

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-27-33

УДК 616.12–008.331.1–057:656] — 06:616.33/342–002.44/446–037

Математическая формула прогноза фенотипа коморбидности — эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта

Малютина Н.Н.¹, Курникова И.А.², Смирнова Е.Н.¹, Лузина С.В.¹, Соснин Д.Ю.¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26, 614000)² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, 117198, Миклухо-Маклая, б. Россия)

Mathematical formula for predicting the phenotype of comorbidity — erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension in railway workers

N. N. Malyutina¹, I. A. Kurnikova², E. N. Smirnova¹, S. V. Luzina¹, D. Yu. Sosnin¹¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)² RUDN University (6, Miklucho-Maklaya st, Moscow, 117198 Russian Federation)

Для цитирования: Малютина Н. Н., Курникова И. А., Смирнова Е. Н., Лузина С. В., Соснин Д. Ю. Математическая формула прогноза фенотипа коморбидности — эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 27–33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-27-33

For citation: Malyutina N. N., Kurnikova I. A., Smirnova E. N., Luzina S. V., Sosnin D. Yu. Mathematical formula for predicting the phenotype of comorbidity — erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone and arterial hypertension in railway workers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 27–33. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-27-33

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

Курникова Ирина Алексеевна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики

Смирнова Елена Николаевна, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой

Лузина Светлана Владимировна, заместитель главного врача по медицинской части

Соснин Дмитрий Юрьевич, кафедра факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, доцент, д.м.н.

Nataliya N. Malyutina, Head of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, MD, PhD, Professor; ORCID: 0000–0002–3475–2505

Irina A. Kurnikova, Professor of Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical laboratory diagnostics, MD, PhD, Professor; ORCID: 0000–0002–5712–9679

Elena N. Smirnova, Head of the Department of endocrinology and clinical pharmacology, PhD, MD, professor of Department of Hospital Therapy

Svetlana V. Luzina, Deputy Chief physician for Medical Part

Dmitry Yu. Sosnin, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, occupational pathology and clinical laboratory diagnostics, associate Professor, doctor of medical Sciences; ORCID: 0000–0002–1232–8826

✉ *Corresponding author:*

Соснин Дмитрий Юрьевич
Dmitry Yu. Sosnin
sosnin_dm@mail.ru

Резюме

Актуальность проблемы. Заболевания желудочно-кишечного тракта и артериальная гипертензия (АГ) относятся к числу заболеваний с высокой частотой распространения. Их сочетание часто рассматривается как коморбидная патология, особенно в популяции, имеющей повышенный риск их развития.

Цель: изучить клинко-лабораторные особенности формирования сочетания эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у больных с артериальной гипертензией и разработать метод прогнозирования вероятности развития данной коморбидности.

Материалы и методы: Обследованы сотрудники (n=127, муж 100%) локомотивных бригад ст. Пермь-II Свердловского отделения ОАО «РЖД» со стажем работы более 10 лет. Методы обследования включали анализ анамнеза, физических, лабораторно-инструментальных данных обследования пациентов. Лабораторные исследования общего анализа крови выполняли на 3-diff-гематологическом анализаторе V-Counter ("West-Medica", Австрия). В сыворотке крови определяли традиционные биохимические показатели, а также исследовали концентрацию индивидуальных белков: эндотелина-1 (ЭТ-1), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и С-реактивного белка (hs-CRP).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016), авторского (© В. С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2015".

Результаты: Установлена диагностическая ценность ряда исследованных показателей: концентрация плазменных белков ЭТ-1 и MCP-1; уровень глюкозы и холестерина, а также содержание лейкоцитов и тромбоцитов крови для диагностики коморбидности: эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной системы у пациентов с артериальной гипертензией.

Полученные данные позволили разработать математическую формулу для расчёта риска развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной системы у пациентов с артериальной гипертензией.

Заключение: у работников локомотивных бригад повышен риск формирования коморбидной патологии — эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов с артериальной гипертензией, что сопровождается изменением ряда лабораторных показателей. Разработанное уравнение с использованием содержания MCP-1 и эндотелина-1, глюкозы и холестерина а также количества тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови позволяет предсказать риск развития коморбидной патологии.

