

Учредитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Адрес учредителя и редакции:**

614045, Пермский край, г. Пермь,  
ул. Монастырская (Орджоникидзе), д. 82  
Тел.: 8 (342) 237-25-34  
E-mail: journal@fcrisk.ru  
Сайт: http://journal.fcrisk.ru

Редактор и корректор – М.Н. Афанасьева  
Технический редактор – А.А. Нижегородова  
Переводчик – Н.В. Дубровская

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Выход в свет 30.06.2020.  
Формат 90×60/8.  
Усл. печ. л. 24,75.  
Заказ № 68/2020.  
Тираж 500 экз. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован  
Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации ПИ № ФС 77-52552  
от 21.01.2013

Адрес издателя и типографии:  
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29,  
к. 113, тел. 8 (342) 219-80-33

Отпечатано в Издательстве Пермского  
национального исследовательского  
политехнического университета (614990,  
Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113,  
тел. 8 (342) 219-80-33)

**Журнал распространяется по подписке**

**Подписной индекс журнала  
по каталогу «Пресса России»:**  
**годовая подписка – 04153,**  
**полугодовая подписка – 83927**

ISSN (Print) 2308-1155  
ISSN (Online) 2308-1163  
ISSN (Eng-online) 2542-2308

# АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Научно-практический журнал. Основан в 2013 г.

*Выходит 4 раза в год*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Г.Г. Онищенко** – главный редактор, акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

**Н.В. Зайцева** – заместитель главного редактора, акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Пермь)

**И.В. Май** – ответственный секретарь, д.б.н., проф. (г. Пермь)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

С.Л. Авалиани – д.м.н., проф. (г. Москва)  
А.Б. Бакиров – акад. АН РБ, д.м.н., проф. (г. Уфа)  
Е.Н. Беляев – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
В.М. Боев – д.м.н., проф. (г. Оренбург)  
И.В. Брагина – д.м.н. (г. Москва)  
Р.В. Бузинов – д.м.н. (г. Архангельск)  
И.В. Бухтияров – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
В.Б. Гурвич – д.м.н. (г. Екатеринбург)  
И. Дардынская – д.м.н., проф. (г. Чикаго, США)  
М.А. Землянова – д.м.н. (г. Пермь)  
У.И. Кенесариев – чл.-корр. АМН Казахстана, д.м.н., проф. (г. Алматы, Казахстан)  
Т. Кронберг – д.э.н., д.т.н. (г. Руваслахти, Финляндия)  
С.В. Кузьмин – д.м.н., проф. (г. Екатеринбург)  
В.В. Кутырев – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Саратов)  
В.Р. Кучма – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
А.-М. Ландтблом – д.м.н., проф. (г. Уппсала, Швеция)  
Х.Т. Ли – доц., проф. (г. Ханой, Вьетнам)  
А.Г. Малышева – д.б.н., проф. (г. Москва)  
А.В. Мельцер – д.м.н., проф. (г. Санкт-Петербург)  
А.Я. Перевалов – д.м.н., проф. (г. Пермь)  
Ю.П. Пивоваров – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
А.Ю. Попова – д.м.н., проф. (г. Москва)  
Ж. Райс – д.м.н., проф. (г. Страсбург, Франция)  
В.Н. Ракитский – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
Ю.А. Ревазова – д.б.н., проф. (г. Москва)  
В.С. Репин – д.б.н., проф. (г. Санкт-Петербург)  
А.В. Решетников – акад. РАН, д.м.н., д.социол.н., проф. (г. Москва)  
С.И. Савельев – д.м.н., проф. (г. Липецк)  
П.С. Спенсер – проф. (г. Портланд, США)  
В.Ф. Спирин – д.м.н., проф. (г. Саратов)  
А. Тсакалоф – проф. (Ларисса, Греция)  
В.А. Тутельян – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)  
Х.Х. Хамидулина – д.м.н., проф. (г. Москва)  
С.А. Хотимченко – д.м.н., проф. (г. Москва)  
Л.М. Шевчук – к.м.н. (г. Минск, Белоруссия)  
Н.В. Шестопапов – д.м.н., проф. (г. Москва)  
П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

