспираторного индекса, свидетельствующие о формировании дизадаптационного синдрома с более выраженным отклонением у курящих.
5. Корреляционный анализ между показателями эндотелиальной и вегетативной дисфункции, а также факторами риска артериальной гипертензии, выявил закономерности для прогноза осложнений и подтверждения производственной обусловленности артериальной гипертензии у водителей локомотивов.

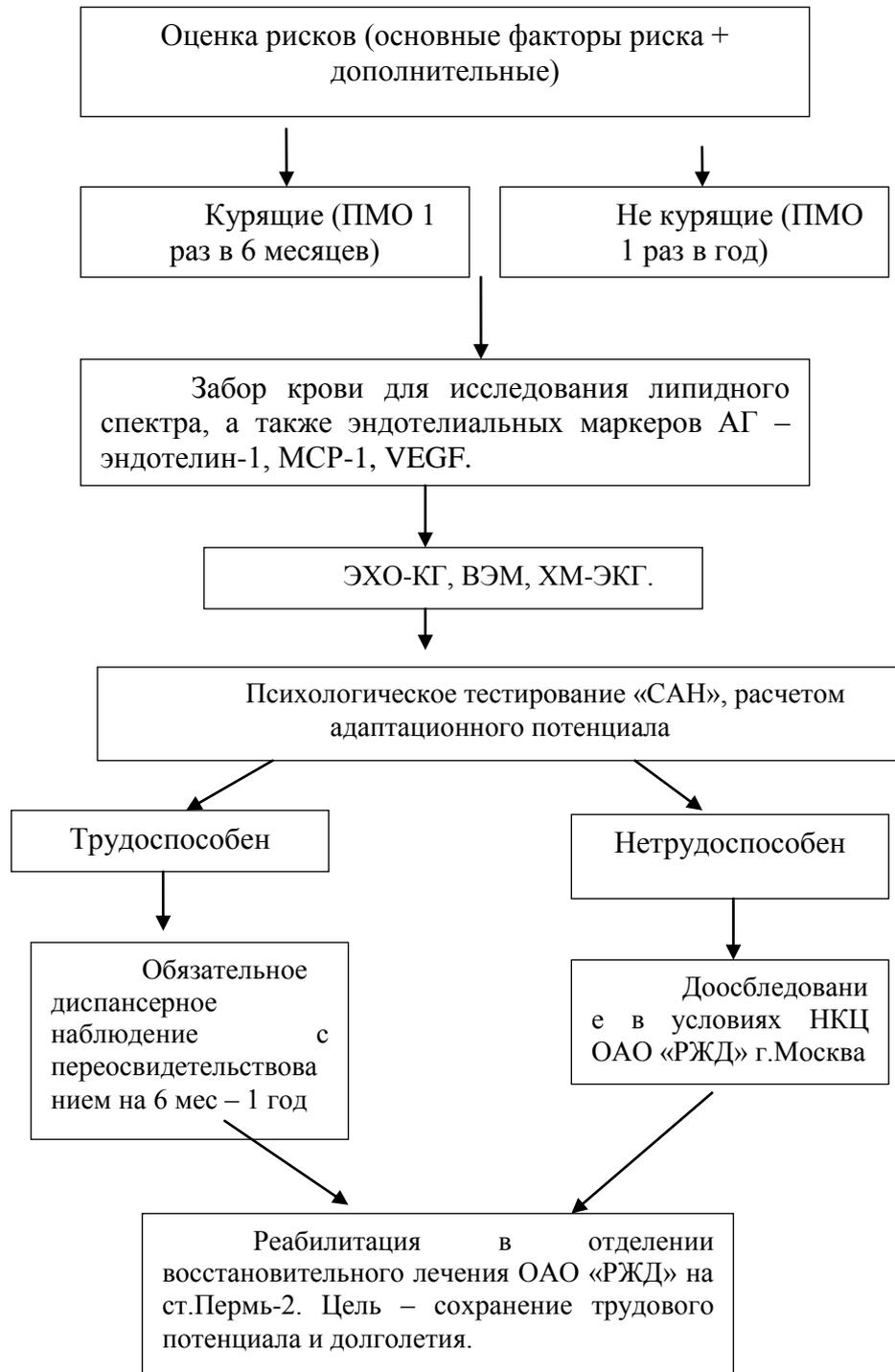
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях отделения медицинской профилактики в стандарт профосмотра необходимо включить проведение психологического тестирования с использованием теста «САН» - самочувствие, активность, настроение и расчетом адаптационного потенциала для раннего выявления психологической нестабильности.
2. В рамках проведения периодических медицинских осмотров и диспансеризации рекомендовано определять уровень эндотелина-1, VEGF и MCP-1 для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции, как критериев прогрессирования артериальной гипертензии.
3. В группу риска по развитию артериальной гипертензии включить курящих водителей локомотивов с проведением углубленного медицинского осмотра, с частотой 1 раз в 6 месяцев и расширением профилактических рекомендательных мероприятий.
4. Для оценки прогноза сердечно-сосудистых осложнений в программы информационного обеспечения ввести расчет полученного уравнения множественной регрессии:

$$Y = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + K_3 X_3 + \dots + K_n X_n ,$$

где Y – значение вероятности результирующего (зависимого) признака, $X_{1,2,3...N}$ – значения признаков-факторов (влияющих признаков), $K_{1,2,3...N}$ – коэффициенты регрессии, K_0 – свободный член уравнения. Для оценки степени сопряженного влияния факторов на результат вычислялся коэффициент множественной корреляции R .