Ключевые слова: коморбидная патология, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, артериальная гипертензия

Summary

Background. Diseases of the gastrointestinal tract and arterial hypertension (AH) are among the diseases with a high frequency of spread. Their combination is often considered as a comorbid pathology, especially in a population that has an increased risk of their development.

Aims: to study the clinical and laboratory features of the formation of a combination of erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in patients with arterial hypertension and to develop a method for predicting the likelihood of this comorbidity.

Methods: employees were Examined (n=127, male 100%). locomotive crews art. Perm-II of the Sverdlovsk branch of Russian Railways with more than 10 years of experience. Methods of examination included analysis of anamnesis data, physical, laboratory and instrumental examinations of patients. Laboratory tests of General blood analysis were performed on a 3-diff hematological analyzer V-Counter ("West-Medica", Austria). Traditional biochemical parameters were determined in the blood serum, as well as the concentration of individual proteins: endlotelin-1 (ET-1), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and C-reactive protein (hs-CRP).

Statistical processing of the obtained data was performed on a PC using the built-in analysis package of the Excel® 2016 MSO table processor (© Microsoft, 2016), the author's (©V. S. Sheludko, 2001–2016) package of applied spreadsheets (ppet) "Stat2015"

Results: the diagnostic value of a number of studied indicators was Established: the concentration of plasma proteins ET-1 and MSR-1; the level of glucose and cholesterol, as well as the content of white blood cells and platelets for the diagnosis of comorbidity: erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal system in patients with arterial hypertension.

The obtained data allowed us to develop a mathematical formula for calculating the risk of erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal system in patients with arterial hypertension

Conclusion: employees of locomotive crews have an increased risk of comorbid pathology-erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in patients with arterial hypertension, which is accompanied by changes in a number of laboratory parameters. The most important of them are: the developed equation using the content of MSR-1 and endothelin-1, glucose and cholesterol, as well as the number of platelets and leukocytes in peripheral blood. Allows you to predict the risk of comorbid pathology.

Keywords: comorbid pathology, erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone, arterial hypertension

Введение

Одной из важнейших особенностей течения заболеваний в современных условиях является сочетание двух и более заболеваний у одного пациента [1, 2, 3]. Большинство специалистов сходится во мнении, что более половины всех пациентов имеют сочетанную патологию, а у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет сочетание нескольких заболеваний наблюдается более, чем в 90% случаев [4, 5]. Сочетанная патология оказывает значительное влияние на состояние здоровья работающего населения, а с другой стороны, производственные факторы могут быть триггерами коморбидности, что обуславливает кроме медицинской еще и большую социальную значимость данного явления [5, 6].

В литературе для характеристики сочетанной патологии широко используются термины полиморбидность (мультиморбидность) и коморбидность [1, 2, 7, 8]. В ряде случаев они смешиваются, что, по нашему мнению, не только неуместно, но и является ошибочным. Под полиморбидностью (мультиморбидностью) правильнее понимать сочетание нескольких заболеваний, патогенетически не связанных между собой и не имеющих общих этиологических факторов или патогенетических механизмов. В противоположность полиморбидности – термин коморбидность целесообразнее применять для характеристики заболеваний, имеющих общие этиологические и патогенетические факторы.

Материалы и методы

Обследованы водители локомотивных бригад ст. Пермь- II Свердловского отделения ОАО «РЖД». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения в исследование послужило наличие АГ и ЭЯП органов ГДЗ. При анализе медицинской документации работников локомотивного депо (n=2775), были отобраны 1147 пациентов с верифицированными диагнозами АГ и ЭЯП ГДЗ. На втором этапе согласно критериям включения сформированы 4 группы наблюдения. Первая группа состояла из 51 пациента с АГ, вторую группу сформировали 26 пациентов с ЭЯП ГДЗ, третью группу составили 25 работников с коморбидной патологией АГ и ЭЯП ГДЗ. В четвертую группу (контроль) вошли 24 работника локомотивных бригад без признаков АГ и ЭЯП ГДЗ, условно признанные за здоровых лиц.

Критериями невключения послужили: продолжительность работы в должности машиниста или помощника машиниста менее 10 лет; наличие острых или обострение хронических заболеваний

Самой распространенной патологией в современном мире являются сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, артериальная гипертензия (АГ) [4, 7, 9, 10]. Эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) органов гастро-дуоденальной зоны (ГДЗ) также является важной проблемой современной медицины [11], и вряд ли можно объяснить случайным совпадением тот факт, что часто АГ сочетается с ЭЯП органов ГДЗ [12, 13].

Известно, что эти группы заболеваний имеют полигенную этиологию. В их развитии играют роль как наследственные, так и факторы внешней среды, факторы психоэмоционального возбуждения, хронического стресса, особенности условий труда [14, 15]. Данные условия присутствуют в виде разнообразных производственных факторов работников железнодорожного транспорта [16, 17, 18].

Большое количество современных исследований в медицине посвящено анализу различных показателей, обуславливающих предрасположенность к формированию коморбидных состояний и позволяющим прогнозировать их развитие [19, 20].

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности формирования коморбидности эрозивно-язвенного поражения гастро-дуоденальной зоны у пациентов с артериальной гипертензией и разработать метод прогнозирования развития данного фенотипа.

эндокринной системы и почек; отказ от участия в исследовании.

Методы обследования включали данные анамнеза, физикального и инструментального обследования, а также результаты лабораторного исследования крови. Забор крови осуществляли утром натощак, путем венепункции кубитальной вены с применением систем для вакуумного забора крови Greiner VACUETTE®, (Greiner Bio-one, Graz, Austria). Для получения сыворотки использовали пробирки с активатором свертывания крови.

Сыворотку крови получали путем центрифугирования забранных образцов при 3000 об/минуту (2000 g) на центрифуге не позднее чем через 60 минут после забора крови. Лабораторные исследования общего анализа крови выполняли на 3-diff гематологическом анализаторе V-Counter (West-Medica, Австрия). В сыворотке крови определяли традиционные биохимические показатели на полуавтоматическом биохимическом фотометре StatFax 3300 (Awareness Technology, США) и использованием реактивов АО «Вектор – Бест»: уровень глюкозы; активность трансаминаз (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз) и показателей липидного спектра. Дополнительно методом твердофазного иммуноферментного анализа исследовали концентрацию ряда индивидуальных белков: содержание MCP-1 и hs-CRP определяли с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест»,

ЭТ-1 с помощью тест-системы фирмы “Biosource, Europa S. E.”, оптическую плотность образцов регистрировали на вертикальном фотометре Stat-Fax-2100 (Awareness Technology, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO., авторского (©В.С.Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) “Stat2015” [21, 22, 23].

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных)

применялись средняя арифметическая (M) и стандартная ошибка (m). Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции r , корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

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

Результаты и их обсуждение

Анализ распространенности изучаемых заболеваний показал, что коэффициент вероятности развития АГ у работников локомотивных бригад составил 0,156, а вероятность развития ЭЯП в области ГДЗ – 0,104. При условии случайного сочетания этих заболеваний в общей популяции, коэффициент вероятности оказался 0,016, при этом вероятность развития коморбидной патологии составила 0,110. Этот факт убедительно свидетельствует о неслучайности этого сочетания, то есть патогенного влияния комплекса производственных факторов на развитие коморбидности.

Стоит отметить факт клинического течения коморбидной патологии, отсутствие болевого абдоминального синдрома и признаков гиперацидизма. В связи с этим затруднено определение сроков первичного развития морфологических изменений слизистой в области ГДЗ на фоне АГ.

В группе коморбидности выявлен более высокий уровень лейкоцитов и всех показателей эндотелиальной дисфункции по сравнению с группой контроля (табл. 1). Особого внимания заслуживает

достоверное ($t = 2,123$; $p = 0,039$) снижение числа тромбоцитов при коморбидности АГ и ЭЯП ГДЗ по сравнению с изолированным течением АГ.

Уровень маркеров воспаления при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ, а именно – содержания лейкоцитов, МСР1 выше по сравнению уровнями соответствующих показателей как у здоровых водителей локомотивов, так и у пациентов с изолированным течением как АГ так и ЭЯП ГДЗ. Это позволяет сделать вывод о том, что значительный вклад в патогенез при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ обеспечивает неспецифический воспалительный процесс. А именно воспаление эндотелиальной стенки артерий резистивного (мышечно-эластического типа) и преимущественно мышечного типа, в том числе дистального ветвления автериолярного русла.

Как следует из таблицы 2, при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ имеется сильная связь ЭТ –1, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина, а также корреляция СРБ и МСР с уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ.

Таблица 1.

Сравнение параметров, характеризующих группы ЭЯП ГДЗ и АГ у работников железнодорожного транспорта, $M \pm 2m$

Примечание:

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

отличия от группы АГ + ЭЯП ГДЗ ($p < 0,05$).

Исследуемые параметры	АГ (n = 51)	ЭЯП (n = 26)	АГ+ ЭЯП (n = 25)
Возраст, лет	49,5 ± 1,6	46,9 ± 4,3	50,8 ± 1,7
Стаж работы, лет	21,9 ± 2,4	19,1 ± 4,2	21,2 ± 2,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,7 ± 0,25**	4,8 ± 0,2	5,0 ± 0,2
Гемоглобин, г/л	142,6 ± 2,0*	143,8 ± 4,8	147,7 ± 2,7
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	210,5 ± 11,2**	206,7 ± 35,9	177,0 ± 20,2
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,6 ± 0,6	6,7 ± 0,6**	7,8 ± 0,6*
СОЭ, мм/ч	9,4 ± 2,7	8,4 ± 3,7	7,8 ± 0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,2	4,2 ± 0,9	4,8 ± 0,48
ХС, ммоль/л	5,3 ± 0,4*	3,8 ± 1,0	4,8 ± 0,6
МСР1, пг/мл	178,3 ± 37,7*	240,8 ± 85,6	261,3 ± 70,2*
ЭТ-1, фмоль/мл	0,72 ± 0,18*	0,58 ± 0,10	1,33 ± 0,26*
СРБ -hs, мкг/мл	6,28 ± 1,00	6,93 ± 1,54	7,04 ± 1,00*

Таблица 2

Корреляция маркеров эндотелиальной функции с показателями гемограммы в группе пациентов АГ + ЭЯП ГДЗ

Маркеры	АГ + ЭЯП ГДЗ		
	СРБ-hs	ЭТ-1	МСР1
Эритроциты	–0,61	–0,40	–0,30
НВ	–0,59	–0,41	–0,48
Тромбоциты	+0,56	+0,59	+0,65
Лейкоциты	+0,43	+0,56	+0,33
СОЭ	+0,66	+0,69	+0,48

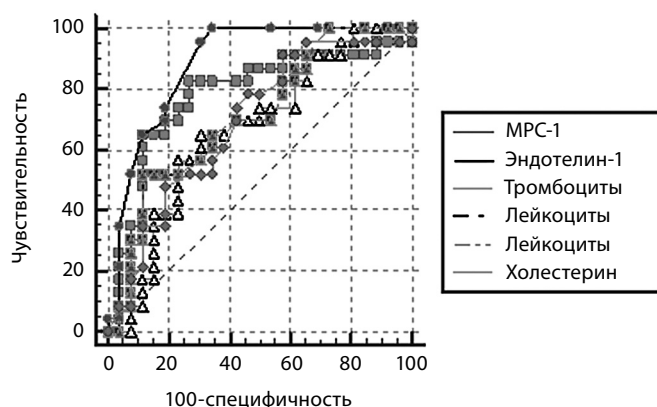


Рисунок 1.
ROC-кривые для наиболее значимых факторов у больных АГ при формировании коморбидного состояния с ЭЯП ГДЗ

Уровень МСР1 у пациентов при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ оказался самым высоким среди изучаемых групп. Он продемонстрировал корреляцию с уровнем лейкоцитов ($r = +0,44$, $p = 0,034$), то есть отражал содружественное неспецифическое воспаление на уровне эндотелия, так как синтез МСР1 индуцируется Ил-1 β , α -ФНО, γ -ИНФ, Ил-6, Ил-4 [24, 25]. Учитывая, что МСР-1 является моноцит-специфическим хемоаттрактантом и продуцируется активированными макрофагами в ответ на широкий спектр провоспалительных цитокинов, можно полагать, что его увеличение вместе с повышением значений других воспалительных маркеров (количество лейкоцитов, CRP) играет значимую роль в коморбидном генезе АГ + ЭЯП у работников железнодорожного транспорта. Интересная отрицательная взаимозависимость получена между МСР и тромбоцитами: ($r = -0,85$); свидетельствующая о прогрессировании сосудистых повреждений на фоне выявленной относительной тромбоцитопении.

Наиболее информативными в силу своей чувствительности и специфичности ранними маркерами системного эндотелиального воспаления является эндотелин-1, превышающий референсные значения более чем втрое и более чем на 50% уровня при изолированном течении АГ.

Подобное понимание патогенеза коморбидного течения АГ и ЭЯП ГДЗ подтверждает и динамика уровня эндотелина-1. Содержание эндотелина-1 повышается в наибольшей степени при коморбидном

течении АГ и ЭЯП ГДЗ, что очевидно отражает его свойство, и как мощнейшего вазоконстриктора, так и маркера системного воспаления. В наименьшей степени показатели этого медиатора вазоконстрикции и воспаления реагируют при изолированном течении ЭЯП ГДЗ. Уровень высокочувствительного СРБ-hs при коморбидном течении превышает значение здоровых лиц, достоверно не отличаясь от групп изолированных нозологий.

На основании выявленных мультимодальных корреляций между показателями дисфункции эндотелия, компонентами липидограммы получена картина взаимосвязей, обозначенная нами как дисциркуляторно-воспалительный модуль, характерный для коморбидного фенотипа. При анализе факторов, прогнозирующих переход изолированного течения артериальной гипертензии в коморбидный фенотип, сочетающий артериальную гипертензию и эрозивно-язвенного поражения органов гастродуоденальной зоны разработана мультифакторная модель, включающая в себя ряд показателей. У пациентов с артериальной гипертензией сопряжённое увеличение МСР-1 $>254,7$ пг/мл, эндотелина-1 $>0,8$ фмоль/мл, тромбоцитов $>184 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $>7,7 \times 10^9$ /л, глюкозы $>5,1$ ммоль/л, холестерина $>5,8$ ммоль/л характеризует развитие коморбидности с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны (рис. 1).

Уравнение множественной регрессии представлено следующим образом:

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

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

(пг/мл), X_2 – эндотелин-1 (фмоль/мл), X_3 – тромбоциты (10^9 /л), X_4 – лейкоциты (10^9 /л), X_5 – глюкоза (ммоль/л), X_6 – холестерин (ммоль/л).

Заключение

1. В процессе исследования установлено, что развитие сочетанной патологии – АГ и ЭЯП ГДЗ у работников локомотивных бригад характеризуется общностью некоторых факторов патогенеза. Важную роль в их развитии и прогрессировании играют состояние хронического стресса, активация неспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать сочетание этих заболеваний как коморбидную патологию.
2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при коморбидном течении АГ и ЭЯП ГДЗ на фоне длительной экспозиции вредных факторов внешней среды, к числу которых относятся и факторы трудового процесса, развивается системное воспаление, своеобразная системная воспалительная эндотелиопатия, сопровождающаяся нарушением функций сосудистого эндотелия.

3. Высокоинформативными маркерами этого процесса являются повышение уровня эндотелина-1, МСР-1. Все выявленные параметры можно рассматривать в качестве предикторов формирования

коморбидного модуля АГ и ЭЯПГДЗ. Риск развития коморбидной патологии у пациентов с артериальной гипертензией можно прогнозировать с помощью предложенного уравнения линейной регрессии.

Литература | References

1. *Salive M.E.* Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*, 2013, Vol. 35, No. 1, pp. 75–83. doi: 10.1093/epirev/mxs009
2. *Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, Vol. 67, pp. 130–138. doi: 10.1016/j.archger.2016.07.008
3. *Rizzuto D., Melis R.J.F., Anglemans S., Qiu C., Marengoni A.* Effect of Chronic Diseases and Multimorbidity on Survival and Functioning in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017, Vol. 65, No. 5, pp. 1056–1060. doi: 10.1111/jgs.14868
4. *Глущенко В.А., Иркиенко Е.К.* Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения, 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 56–63.
Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaja zabolevaemost' – odna iz vazhnejshih problem zdavoohranenija [Cardiovascular disease is one of the most important health problems]. *Medicina i organizacija zdavoohranenija*, 2019, Vol. 4, No. 1, pp. 56–63.
5. *Farmanova E., Baker G.R., Cohen D.* Combining Integration of Care and a Population Health Approach: A Scoping Review of Redesign Strategies and Interventions, and their Impact. *Int J Integr Care*, 2019, Vol. 19, No. 2, 5 P. doi:10.5334/ijic.4197
6. *Малютин Н.Н., Еремеев Р.Б., Тараненко Л.А., Толкач А.С., Костарев В.Г.* Некоторые показатели здоровья работающего населения Пермского края и задачи по его укреплению на ближайшие годы // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 4–8.
Maljutina N.N., Eremeev R.B., Taranenko L.A., Tolkach A.S., Kostarev V.G. Nekotorye pokazateli zdorov'ja rabotajushhego naselenija Permskogo kraja i zadachi po ego ukrepleniju na blizhajšie gody [Cardiovascular disease is one of the most important health problems], 2012, no. 12, pp. 4–8.
7. *Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В.* Проблема коморбидности артериальной гипертензии и кислотозависимых заболеваний. Казанский медицинский журнал, 2013. – Т. 94. – № 1. – С. 80–85.
Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. Problema komorbidnosti arterial'noj gipertenzii i kislotozavisimyh zabolevanij. [The problem of comorbidity arterial hypertension and acid dependent diseases]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 2013, Vol. 94, No. 1, pp. 80–85.
8. *Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С.* Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – № 2. – С. 94–102.
Khlynova O.V., Tuev A.V., Vasilec L.M., Kuznecova E.S. Zabolevanija serdechno-sosudistoj sistemy i vospalitel'nye zabolevanija kishechnika: komorbidnost' ili polimorbidnost'? [Diseases of the cardiovascular system and inflammatory bowel diseases: comorbidity or poly-
9. *Schmidt B.M., Durao S., Toews I., Bavuma C.M., Hohlfeld A., Nury E., Meerpohl J.J., Kredt T.* Screening strategies for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020, 5, CD013212. doi: 10.1002/14651858
10. *Wolf D., Ley K.* Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*, 2019, Vol. 124, No. 2, pp. 315–327. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
11. *Wu C.Y.* Initiatives for a Healthy Stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019, Vol. 17, No. 4, pp. 628–635. doi: 10.1007/s11938-019-00266-x
12. *Кравцова Т.Ю., Заривчатицкий М.Ф., Алеева Н.Г., Блинов С.А., Репин В.Н.* Клиническая картина сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни ДПК в амбулаторной практике участкового врача – терапевта и хирурга поликлиники // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – № 1. – С. 12–18.
Kravcova T.Ju., Zarivchatckij M.F., Aleeva N.G., Blinov S.A., Repin V.N. Klinicheskaja kartina sochetanogo techenija arterial'noj gipertenzii i jazvennoj bolezni DPK v ambulatornoj praktike uchastkovogo vracha – terapevta i hirurgja polikliniki [Clinical picture of the combined course of arterial hypertension and peptic ulcer disease in the outpatient practice of a district General practitioner and a polyclinic surgeon]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2017, Vol. 34, No. 1, pp. 12–18.
13. *Клестер Е.Б., Белова И.И., Балицкая А.С., Клестер К.В.* Клинико-эпидемиологические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с коморбидной патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем // Бюллетень медицинской науки, 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 46–51.
Klester E.B., Belova I.I., Balickaja A.S., Klester K.V. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti zabolevanij organov pishhevarenija u bol'nyh s komorbidnoj patologiej dyhatel'noj i serdechnososudistoj sistem [Clinical and epidemiological features of digestive diseases in patients with comorbid pathology of the respiratory and cardiovascular systems.]. *Bjulleten' medicinskoj nauki*, 2019, Vol. 13, No. 1, pp. 46–51. doi:10.31684/2541-8475.
14. *Basile-Borgia A., Abel J.H., Mahloogi H.* Molecular advances in cardiac and cardiovascular disease. *Perfusion*, 1999, Vol. 14, No. 2, pp. 89–99. doi: 10.1177/026765919901400202
15. *Epstein J.A., Rader D.J., Parmacek M.S.* Perspective: cardiovascular disease in the postgenomic eras lessons learned and challenges ahead. *Endocrinology*, 2002, Vol. 143, No. 6, pp. 2045–50. doi: 10.1210/endo.143.6.8910
16. *Сединин А.Л., Малютин Н.Н., Щёктова А.П., Сединина Н.С., Михайлов В.И., Сергеев В.Н.* Генетические детерминанты развития психосоматических заболеваний // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 7. – С. 58–63.
Sedinin A.L., Maljutina N.N., Shhjukotova A.P., Sedinina N.S., Mihajlov V.I., Sergeev V.N. Geneticheskie determinanty razvitiya psihosomaticheskix zabolevanij [Genetic determinants of psychosomatic diseases].

- Vestnik nevrologii, psihiatrii i neirohirurgii, 2018, No. 7, pp. 58–63.
17. Deter H. C., Kruse J., Zipfel S. History, aims and present structure of psychosomatic medicine in Germany. *Biopsychosoc Med*, 2018, 12, 1. doi:10.1186/s13030-017-0120-x
 18. van der Feltz-Cornelis CM, Elfeddali I, Werneke U, Malt UF, Van den Bergh O, Schaefer R, Kop WJ, Lobo A, Sharpe M, Söllner W, Löwe B. A European Research Agenda for Somatic Symptom Disorders, Bodily Distress Disorders, and Functional Disorders: Results of an Estimate-Talk-Estimate Delphi Expert Study. *Front Psychiatry*, 2018;9:151. doi: 10.3389/fpsy.2018.00151.
 19. Лузина С. В., Малютина Н. Н. Язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с гипертонической болезнью как проявление коморбидности у работников железнодорожного транспорта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(6):23–27.
Luzina S. V., Malutina N. N. Ulcer damage to the gastrointestinal path associated with hypertension as a manifestation of comorbidity among railway workers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(6):23–27. (In Russ.)
 20. Малютина Н. Н., Лузина С. В. Связь условий труда и заболеваемости работников Пермского локомотивного депо в формировании болезней, связанных с работой // Санитарный врач. – 2015. – № 7. – С. 20–24.
Maljutina N. N., Luzina S. V. Svjaz' uslovij truda i zabol'vaemosti rabotnikov Permskogo lokomotivnogo depo v formirovanii boleznej, svjazannyh s rabotoj [The relationship of working conditions and morbidity of workers of locomotive depot Perm in the formation of diseases related to work]. *Sanitarnyj vrach*, 2015, No. 7, pp. 20–24.
 21. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации, М. 2013 г. – 128 с.
Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations, M. 2013, 128 p.
 22. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета *Statistica*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
Trukhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package], M.: GEOTAR-Media, 2012, 384 p.
 23. Афифи Ф. Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
Afifi F. Eizen S. Statisticheskii analiz: podkhod s ispol'zovaniem EVM: per s angl.: monografiya. [Statistical analysis: a computer-based approach: a monograph.] M. Mir, 1982, 488 P.
 24. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R. J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev*, 2017, Vol. 97, No.3, pp.1127-1164. doi:10.1152/physrev.00031.2016
 25. Ritter AMV, Faria APC, Sabbatini A, Corrêa NB, Brunelli V, Modolo R, Moreno H. MCP-1 Levels are Associated with Cardiac Remodeling but not with Resistant Hypertension. *Arq Bras Cardiol*, 2017, Vol.108, No. 4, pp. 331–338. doi: 10.5935/abc.20170033.