2

Апрель 2020 июнь

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

*Н.В. Зайцева, И.В. Май*  
НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМИРОВАНИЯ ВЫБРОСОВ  
В АТМОСФЕРУ: КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД  
НА ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ С ПОЗИЦИЙ  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИ-  
ЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ

*Б.А. Ревич, Т.Л. Харьковская, Е.А. Кваша*  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ  
ГОРОДОВ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА  
«ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

## ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ

*В.Д. Богданова, П.Ф. Кику, Л.В. Кислицына*  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ИЗ  
ПОДЗЕМНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫХ  
СИСТЕМ ВОДОСНАБЖЕНИЯ ОСТРОВА РУССКИЙ

*Е.Л. Макарова, А.А. Олина, М.М. Падруль*  
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ  
ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ  
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*И.Э. Александрова*  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРО-  
ЦЕССА В ШКОЛЕ В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ЭЛЕКТРОННЫХ СРЕДСТВ ОБУЧЕНИЯ

*Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева,  
А.Б. Бакиров, З.Ф. Гимаева, Л.Н. Маврина*  
РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ  
ОТ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗАЦИЯХ  
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

*А.Е. Носов, Е.М. Власова, А.С. Байдина, О.Ю. Устинова*  
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО  
ПРЕДПРИЯТИЯ

*О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, Е.М. Власова, В.Г. Костарев*  
КОРПОРАТИВНЫЕ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ  
НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ  
ПРЕДПРИЯТИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ РИСКОМ

## ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*В.Ф. Обеснюк*  
ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ  
ВСПЫШКИ COVID-19 ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ  
КОМПАРТМЕНТ-МОДЕЛИРОВАНИЯ

*Н.В. Дудчик, С.И. Сычик, О.Е. Нежвинская, Н.Д. Коломиец,  
Е.В. Федоренко, Е.В. Дроздова, О.В. Тонко, О.А. Емельянова*  
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ  
БИОМАРКЕРЫ ИЗОЛЯТОВ МИКРОБИОТЫ СРЕДЫ  
ОБИТАНИЯ: ФАКТОРЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ  
ОПАСНОСТИ

## PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

*N.V. Zaitseva, I.V. May*  
NEW MECHANISMS FOR REGULATION  
OF INDUSTRIAL EMISSIONS INTO THE ATMOSPHERE:  
A CONCEPTUAL LOOK AT PROSPECTS AND  
PROBLEMS FROM SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL  
POINT OF VIEW

*B.A. Revich, T.L. Khar'kova, E.A. Kvasha*  
SELECTED HEALTH PARAMETERS OF PEOPLE  
LIVING IN CITIES INCLUDED INTO «CLEAN AIR»  
FEDERAL PROJECT

## RISK ASSESSMENT IN HYGIENE

*V.D. Bogdanova, P.F. Kiku, L.V. Kislitsyna*  
HYGIENIC ASSESSMENT OF DRINKING WATER  
FROM UNDERGROUND WATER SOURCES TAKEN  
FROM CENTRALIZED WATER SUPPLY SYSTEMS  
ON ISLAND RUSSKIY

*E.L. Makarova, A.A. Olina, M.M. Padrul'*  
ASSESSING RISK FACTORS THAT CAN CAUSE  
OVERWEIGHT AND OBESITY IN WOMEN  
OF REPRODUCTIVE AGE

*I.E. Aleksandrova*  
HYGIENIC OPTIMIZATION OF EDUCATIONAL PROC-  
ESS AT SCHOOL INVOLVING MASSIVE USE OF ELEC-  
TRONIC LEARNING DEVICES

*L.K. Karimova, N.A. Muldasheva,  
A.B. Bakirov, Z.F. Gimaeva, L.N. Mavrina*  
RISK OF A SUDDEN DEATH AT A WORKPLACE  
CAUSED BY NON-OCCUPATIONAL DISEASES  
IN BASHKORTOSTAN

*A.E. Nosov, E.M. Vlasova, A.S. Baidina, O.Yu. Ustinova*  
STRUCTURAL PECULIARITIES OF METABOLIC  
SYNDROME IN WORKERS EMPLOYED AT OIL  
EXTRACTING ENTERPRISE

*O.Yu. Ustinova, N.V. Zaitseva, E.M. Vlasova, V.G. Kostarev*  
CORPORATE PROGRAMS FOR PREVENTING HEALTH  
DISORDERS AMONG WORKERS EMPLOYED  
AT ADVERSE PRODUCTIONS AS A TOOL  
FOR OCCUPATIONAL RISK MANAGEMENT

## HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

*V.F. Obesnyuk*  
DYNAMICS OF LOCAL EPIDEMIC COVID-19 OUT-  
BREAK THROUGH THE PRISM OF COMPARTMENT  
MODELING

*N.V. Dudchik, S.I. Sychik, O.E. Nezhvinskaya, N.D. Kolomiets,  
E.V. Fedorenko, E.V. Drozdova, O.V. Tonko, O.A. Emel'yanova*  
BACTERIAL PROFILES AND PHENOTYPIC  
BIOMARKERS OF MICROBIOTA ISOLATES  
IN HABITAT: HAZARD IDENTIFICATION FACTORS

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

*Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова*  
ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТА НАПРЯЖЕНИЯ  
АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
ФАКТОРОВ СЕВЕРА

*Л.Б. Маснавиева, И.В. Кудяева*  
ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ НАГРУЗКИ  
ФОРМАЛЬДЕГИДОМ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ  
У ПОДРОСТКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ

## ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко,  
Т.М. Лебедева, А.В. Хачатрян*  
ОЦЕНКА ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ  
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ФАКТОРА РИСКА  
ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ  
У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ  
ИНФАРКТ МИОКАРДА

*С.С. Родионова, У.Р. Хакимов, А.К. Морозов, А.В. Кривова*  
КУРЕНИЕ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ  
КАК ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ  
ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ  
У МУЖЧИН

*Т.В. Соломай, Т.А. Семенов, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина,  
М.Н. Корниенко, Р.Е. Бошняк, С.А. Голосова, И.В. Иванова*  
ОЦЕНКА РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ  
ГЕРПЕСВИРУСАМИ ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ  
ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

*В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова*  
МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ  
У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА ИММУНОДЕ-  
ФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

*Д.М. Азизова, И.Р. Мавлянов, Р.А. Сабирова,  
М.У. Кулманова, А.Б. Солиев, Г.Ж. Жарылкасынова*  
РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ  
ГИПЕРЛИПИДЕМИИ С УЧЕТОМ ИЗМЕНЕНИЯ  
ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

*А.М. Арингазина, О.Ж. Нарманова, Г.О. Нускабаева,  
Ж.А. Тагаева, Е.С. Мендыбаев*  
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК:  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина,  
И.В. Шутова, Т.А. Трошина, Т.В. Шмакова, Т.Л. Денисенко*  
ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER*  
*PYLORI* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ  
КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ

*И.Л. Кром, М.В. Еругина, М.Г. Еремина, Е.П. Ковалев,  
Е.М. Долгова, Г.Н. Бочкарёва, Е.А. Григорьева*  
РИСКИ ЗДОРОВЬЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГРУППЫ  
ВРАЧЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМАХ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ОБЗОР)

**НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ,  
НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ  
ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
В СФЕРЕ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

## MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS RELATED TO ASSESSMENT OF IMPACTS EXERTED BY RISK FACTORS

*E.A. Lugovaya, I.V. Aver'yanova*  
ASSESSING TENSION COEFFICIENT OF BODY  
ADAPTATION RESERVES UNDER CHRONIC  
EXPOSURE TO FACTORS EXISTING IN POLAR  
REGIONS

*L.B. Masnavieva, I.V. Kudaeva*  
INFLUENCE EXERTED BY INHALATION BURDEN  
WITH FORMALDEHYDE ON CYTOKINES LEVEL  
IN TEENAGERS LIVING IN INDUSTRIAL CENTERS

## RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE

*I.A. Novikova, L.A. Nekrutenko,  
T.M. Lebedeva, A.V. Khachatryan*  
ASSESSING ENDOTHELIUM RESISTANCE  
TO THROMBUS FORMATION AS A POTENTIAL RISK  
FACTOR CAUSING RECURRENT CARDIOVASCULAR  
EVENTS IN YOUNG PATIENTS AFTER CARDIAC  
INFARCTION

*S.S. Rodionova, U.R. Khakimov, A.K. Morozov, A.V. Krivova*  
SMOKING AND ALCOHOL ABUSE AS RISK FACTORS  
CAUSING LOW-ENERGY FRACTURES IN MALES  
SUFFERING FROM PRIMARY OSTEOPOROSIS

*T.V. Solomay, T.A. Semenenko, N.V. Karazhas, T.N. Rybalkina,  
M.N. Kornienko, R.E. Bosh'yan, S.A. Golosova, I.V. Ivanova*  
ASSESSING RISKS OF INFECTION WITH HERPES  
VIRUSES DURING TRANSFUSION OF DONOR  
BLOOD AND ITS COMPONENTS

*V.V. Maslyakov, M.S. Aristanbekova*  
PROCEDURE FOR PREDICTING PROGRESSING  
HEPATIC FIBROSIS IN PATIENTS WITH HUMAN  
IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS  
C COINFECTION

*D.M. Azizova, I.R. Mavlyanov, R.A. Sabirova,  
M.U. Kulmanova, A.B. Soliev, G.Zh. Zharylkasynova*  
DEVELOPING NEW APPROACHES TO HYPERLIPIDEMIA  
CORRECTION TAKING INTO ACCOUNT CHANGES  
IN FATTY ACIDS STRUCTURE OF BLOOD SERUM

## ANALYTICAL REVIEWS

*A.M. Aringazina, O.Zh. Narmanova, G.O. Nuskabaeva,  
Zh.A. Tagaeva, E.S. Mendybaev*  
CHRONIC KIDNEY DISEASE:  
PREVALENCE AND RISK FACTORS  
(LITERATURE REVIEW)

*M.V. Neumoina, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina,  
I.V. Shutova, T.A. Troshina, T.V. Shmakova, T.L. Denisenko*  
RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI*  
TO ANTIBACTERIAL MEDICATIONS AS A RISK  
FACTOR OF INFECTION DEVELOPMENT

*I.L. Krom, M.V. Erugina, M.G. Eremina, E.P. Kovalev,  
E.M. Dolgova, G.N. Bochkareva, E.A. Grigor'eva*  
OCCUPATIONAL HEALTH RISKS FOR DOCTORS  
IN CONTEMPORARY PUBLIC HEALTHCARE  
SYSTEMS (REVIEW)

**NEW LEGAL, REGULATORY  
AND METHODOLOGICAL DOCUMENTS ISSUED  
IN THE RF IN THE SPHERE OF HEALTH RISK  
ANALYSIS**

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.01

Читать  
онлайн



## НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМИРОВАНИЯ ВЫБРОСОВ В АТМОСФЕРУ: КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ С ПОЗИЦИЙ ОБЕСПЕЧЕНИЯ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Н.В. Зайцева, И.В. Май

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Рассмотрены основные аспекты системы нормирования, основанного на принципах квотирования выбросов химических веществ в атмосферный воздух для отдельных хозяйствующих субъектов. Показано, что новые подходы к установлению допустимых выбросов являются важным шагом в сторону учета показателей здоровья человека при ограничении негативного воздействия всех типов источников выбросов. Основными позитивными инновациями является учет долгосрочных показателей загрязнения, верификации расчетных данных результатами натурных измерений и использование методологии оценки риска при выборе приоритетных веществ.*

*Сравнительный анализ в точках постов наблюдений результатов расчетов рассеивания выбросов и инструментальных данных показал необходимость корректировки сводных баз данных об источниках выбросов на территориях федерального проекта «Чистый воздух».*

*Предложена концептуальная схема установления нормативов допустимых выбросов с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Предлагается дополнить нормативно закреплённый алгоритм рядом шагов, которые позволят обеспечить не только соблюдение установленных гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха, но и учесть последствия специфического для каждого города многокомпонентного загрязнения. К таким шагам относятся выделение зон неприемлемого риска на территориях, оценка вклада отдельных хозяйствующих субъектов в риски для здоровья и оценка остаточного риска после выполнения отдельных природоохранных мероприятий и всей совокупности мер, предусмотренных комплексными планами. Авторы указывают, что достижение приемлемого риска должно подкрепляться эпидемиологическими данными на территории и результатами углубленных медико-биологических исследований, цель которых формирование надежной доказательной базы отсутствия или сохранения вреда здоровью населения в условиях сокращения выбросов до целевого уровня, установленного экологическими нормами.*

**Ключевые слова:** источники выбросов, сводные базы данных, квотирование выбросов, атмосферный воздух, риск, вред для здоровья.