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ ВОДИТЕЛЕЙ ЛОКОМОТИВОВ С ДИАГНОЗОМ АГ



ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Важнейшим направлением в ранней диагностике АГ является изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, а именно эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, васкулоэндотелиального фактора роста. Проведение на амбулаторном уровне психологических тестов для раннего определения вегетативной дисфункции (теста «САН»

с расчетом адаптационного потенциала) позволит повысить диагностическую точность разработанной модели по определению прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений в группе водителей локомотивов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

1. Малютина, Н.Н. Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задачи по его укреплению на ближайшие годы / Н.Н.Малютина, Р.Б.Еремеев, Л.А.Тараненко, **А.С.Толкач (А.С.Куданкина)**, В.Г.Костарев // Медицина труда и промышленная экология.-2012.-№ 12-С.- 4-8.
2. Малютина, Н.Н. Необходимость формирования здоровьесберегающего поведения на промышленных предприятиях Пермского края / Н.Н. Малютина, Т.М. Лебедева, Т.Л. Лепихина, Ю.В. Карпович, Л.А. Тараненко, **А.С. Толкач (А.С.Куданкина)**, А.В. Наумкин // Здоровье семьи - 21 век.-2013.- № 3.- С. 8.
3. Малютина, Н.Н. Анализ факторов риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта / Н.Н. Малютина, **А.С. Толкач (А.С.Куданкина)**//Терапевт.-2014.-№5-С.18-22.
4. Малютина, Н.Н. Взаимосвязь факторов риска преморбидной патологии и предикторов дисфункции эндотелия в группе работников локомотивного депо / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко, **А.С.Толкач (А.С.Куданкина)**, М.С. Невзорова //Анализ риска здоровью.-2015.-№4(12).-С.73-78.
5. Лузина, С.В. Особенности течения гипертонической болезни, ассоциированной с эрозивными повреждениями желудочно-кишечного тракта, в группе - машинистов железнодорожного транспорта /С.В.Лузина, Н.Н.Малютина, **А.С.Толкач (А.С.Куданкина)** // Медицина труда и промышленная экология.-2015.-№9.-С.85-86.
6. Малютина Н.Н. Дисфункция эндотелия, психологический статус и показатели адаптогенеза в группе водителей локомотивов с артериальной гипертензией / Н.Н.Малютина, **А.С.Толкач (А.С.Куданкина)** // Современные проблемы науки и образования.-2017.-№2. Дата публикации 15.03.2017. (URL:<https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26187> (дата обращения 15.04.2017.

Работы, опубликованные в других изданиях

7. **Толкач А.С. (А.С.Куданкина)**, Модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний водителей локомотивов / **А.С.Толкач (А.С.Куданкина)**, Н.Л.Владимирская, С.В.Лузина // Материалы научной сессии ПГМА- 2014.- С.87-89.
8. Лузина, С.В. Анализ заболеваемости работников железнодорожного транспорта, направленных в терапевтическое отделение больницы / С.В. Лузина, **А.С. Толкач (А.С.Куданкина)**, Н.Н. Хорошавина // Материалы научной сессии ПГМА.- 2014.-С. 40-42.
9. Малютина, Н.Н. Безболевая ишемия миокарда как риск внезапной смерти у работников локомотивного депо / Н.Н. Малютина, **А.С. Толкач (А.С.Куданкина)** // «Актуальные вопросы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» 21-23 мая 2014 года: матер. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием / под общ. ред. акад. РАМН Г.Г.Онищенко, чл.-корр. РАМН Н.В.Зайцевой.- Пермь: Книжный формат.- 2014.- С. 447-449.
10. Малютина Н.Н. «Способ диагностики нарушений микроциркуляции при остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения» // Решение о выдаче патента от 23 сентября 2013 г. по заявке №2012148076/15/ Малютина Н.Н., Невзорова М.С., Тараненко Л.А., **Толкач А.С. (А.С.Куданкина)**.
11. **Tolkach A.S. (Kudankina A.S.)** Die zu modifizierenden Risikofaktoren bei Herz-und Kreislaufkrankheiten von Lokomotivführern /**A.S.Tolkach¹(Kudankina A.S.)**, N.N.Malyutina².
¹Aspirantin des Lehrstuhls für Berufskrankheiten und Therapie Staatliche Medizinischen Wagner-Akademie Perm, ²Doktor der Medizin, Professor des Lehrstuhls für Berufskrankheiten und Therapie Staatliche Medizinischen Wagner-Akademie Perm / Материалы научной конференции ПГМА с международным участием.-2014.-С.26.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АП - адаптационный потенциал
ВЭМ – велоэргометрия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ИМТ – избыточная масса тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коэффициент атерогенности
КРИ – кардиореспираторный индекс
ЛЖ – левый желудочек
МСР – 1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин - 1
НРС – нарушение ритма сердца
ПДУ – предельно допустимый уровень
САД – систолическое артериальное давление
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ЭХО–КГ – эхокардиография
ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста