



## Разработка фенотипа коморбидности кислотозависимых заболеваний и синдрома артериальной гипертензии для персонализированного подхода к диагностике и лечению

Малютина Н. Н., Лузина С. В., Парамонова С. В., Юй Н. Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

**Для цитирования:** Малютина Н. Н., Лузина С. В., Парамонова С. В., Юй Н. Д. Разработка фенотипа коморбидности кислотозависимых заболеваний и синдрома артериальной гипертензии для персонализированного подхода к диагностике и лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 61–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-61-71

✉ Для переписки:

**Малютина**

**Наталья**

**Николаевна**

dr-malyutina

@yandex.ru

**Малютина Наталья Николаевна**, заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; д.м.н., профессор

**Лузина Светлана Владимировна**, к.м.н., главный врач

**Парамонова Светлана Васильевна**, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии

**Юй Николай Дмитриевич**, к.м.н., начальник Свердловской дирекции здравоохранения

### Резюме

**Цель исследования.** Распространенность заболеваний гастродуоденальной зоны и сердечно-сосудистой патологии среди работающего населения вызывает тревогу. С целью разработки фенотипов коморбидности кислото-зависимых заболеваний гастродуоденальной зоны и синдрома артериальной гипертензии у работников опасного труда проведено исследование состояния из здоровья.

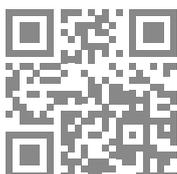
**Материалы и методы.** Сформированы 4 группы наблюдения, в возрасте от 40 до 60 лет, со стажем работы более 10 лет. Первая группа состояла из 51 пациента с артериальной гипертензией, Вторая — 26 пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями, третья — 25 работников с коморбидной патологией. Четвертую группу составили 24 работника без указанной патологии. Клиническое обследование проводилось в рамках клинических обследований в условиях отделенческой клинической больницы ОАО «РЖД». Для уточнения психо-эмоционального статуса проведено психометрическое тестирование с использованием шкалы тревоги Стилбергера — Ханина и теста САН. Биохимическое исследование крови включало определение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, липидного спектра, титра антител к *Helicobacter pylori*, количества эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1. Инструментальные методы: фиброгастродуоденоскопия, суточное мониторирование артериального давления.

**Результаты и выводы.** Показатели общей заболеваемости среди работников локомотивных бригад выше отраслевых. В структуре хронических заболеваний распространенность изолированной артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны превышает 60%, а расчетный коэффициент вероятности сочетания в 6 раз превышает популяционный. Развитие коморбидности артериальной гипертензии и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в условиях длительного воздействия комплекса производственных факторов у стажированных работников сопровождалось превалированием личностной и ситуационной тревожности как отражением дезадаптационного синдрома. Выделены основные патофизиологические определяющие модули в каждой группе пациентов: дисциркуляторно-воспалительный модуль выделен в качестве фенотипа коморбидности изучаемых патологий. Полученные данные позволяют формировать персонализированный подход к профилактике и лечению коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** кислото-зависимые заболевания, коморбидность, артериальная гипертензия, производственно обусловленные заболевания, фенотип

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CH5BVX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-61-71>

# Development of a comorbidity phenotype of acid-dependent diseases and arterial hypertension syndrome for a personalized approach to diagnosis and treatment

N. N. Malyutina, S. V. Luzina, S. V. Paramonova, N. D. Yui

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

**For citation:** Malyutina N. N., Luzina S. V., Paramonova S. V., Yui N. D. Development of a comorbidity phenotype of acid-dependent diseases and arterial hypertension syndrome for a personalized approach to diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 61–71. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-61-71

✉ *Corresponding author:*

**Natalia N. Malyutina**  
dr-malyutina  
@yandex.ru

**Natalia N. Malyutina**, Doc. of Med.Sci., Professor, Head of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology, Clinical and Laboratory Diagnostics; *ORCID: 0000-0002-3475-2505, SPIN: 9767-7035*

**Svetlana V. Luzina**, Can. of Med.Sci., Chief Physician

**Svetlana V. Paramonova**, Can. of Med. Sci., assistant of department of psychiatry, narcology and medical psychology; *ORCID: 0000-0003-3546-5505*

**Nikolay D. Yui**, Can. of Med. Sci., Head of Directorate of Healthcare of Sverdlovsk of Russian Railways

## Summary

**Purpose of the study.** The prevalence of diseases of the gastroduodenal zone and cardiovascular pathology among the working population is alarming. In order to develop phenotypes of comorbidity of acid-dependent diseases of the gastroduodenal zone and the syndrome of arterial hypertension in hazardous workers, a study of the state of health was carried out.

**Materials and methods.** 4 observation groups were formed, aged 40 to 60 years, with work experience of more than 10 years. The first group consisted of 51 patients with arterial hypertension, the second — 26 patients with acid-dependent diseases, the third — 25 workers with comorbid pathology. The fourth group consisted of 24 workers without this pathology. The clinical examination was carried out as part of clinical examinations in the conditions of the departmental clinical hospital of Russian Railways. To clarify the psycho-emotional status, psychometric testing was carried out using the Stilberger-Khanin anxiety scale and the SANT test. A biochemical blood test included the determination of the level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, creatinine, lipid spectrum, antibody titer to *Helicobacter pylori*, the amount of endothelin-1, monocytic chemoattractant protein-1. Instrumental studies: fibrogastroduodenoscopy, daily monitoring of blood pressure.

**Results and conclusions.** Indicators of general morbidity among employees of locomotive crews are higher than those of the industry. In the structure of chronic diseases, the prevalence of isolated arterial hypertension and erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone exceeds 60%, and the calculated probability coefficient of the combination is 6 times higher than the population one. The development of comorbidity of arterial hypertension and erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone under conditions of long-term exposure to a complex of production factors in trained workers was accompanied by the prevalence of personal and situational anxiety as a reflection of the maladjustment syndrome. The main pathophysiological determining modules in each group of patients were identified: the dyscirculatory-inflammatory module was identified as a phenotype of the comorbidity of the studied pathologies. The data obtained allow us to form a personalized approach to the prevention and treatment of comorbid pathology.

**Keywords:** acid-dependent diseases, comorbidity, arterial hypertension, work-related diseases, phenotype

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Прогрессирующая трудонедостаточность признана одной из стратегических угроз национальной безопасности в области экономики (Указ Президента РФ от 31.12.2015 г. № 683), приоритетное значение имеет профилактическая медицина, направленная на профессиональное и соматическое здоровье работников. В этой связи актуальна модернизация медико-профилактической помощи работающему населению. Особое место в ней занимает изучение

производственно обусловленной патологии и ее сочетания, а также внедрение «бережливых технологий» по оценке риска взаимного потенцирования. Целью национального проекта «Здравоохранение» является снижение к 2024 году показателя смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы до 450 на 100000 человек на всех этапах оказания медицинской помощи, от профилактики до реабилитации.

При изучении данной проблемы рядом авторов было установлено, что в 83,3% артериальная гипертензия (АГ) сочетается с заболеваниями органов пищеварения [1].

Сочетание АГ и язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желудка варьирует от 11,6 до 50%, ранее в разных производственных группах данное сочетание считалось случайным в силу вегетативной дисрегуляции [2].

На прогностическую оценку при АГ оказывают влияние не только уровень АД, поражение органов мишеней и наличие ассоциированных заболеваний, но и присутствие сопутствующий заболеваний и осложнений [3]. Это неудивительно, ведь одним из осложнений АГ является кровотечение, не только при наличии разрыва при сосудистых аномалиях головного мозга, но, например, при острых желудочных кровотечениях на фоне хронической язвенной болезни или острой стрессорной язвы желудка [4].

На современном этапе АГ рассматривается не как моновариантная патология, актуально её изучение с позиции мультиморбидности и коморбидности [5]. Наиболее распространёнными хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями является ЯБ желудка и ДПК, при этом тенденции к снижению не наблюдается [6]. Ассоциация АГ и КЗЗ изменяют клиническое течение болезни, вследствие этого необходим персонифицированный подход для коррекции диагностики и лечения пациентов [7, 8, 9].

В условиях современного железнодорожного транспорта организм работника подвергается воздействию комплекса производственных факторов, каждый из которых может характеризоваться различным уровнем/интенсивностью воздействия вредных производственных факторов, от допустимых (2 класс) до вредных (3.1–3 класс) [10]. Для современного производства характерна постоянная смена действующих факторов, комплексного их влияния на организм работников, интенсивности их воздействия в течение трудового процесса. В структуре нарушений здоровья работников на лидирующие позиции выходят неспецифические в этиологическом отношении, общие соматические заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ИБС, ЯБ и др., которые характеризуются как производственно-обусловленными (ПОЗ) “Work related diseases” [11].

Эксперты ВОЗ подчёркивают, что общими заболеваниями, в патогенезе которых труд является фактором риска развития общего полиэтиологического заболевания, болеет всё трудоспособное население [12].

Анализ результатов медико-социального мониторинга в условиях железнодорожного транспорта свидетельствует о том, что среди более чем 2300 профессий работников железнодорожного транспорта около 30% связаны с отрицательным воздействием на организм работников двух и более производственных факторов. В наибольшей степени это касается машинистов локомотивов и их помощников, которые подвергаются комплексу большого числа факторов производственной среды и трудового процесса. Это, в первую очередь,

шум и вибрация, тяжесть и напряжённость труда, неблагоприятные климатические условия, длительное пребывание в малочисленном экипаже, частая смена временных и климатических поясов, нарушение режима сна и отдыха, монотонность труда. Постоянное воздействие комплекса вредных и опасных факторов приводит к высокому психоэмоциональному напряжению, перенапряжению зрительного и слухового анализаторов, развитию различных не только профессиональных, но значительно чаще – общих полиэтиологических заболеваний, что обуславливает необходимость психологического сопровождения для восстановления адаптационного потенциала работников [13, 14, 15, 16].

Установленные производственные факторы имеют значение в развитие заболеваний ЖКТ. По данным ученых [17], распространённость КЗЗ ГДЗ, сопровождающихся временной нетрудоспособностью (ВУТ), среди машинистов и помощников машинистов, достигает 30% (29,1±2,1%). Течение заболевания у работников железнодорожного транспорта характеризуется высокой распространённостью факторов риска ulcerогенеза (нарушение режима питания – 77,1%, предязвенный анамнез – 60,6%), выраженностью диспепсических (83,6%) и моторных (63,9%) расстройств, большой частотой эрозивных поражений ГДЗ (42,6%) [18].

Рецидивы КЗЗ ГДЗ у работников железнодорожного транспорта сопровождается развитием у большинства пациентов признаков социально-психологической дезадаптации: высокими уровнями личностной, ситуативной тревожности и депрессии. Существуют тесные прямые корреляционные связи между выраженностью тревожно-депрессивных расстройств, частотой эрозивных поражений ГДЗ, желудочной локализацией язвенного процесса, профессиональным стажем и давностью заболевания.

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

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

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

На основании «Методических рекомендаций по оценке условий труда для основных профессий

ОАО «РЖД» утвержденных распоряжением ОАО «РЖД» от 19 декабря 2012 года N 2614р, работа машинистов и помощников машинистов относится к второму классу опасности трудового процесса.

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

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

движущимися объектами (пешеходы, транспорт, скот, находящиеся непосредственно у железнодорожного полотна).

Другой вид информации для машиниста – сигналы о работе локомотива, которые он получает путём наблюдения за показателями приборов. Поэтому вся деятельность по управлению локомотивом требует, прежде всего, постоянного напряжения внимания, зрения и слуха. Общая сумма раздражителей, действующих на машиниста во время одной поездки около 7000, из которых 800–900 являются производственно-важными (светофоры, сигналы, указатели и пр.).

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

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

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НУЗ «ОКБ на ст. Пермь-2 ОАО «РЖД», с 2013–2019 гг.

Проведено обследование 2775 работников локомотивных бригад ОАО «РЖД» Пермского отделения Свердловской железной дороги: машинисты и помощники машинистов электропоездов. Критерии включения в исследование: Возраст от 25 до 60 лет, Мужской пол, Работники локомотивных бригад ОАО «РЖД», со стажем работы более 5 лет, Наличие дефекта СОЖ и/или ДПК, подтверждённое ФГС, АГ: II стадии, 1–2 степени, 1–2 группы сердечно-сосудистого риска (ESH/ESC2003/2007 гг.; ВНОК 2003/2008, 2013;2016). Письменное согласие пациента на участие в исследовании.

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

Работа проводилась в три этапа. На первом этапе изучены 2775 медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), карты медицинских осмотров (форма 023) и годовые отчеты

по заболеваемости (форма №№ 12,14), по котором уточнена структура и характер и уровень заболеваний по шкале Ноткина. По амбулаторным картам проанализировано наличие заболеваний у 1147 пациентов с установленными диагнозами артериальная гипертония, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, эрозивные гастриты и дуодениты.

На втором этапе из когорты пациентов, согласно критериям включения, сформированы 4 группы наблюдения, в возрасте от 40 до 60 лет, со стажем работы более 10 лет. Первая группа состояла из 51 пациента с АГ. Вторая группа – из 26 пациентов с КЗЗ и третья группа сформирована из 25 работников с коморбидной патологией (артериальная гипертония в сочетании с кислото-зависимыми заболеваниями гастродуоденальной зоны). Четвертую группу составили 24 работника локомотивных бригад, условно принятые за здоровых лиц.

Сравнительная характеристика групп по возрасту и стажу работы дана в таблице 1.

**Таблица 1**  
Возраст и стаж работы в группах обследуемых, М ± 2m

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

Все пациенты, включённые в исследование, находились в трудоспособном возрасте, имели стаж работы (экспозиции комплекса факторов трудового

процесса и условий труда) не менее 10 лет, группы сопоставимы по возрасту и стажу ( $p > 0,05$ ), профессиональной пригодности.

## Методики обследования

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

Кроме того, для уточнения психо-эмоционального статуса проведено психометрическое тестирование с использованием шкалы тревоги Стилбергера – Ханина и теста САНТ.

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

При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – тревожность низкая, 31–44 балла – умеренная, 45 и более – высокая. Общеклиническое исследование крови включало определение общего количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, содержания гемоглобина, скорости оседания эритроцитов периферической крови стандартными методами лабораторного анализа на аппаратах полуавтоматического гематологического анализатора DREW 3 (Великобритания), 2012 г. и гематологического анализатора MEDONIC M 20 (Швеция), 2014 г. Общеклиническое исследо-

вание мочи – анализатором мочи UriscanOptima, 2009 г. Биохимическое исследование крови включало определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (МЕ/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (МЕ/л), глюкозы (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), ХСЛПВП, ХСЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) (ммоль/л) стандартными методами биохимического анализа. Биохимический анализ крови выполнен на автоматическом биохимическом анализаторе “Hemalyzer-2000” с использованием реактивов фирмы “VectorBest”, 2012 г. Инструментальные исследования: фиброгастродуоденоскопия проводилась аппаратом «Олимпас gif E» 2005 г., «Олимпас gif XQ-30» 1995 г., суточный профиль АД – с помощью суточного мониторинга АД “BPlab” Россия, Санкт-Петербург, 2014 г. Суточное мониторирование артериального давления проводили всем обследуемым. Были использованы портативные приборы Монитор носимый АД (фирма «БиПиЛАБ К», № 13069286, г. Санкт-Петербург, Россия).

Специальные методы: определение титра антител к *Helicobacter pylori* выполнен медицинским лабораторным фонетром “Stat-Fax-303+” 1999 г, показатели дисфункции эндотелия: определение количества эндотелина-1 (ЭТ-1), методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов фирмы Biosource, Europe S. A. на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), содержание цитокина MCP-1 в сыворотке крови проведено методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе “Stat-Fax-2100”.

## Результаты

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) [18].

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 – 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%.

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

**Таблица 2**  
Сравнение основных изучаемых параметров в группах  
**Примечания:**  
\* Статистически достоверные (p < 0,05) отличия от группы здоровых  
# Статистически достоверные (p < 0,05) различия от группы АГ + ЭЯП ГДЗ

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

**Таблица 3**  
Корреляция маркеров эндотелиальной функции у здоровых работников

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

течением заболевания. Выявление *Helicobacter pylori* снизилось до 58%, причем в третьей группе установлен длительный стаж АГ и присоединение в дальнейшем ЭЯП ГДЗ.

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).

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 отмечено статистически значимое повышение уровня маркеров неспецифического воспаления МСП-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 МСП-1 при этом самый высокий, коррелирует с уровнем лейкоцитов, отражая увеличение степени воспаления эндотелия, так как синтез МСП-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 МСП-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, МСП-1, ЭТ-1 (таблица 3).

Эти данные полностью согласуются с результатам исследований, выполненных ранее [19].

Достоверный уровень корреляций присутствовал между возрастом и стажем с уровнем МСП-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 МСП-1 имеет большее патогенетическое значение. Выявлена отрицательная связь между ЭТ-1, МСП-1 и содержанием эритроцитов и гемоглобина периферической крови (r = -0,49 и r = -0,32 соответственно) и прямая – числа тромбоцитов с МСП-1 (r = +0,30) (таблица 4).

Корреляция изучаемых биохимических параметров у здоровых прослеживаются только между уровнем гликемии и содержанием ЭТ-1 (r = +0,45) и уровнем ХС и МСП-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 МСП-1 (табл. 3), корреляции между маркерами эндотелиальной функции и уровнем лейкоцитов: СРБ-hs и МСП-1, с уровнем

**Таблица 4**  
Корреляции (r) 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

**Таблица 5**  
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

**Таблица 6**  
Параметры, характеризующие особенности психологических тестов у работников железнодорожного транспорта при АГ, КЗЗ ГДЗ и их сочетании, М±2m

Исследуемые параметры	Здоровые (n = 15)	АГ (n = 19)	КЗЗ ГДЗ (n = 16)	АГ+КЗЗ (n = 17)
	<b>Тест Спилберга (N 31-45)</b>			
• личностная тревожность	32,1± 2,2	30,1± 1,6*	38,9± 3,4**	34,1± 1,8*
• ситуационная тревожность	31,6±2,0	27,5± 2,4	54,3± 4,2**	38, 6±2,4**@
<b>Тест Люшера (N до 6)</b>				
уровень тревожности	3,6± 1,8	2,7± 0,6	6,4 ± 0,6**	4,8± 1,0**@

**Примечания:**  
\* Статистически достоверные (p<0,05) отличия от группы здоровых.  
# Статистически достоверные (p< 0,05) различия от группы АГ.  
@ Статистически достоверные (p< 0,05) различия от группы КЗЗ ГДЗ.

ЭТ-1, а также тромбоцитов и СОЭ. При этом число тромбоцитов достоверно коррелирует с содержанием СРБ-hs и в большей степени с МСР-1. Данные могут свидетельствовать о формировании при ЭЯП неспецифической системной воспалительной реакции, 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 5, 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.

У пациентов с коморбидным течением корреляции 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, доказывает 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.

Профессиональная деятельность работников характеризуется преобладанием нагрузок на сенсорные системы организма (прежде всего, зрительную) на фоне сниженной физической активности; вероятностью периодического возникновения состояния монотонии в процессе поездной работы, а также необходимостью поддержания бдительности на протяжении рабочей смены; значительным нервно-психическим напряжением, обусловленным высокой ответственностью за результат работы – обеспечение безопасности движения [20, 21].

Проводилась диагностика психических состояний, свойств личности и межличностных отношений, углубленная работа по психодиагностике и последующему психологическому сопровождению опасного и напряженного труда водителей локомотивов.

Оценка состояния проводилась согласно стандартам про ведения теста Спилберга и теста Люшера.

При анализе результатов психологических методов исследования, нами получены следующие данные: во всех группах результаты тестов в пределах

допустимой нормы, однако наблюдается ряд интересных изменений. Показатель личностной и ситуационной тревожности преобладает в коморбидной группе и становится ещё выше в группе КЗЗ ГДЗ по сравнению со здоровыми и гипертониками (таблица 6). Ситуационная тревожность также более выражена в группе КЗЗ по сравнению с другими группами. Данные показатели мы расцениваем как повышения уровня личностной тревожности как черты характера, что влечёт за собой ответную реакцию водителей локомотивных бригад на происходящую ситуацию. Постоянная тревога во время рабочей смены приводит к перенапряжению и дезадаптации, вызывая эмоциональное выгорание. Анализируя уровень тревожности по тесту Люшера подтверждает полученные выше результаты, что свидетельствует о снижении стрессустойчивости, формируя хронический производственный стресс, снижая работоспособность в сложных дорожных ситуациях.

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 гипертонии в коморбидный фенотип, сочетающий АГ и ЭЯП ГДЗ. В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд критериев, входящих в уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,515 + 0,001 \cdot X1 + 0,547 \cdot X2 - 0,002 \cdot X3 + 0,044 \cdot X4 - 0,107 \cdot X5 - 0,048 \cdot X6$$

где Y – прогнозируемое значение развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с АГ (0 – нет, 1 – есть), X1 – МРС-1 (пг/мл), X2 – эндотелин-1 (fmol/ml), X3 – тромбоциты (109/л), X4 – лейкоциты (109/л), X5 – глюкоза (моль/л), X6 – холестерин (ммоль/л).

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 МРС-1  $>254,7$  пг/мл,

эндотелина-1  $>0,8$  fmol/ml, тромбоцитов  $>184$  109/л, лейкоцитов  $>7,7$  109/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 состояние. В ходе работы разработана мультифакторная модель, включающая в себя критерии, представленные в уравнении множественной регрессии:

$$Y = -1,523 + 0,703 \cdot X1 - 0,001 \cdot X2 + 0,041 \cdot X3 + 0,134 \cdot X4 + 0,142 \cdot X5$$

где Y (округлённое до целого) – прогнозируемое значение развития артериальной гипертонии у пациентов с ЭЯП ГДЗ (0 – нет, 1 – есть), X1 – эндотелин-1 (fmol/ml), X2 – тромбоциты (10<sup>9</sup>/л), X3 – лейкоциты (10<sup>9</sup>/л), X4 – глюкоза (моль/л), X5 – холестерин (ммоль/л).

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  $>0,8$  fmol/ml в сочетании с увеличением тромбоцитов  $>169$  10<sup>9</sup>/л, лейкоцитов  $>7,8$  10<sup>9</sup>/л, глюкозы  $>4,7$  моль/л, холестерина  $>3,8$  ммоль/л сопряжено

с коморбидным развитием артериальной гипертензии [22].

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

Пациентам с АГ, работающих в условиях комплекса производственных факторов, при выявлении показателей МРС-1  $>254,7$  пг/мл в сочетании

с увеличением 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., необходимо проведение фиброгастроудоденоскопии, определение *Helicobacter pylori* и кала на скрытую кровь, для диагностики клинических поражений ГДЗ. На фоне хронического течения ЭЯП ГДЗ при выявлении показателей эндотелин-1  $>0,8$  fmol/ml в сочетании с увеличением тромбоцитов  $>169 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитов  $>7,8 \cdot 10^9$ /л, глюкозы  $>4,7$  моль/л, холестерина  $>3,8$  ммоль/л., обосновано назначение СМАД, для диагностики скрытой АГ.

## Обсуждение

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

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

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

При коморбидном течении механизмы развития дисфункции эндотелия реализуются в большей

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

Сочетание АГ и кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) ГДЗ является закономерным и имеет патогенетические и этиологические корни, представляя принципиально новое состояние регуляторных систем организма.

Основываясь на классических представлениях кортико-висцеральной теории развития КЗЗ ГДЗ, и в первую очередь – эрозивных гастритов и ЯБ, подобное «постарение» больных КЗЗ ГДЗ можно связать с развитием корковой и вегетативной дисрегуляции протонной помпы. Этот вопрос заслуживает отдельного изучения и освещен ниже.

Под воздействием МСР-1 происходит также пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания за счет сосудистого повреждения. При изолированном течении АГ уровень МСР-1 реагирует в наименьшей степени, так как воспалительные реакции при АГ сопровождаются минимальной выраженностью нарушений холестеринового обмена, (как это обнаружено у работников подвижного состава).

Достоверных различий в уровне этого показателя не обнаружено в связи с его низкой специфичностью при различных патогенетических механизмах патологических процессов: локального воспаления при изолированном течении КЗЗ ГДЗ, системного

воспаления при коморбидном течении АГ и КЗЗ ГДЗ, и минимального воспалительного процесса на уровне резистивного русла артерий – при изолированной АГ.

## Литература | References

- Kravtsova T. Yu., Zarivchatsky M. F., Aleeva N. G., Blinov S. A., Repin V. N. The clinical picture of the combined course of arterial hypertension and duodenal ulcer in the outpatient practice of a local general practitioner and a polyclinic surgeon. *Perm Medical Journal*. 2017. No. 1, pp. 12–18. (in Russ.)  
Кравцова Т. Ю., Заривчацкий М. Ф., Алеева Н. Г., Блиннов С. А., Репин В. Н. Клиническая картина сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в амбулаторной практике участкового врача-терапевта и хирурга поликлиники. *Пермский медицинский журнал*. 2017. № 1, с. 12–18.
- Ivanyuk E. S., Lozhkina N. V., Ivanyuk A. S., Khlynova O. V., Tuev A. V. Possibilities of studying the state of the small intestine in patients with arterial hypertension. *Perm Medical Journal*. 2015;32(6):84–95. (in Russ.)  
Иванюк Е. С., Ложкина Н. В., Иванюк А. С., Хлынова О. В., Туев А. В. Возможности изучения состояния тонкой кишки у больных с артериальной гипертензией. *Пермский медицинский журнал*. 2015, Т. 32, № 6, с. 84–95.
- Karpov Yu. A. Arterial hypertension in patients with concomitant conditions and diseases: how to choose the optimal treatment. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):1445–1449. (in Russ.)  
Карпов Ю. А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 16, № 5. – с. 1445–1449.
- Shchekotov V. V., Repin V. N., Kravtsova T. Yu. Peptic ulcer and arterial hypertension association in the acute period of peptic ulcer bleeding: psycho-vegetative dysfunctions. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;5(23):42. (in Russ.)  
Щекоотов В. В., Репин В. Н., Кравцова Т. Ю. и др. Ассоциация язвенной болезни и артериальной гипертензии в острый период язвенного кровотечения: психовегетативные дисфункции // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2006. – Т. 5, прил. № 23. – с. 42.
- Funk S. D., Yurdagul A. Jr., Orr A. W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:569654. doi: 10.1155/2012/569654.
- Vakhrushev Ia. M., Gorbunov A. Iu. [Bile microelements of gallstones in cholelithiasis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(3):64–8. Russian. PMID: 19928002.  
Вахрушев Я. М., Горбунов А. Ю. «Содержание микроэлементов желчи в желчных камнях при холелитиазе» *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2009, no. 3, с. 64–68.
- Lazebnik L. B., Turkina S. V. NAFLD-associated comorbidity. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;(10):5–13. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.  
Лазебник Л. Б., Туркина С. В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(10):5–13. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.
- Rungoe C., Langholz E., Andersson M., et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut*. 2014 Oct;63(10):1607–16. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305607.
- Vertkin A. L. comorbid patient. Guide for practitioners. Moscow. Eksmo Publishing House. 2016. (in Russ.)  
Верткин А. Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Издательство «Эксмо»; 2016.
- Bukhtiyarov I. V., Rubtsov M. Yu., Yushkova O. I. Occupational stress as a result of shift work as a risk factor for health problems in workers. *Health risk analysis*. 2016;3(15):110–121. doi: 10.21668/health.risk/2016.3.12.  
Бухтияров И. В., Рубцов М. Ю., Юшкова О. И. Профессиональный стресс в результате сменного труда как фактор риска нарушения здоровья работников. Анализ риска здоровью, 2016, no. 3 (15), с. 110–121. doi: 10.21668/health.risk/2016.3.12.
- Denisov E. I., Chesalin P. V. Occupationally caused incidence and its evidence. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2007, no. 10, pp. 1–9. (in Russ.)  
Денисов Э. И., Чесалин П. В. Профессионально обусловленная заболеваемость и ее доказательность. *Медицина труда и промышленная экология*, 2007, no. 10, с. 1–9.
- Occupational health: work environment control and human health: Report of a WHO expert committee. (Technical Report Series / WHO; 535). World Health Organization, Geneva, 1975  
Профессиональная гигиена: контроль за состоянием производственной среды и здоровье человека: Доклад комитета экспертов ВОЗ. (серия технических докладов / ВОЗ; 535). Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1975
- Tsfasman A. Z., Alpaev D. V., Shabalina E. G. To the assessment of the daily profile of arterial pressure and the frequency of its possible variants. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015;1(1):13–17. (in Russ.)  
Цфасман А. З., Алпаев Д. В., Шабалина Е. Г. К оценке суточного профиля артериального давления и частоты его возможных вариантов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;1(1):13–17.
- Karetskaya T. D., Pfaf V. F., Chernov O. E. Occupational morbidity in railway transport. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015;1(1):1–5. (in Russ.)  
Карецкая Т. Д., Пфаф В. Ф., Чернов О. Э. Профессиональная заболеваемость на железнодорожном транспорте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;1(1):1–5.
- Kodinets I. N., Katamanova E. V., Lakhman O. L. Dynamic monitoring of the health of railway tunnel workers. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2017;(1):26–29. (in Russ.)

- Кодинец И. Н., Катаманова Е. В., Лахман О. Л. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья работников железнодорожного тоннеля. Медицина труда и промышленная экология. 2017;(1):26–29.
16. Bichkaev Ya.I., Gorohova L. M., Martynova N. A. Influence of production factors on the development of major diseases in various professional groups of railway workers. *Human Ecology*. 2008, No. 1, pp. 44–51. (in Russ.)  
Бичкаев Я. И., Горохова Л. М., Мартынова Н. А. «Влияние производственных факторов на развитие основных заболеваний у различных профессиональных групп железнодорожников» Экология человека, 2008, № 1, с. 44–51.
17. Oganezova I.A., Prudieva T. V., Larin V.I. Peptic ulcer in railway workers: the influence of professional affiliation on the formation of clinical and psychological patterns. *Human Ecology*. 2008, No. 12, pp. 24–28. (in Russ.)  
Оганезова И. А., Прудиева Т. В., Ларин В. И. Язвенная болезнь у работников железнодорожной отрасли: влияние профессиональной принадлежности на формирование клинко-психологических паттернов. Экология человека. 2008, № 12, с. 24–28.
18. Malyutina N.N., Sedinin A. L., Luzina S. V., Sedinina N.S. Features of the emotional state of railway workers. *Educational Bulletin "Consciousness"*, 2017;19(7):97–98. (in Russ.)  
Малютина Н. Н., Сединин А. Л., Лузина С. В., Сединина Н. С. Особенности эмоционального состояния работников железнодорожного транспорта. Образовательный вестник «Сознание». 2017, vol. 19, no. 7, с. 97–98.
19. Alieva A.M., Chirkova N. N., Pinchuk T. V., Andreeva O. N., Pivovarov V. Yu. Endothelins and cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;11 (115):83–87. (in Russ.)  
Алиева А. М., Чиркова Н. Н., Пинчук Т. В., Андреева О. Н., Пивоваров В. Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Российский кардиологический журнал. 2014;11 (115):83–87.
20. Zhidkova E.A., Gutor E. M., Vilk M. F., Pankova V. B., Onishchenko G. G., Gurevich K. G. Impact of working and behavioral risk factors on health damage in locomotive team workers. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2020;60(10):694–700. (in Russ.)  
Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Вильк М. Ф., Панкова В. Б., Онищенко Г. Г., Гуревич К. Г. Влияние производственных и поведенческих факторов риска на нарушение состояния здоровья у работников локомотивных бригад. Медицина труда и промышленная экология. 2020;60(10):694–700.
21. Voloshina N.I., Trishankova L. V., Gutor E. M., Zhidkova E. A., Gurevich K. G. Features of work and modifyable risk factors for cardiovascular diseases among locomotive team employees working in the metro and railways of st. Petersburg. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(30):12–19. (in Russ.) doi: 10.24412/2311–1623–2021–30–12–19.  
Волошина Н. И., Тришанкова Л. В., Гутор Е. М., Жидкова Е. А., Гуревич К. Г. Особенности трудовой деятельности и модифицируемых факторов риска сердечнососудистых заболеваний среди работников локомотивных бригад, работающих в метрополитене и на железных дорогах г. Санкт-Петербурга. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2021;9(30):12–19. doi: 10.24412/2311–1623–2021–30–12–19.
22. Malyutina N.N., Yui N. D., Luzina S. V., Vatolin D. M., Sosnin D. Yu. Prediction of the formation of the phenotype of comorbidity of arterial hypertension and erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in railway workers. *Perm Medical Journal*. 2022;39(6):17–27. doi: 10.17816/pmj39617–27.  
Малютина Н. Н., Юй Н. Д., Лузина С. В., Ватолин Д. М., Соснин Д. Ю. Прогноз формирования фенотипа коморбидности артериальной гипертонии и эрозивно-язвенных поражений gastroduodenальной зоны у работников железнодорожного транспорта // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39. – № 6. – С. 17–27. doi: 10.17816/pmj39617–27.