Первого ноября 2019 г. вступил в силу федеральный закон Российской Федерации № 195-ФЗ «О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха»<sup>1</sup>.

12 городов, в которых планируется проводить эксперимент, являются объектами федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология». Норильск, Братск, Красноярск, Магнитогорск, Чита и пр. – территории с наиболее высокими уровнями загрязнения воздуха и высокой

© Зайцева Н.В., Май И.В., 2020

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>).

**Май Ирина Владиславовна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: may@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-5493>).

<sup>1</sup> О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха: Федеральный закон Российской Федерации № 195-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_329955/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329955/) (дата обращения: 10.05.2020).

степенью социального внимания населения и органов власти к проблемам загрязнения воздуха. Задача нового механизма нормирования – получить реальное снижение уровня загрязнения воздуха в этих городах за период реализации федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология».

Представляется, что успешная реализация эксперимента может явиться основанием для тиражирования практики квотирования выбросов на все территории страны. В связи с этим рассмотрение ключевых аспектов новых подходов с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения представляется важным и актуальным.

Закон предполагает реализацию следующего поэтапного алгоритма достижения задач кардинального улучшения качества воздуха в городах федерального проекта:

- 1-й этап (до 1 мая 2020 г.) – проведение сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха;
- 2-й этап (до 1 августа 2020 г.) – расчет и оценка рисков для здоровья человека, формируемых воздействием химических компонентов выбросов;
- 3-й этап (до 1 ноября 2020 г.) – утверждение перечня хозяйствующих субъектов, для которых устанавливаются директивные квоты выбросов и определяются перечни компенсационных мероприятий;
- 4-й этап (до 1 марта 2021 г.) – внесение изменений в комплексные планы мероприятий по снижению выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух.

Наиболее важной инновацией нового механизма с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения является включение в него этапа оценки рисков здоровью. С одной стороны, это позволит выделять и ограничивать выбросы, в наибольшей степени формирующие медико-демографические потери среди населения, с другой стороны, обеспечит гармонизацию подходов

к установлению выбросов и обоснованию санитарно-защитных зон. Последняя процедура предусматривает оценку риска для здоровья, которая закреплена нормативными документами<sup>2</sup> и уже много лет применяется на практике [1–3].

Вместе с тем каждый элемент новой системы важен и реализация каждого шага вносит свой вклад в итоговый результат нормирования.

Рассматривая проведение сводных расчетов выбросов как первый шаг эксперимента, следует отметить, что после выхода в 1999 г. Приказа Госкомэкологии № 66 многие территории (Пермь, Воронеж, Липецк, Казань, Нижнекамск и пр.) создали и в течение многих лет поддерживали общегородские (сводные) базы данных, выполняли сводные расчеты рассеивания и использовали их результаты для разных задач – градостроительных, мониторинговых, прогнозных [4–6], в том числе для нормирования выбросов в атмосферу<sup>3</sup> [6–8].

Однако практика показала, что создание сводной базы данных требует высокой тщательности при ее формировании, системной верификации и постоянной актуализации входной информации. Этому есть несколько причин.

Инвентаризация источников выделения и выбросов вредных веществ в атмосферу является зоной ответственности самого хозяйствующего субъекта и в общем случае должна проводиться согласно действующим требованиям один раз в пять лет<sup>4</sup>. Даже принимая во внимание презумпцию максимальной объективности и экологической ответственности хозяйствующего субъекта, нельзя не учитывать, что:

- природопользователи не обязаны проводить инвентаризацию одновременно, то есть база данных всегда несколько отлична от реальной;
- многие хозяйствующие субъекты при инвентаризации используют расчетные методики, которые хоть и вошли в перечень, признанный актуальным<sup>5</sup>,

<sup>2</sup> Об утверждении Правил установления санитарно-защитных зон и использования земельных участков, расположенных в границах санитарно-защитных зон: Постановление Правительства РФ от 03.03.2018 № 222 (ред. от 21.12.2018) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_292487/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_292487/) (дата обращения: 10.05.2020); О введении в действие новой редакции санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов»: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 25.09.2007 № 74 / Зарегистрировано в Минюсте России 25.01.2008 № 10995 (ред. от 25.04.2014) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_74669/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_74669/) (дата обращения: 30.04.2020).

<sup>3</sup> О применении системы сводных расчетов при нормировании выбросов: Приказ Госкомэкологии РФ от 16.02.1999 № 66 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901729767> (дата обращения: 30.04.2020); Завершение разработки сводного тома предельно допустимых выбросов в атмосферу г. Набережные Челны для внедрения по городу системы определения расчетного фоновго загрязнения. Отчет по государственному контракту № 14 МЭ-8с от 25.03.2014 г. ИПЭН АН РТ. – Казань, 2014. – 218 с.

<sup>4</sup> Об утверждении Порядка проведения инвентаризации стационарных источников и выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферу, корректирования ее данных, документирования и хранения информации, полученной в результате проведения инвентаризации и корректировки: Приказ Министерства природных ресурсов и экологии РФ от 7 августа 2018 года № 353 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_309693/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_309693/) (дата обращения: 30.04.2020).

<sup>5</sup> Перечень методик, используемых в 2020 г. для расчета, нормирования и контроля выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух / утв. ген. дир. АО НИИ «Атмосфера» А.О. Марциновским. – СПб., 2019. – 11 с.

базируются на параметрах и моделях 10- 15-, а то и 20-летней давности (например, «Методические указания по расчету валовых выбросов вредных веществ в атмосферу для предприятий нефтепереработки и нефтехимии» (1990); «Методические указания по расчету количественных характеристик выбросов загрязняющих веществ в атмосферу от основного технологического оборудования предприятий пищекоцентрационной промышленности...» (1987), «Отраслевая методика определения количества загрязняющих веществ, поступающих в атмосферный воздух от технологического оборудования полиграфических предприятий» (1990).

Как следствие, результаты инвентаризации могут существенно отличаться от фактической ситуации, прежде всего, в части состава химических примесей, выбрасываемых в атмосферу. Практически ни один документ не предусматривает выделение в составе твердых выбросов мелкодисперсных фракций  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ . При этом как в отечественной, так и зарубежной литературе имеются данные о наличии мелкодисперсных фракций  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  в составе выбросов многих производств [9–12] и высокой опасности для здоровья населения частиц размерами менее 10 мкм [13–15];

– методики плохо аппроксимируют выбросы нестандартных источников выбросов, для которых нередко задаются разные типы и по-разному кодируются выбрасываемые примеси;

– организационно сложной, крайней трудоемкой, требующей кропотливости и терпения является задача учета автономных источников теплоснабжения, как правило, выбросов печного и котельного оборудования частного сектора. Источникам информации о виде используемого в домохозяйстве топлива, периодах работы котлов (печей) и т.п. являются простые граждане, не имеющие обязанностей по передаче данных и не несущие ответственности за корректность этих данных;

– при формировании сводной базы данных по источникам выбросов особую проблему представляет учет выбросов автотранспорта, поскольку этот выброс крайне нестационарен во времени, зависит от результатов учета интенсивности и структуры транспортных потоков по отдельным участкам улично-дорожной сети, видов используемых в городе топлив [16, 17]. Этот элемент работ требует постоянного взаимодействия держателей сводной базы данных с органами местного самоуправления, высокой заинтересованности последних в постоянном и качественном обмене данными.

Правила проведения сводных расчетов<sup>6</sup> (далее «Правила...») в разделе 3 допускают ограничение включения в базу данных сведений о выбросах за-

грязняющих веществ. Предусмотрено, что должны рассматриваться не менее 95 % суммарных выбросов объектов, включенных в государственный реестр объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду. При этом не учитывается, что незначительные по массе выбросы могут осуществляться источниками, расположенными в непосредственной близости к жилой застройке и потенциально оказывать более существенное воздействие на качество среды обитания и здоровье населения, чем мощные, но удаленные источники загрязнения.

К примеру, при формировании сводной базы данных г. Братска, в которую вошли источники, формирующие 95,2 % общей массы выбрасываемых загрязняющих веществ по городу, не были учтены источники ООО «Карат», ЗАО «Атланта», ООО «Тимокс», ООО «Альянс», ООО «Иркутский втормет», ООО «Восточно-сибирский вторчермет»; ОАО «Завод санитарно-технических и электромонтажных изделий»; ООО «Братский бензин» и еще почти 60 хозяйствующих субъектов, суммарный валовый выброс которых составляет почти 6,3 тысячи т в год! При этом промплощадки многих объектов граничат непосредственно с жилыми территориями (рис. 1).

Вероятно, если рассматривать систему экологического нормирования как систему фискальную, ориентированную, прежде всего, на установление экологических платежей, учет хозяйствующих субъектов с небольшими массами выбросов – хлопотная и «невыгодная» процедура. Однако с позиций обеспечения безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения устранение избыточной информации, в том числе исключение из базы данных «незначительных» мелких источников, следует выполнять не априори, до выполнения сводных расчетов, а по результатам рекогносцировочных расчетов, приземных концентраций и индивидуальных и популяционных рисков, основываясь на максимально полной базе данных источников.

Качество сформированной базы данных об источниках является залогом корректности всех последующих шагов: определения приземных концентраций загрязняющих веществ, оценки экспозиции населения, оценки и характеристики рисков для здоровья населения, выделения приоритетных веществ и объектов для квотирования, установления квот для отдельных хозяйствующих субъектов и разработки мероприятий по снижению выбросов. Неверная или даже просто неточная оценка уровней загрязнения среды обитания населения и вкладов отдельных источников в это загрязнение может явиться причиной неадекватных управленческих

<sup>6</sup> Правила проведения сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха, включая их актуализацию / утв. Приказом Минприроды России от 26.11.2019 № 813 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_341489/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341489/) (дата обращения: 30.05.2020).

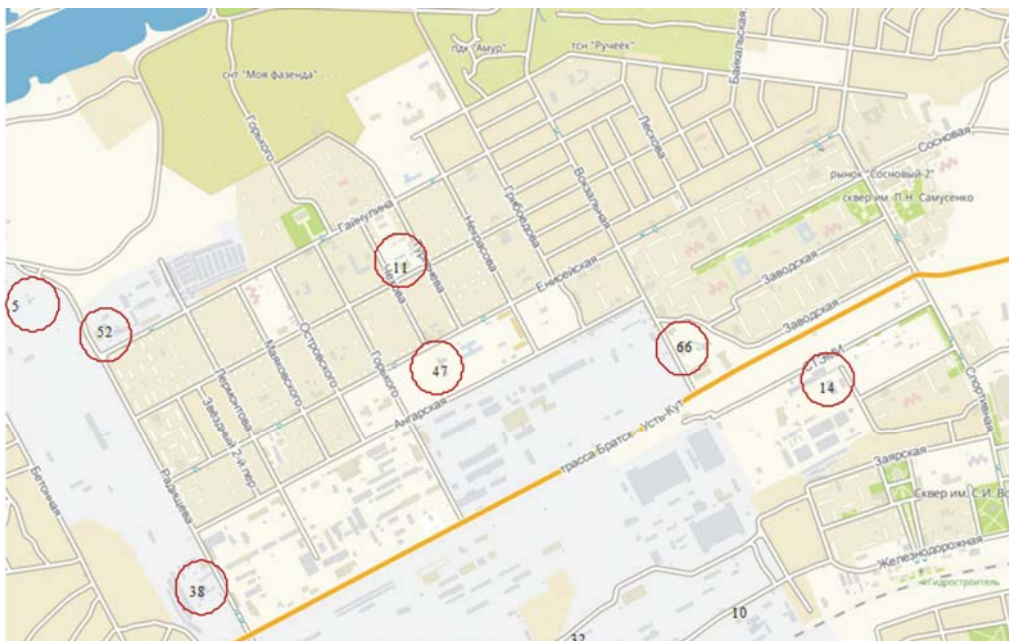


Рис. 1. Пример размещения неучтенных в сводной базе данных хозяйствующих субъектов г. Братска:  
 точка 5 – ООО «Карат» (15,98 т/г.); точка 10 – ООО «Альянс» (3,4 т/г.); точка 11 – АО «Братская электросетевая  
 компания» (1,57 т/г.); точка 47 – ООО «Юнион Трейд» (22,07 т/г.); точка 52 – МП «ДГИ»; МО (7,72 т/г.);  
 точка 66 – ООО «Универсал Эко» (6,10 т/г.)

решений, рисков финансовых и временных потерь хозяйствующих субъектов или органов власти<sup>7</sup> [18].

Одним из путей преодоления неопределенностей инвентаризации и формирования сводной базы данных является верификация результатов расчетов результатами инструментальных измерений (раздел VIII «Правил...»)<sup>6</sup>, что впервые предусмотрено в системе установления предельно допустимых выбросов. Предполагается, что если база данных сформирована корректно, результаты рассевания будут удовлетворительно корреспондироваться с данными системы экологического мониторинга. Согласно пп. 45–50 «Правил...» по каждому загрязняющему веществу, включенному в совместный анализ, для каждого  $j$ -го поста и каждого вещества сравнивается 98-й процентиль функции распределения измеренного вещества  $q_{98,j}$  и уровни рассчитанных в точке размещения поста приземных разовых концентраций (при расчете кратковременных концентраций), и среднегодовые или среднесезонные фоновые концентрации  $C_{r,j}$  с аналогичными расчетными величинами (при расчете уровня загрязнения за длительный период).

Вычисляется разность измеренных и расчетных значений (1)

$$\Delta c_i = q_{98,i} - c_i. \quad (1)$$

На каждом посту наблюдений по каждому веществу проверяется условие (2)

$$\Delta c_i > 0,25q_{98\ i}. \quad (2)$$

При выполнении условия (2) должен проводиться анализ причин возникновения существенных значений разности, в том числе уточнение данных инвентаризаций, установление иных источников и т.п.

Если после уточнения информации существенные значения разности  $\Delta c_j$  не устранены, то значения считаются достоверными, и наличие разностей относится на перенос загрязнений от источников, расположенных за пределами территории проведения сводных расчетов. При отрицательных значениях разницы  $\Delta c$  принимается равной 0. Эти же подходы применяются и при верификации данных, осредненных за годовой (сезонный) период.

Практика реализации первого этапа эксперимента показала в целом не вполне удовлетворительную сходимость расчетных и натурных данных. В табл. 1 и 2<sup>8</sup> приведены примеры сопряженного анализа расчетных и инструментальных данных и обоснованные в соответствии с «Правилами...» выводы о необходимости корректив исходных базы данных.

<sup>7</sup> HB 436: 2004. Risk Management Guidelines Companion to AS/NZS 4360. Jointly published by Standards Australia International Ltd. and Standards New Zealand, 2004. – 11 p.

<sup>8</sup> По данным отчета о выполнении работ «Формирование сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха для городов Братск, Красноярск, Липецк, Магнитогорск, Медногорск, Нижний Тагил, Новокузнецк, Норильск, Омск, Челябинск, Череповец и Чита, включая инструментальные обследования загрязнения атмосферного воздуха. Проведение анализа репрезентативности существующей сети инструментальных наблюдений за состоянием атмосферного воздуха и возможные пути развития. – СПб.: НИИ «Атмосфера», 2020.

Таблица 1

Результаты инструментальных ( $C_{изм}$ ) и расчетных ( $C_{расч}$ ) приземных концентраций (98-й перцентиль) диоксида азота в точках постов наблюдений экологического мониторинга

№ поста	Территория	$C_{изм}$	$C_{расч}$	$C_{изм}/C_{расч}$	$C_{изм} - C_{расч}$	$\Delta C$	Необходимость уточнения
7	Братск	0,009	0,26	0,03	-0,251	0	Нет (?)
8	Братск	0,012	0,171	0,07	-0,159	0	Нет (?)
11	Братск	0,007	0,055	0,13	-0,048	0	Нет (?)
1	Красноярск	0,009	0,095	0,09	-0,086	0	Нет (?)
2	Красноярск	0,009	0,114	0,08	-0,105	0	Нет (?)
5	Красноярск	0,022	0,223	0,10	-0,201	0	Нет (?)
7	Красноярск	0,016	0,108	0,15	-0,092	0	Нет (?)
9	Красноярск	0,024	0,117	0,21	-0,093	0	Нет (?)
2	Чита	0,048	0,102	0,47	-0,054	0	Нет (?)
3	Чита	0,047	0,139	0,34	-0,092	0	Нет (?)
4	Чита	0,066	0,094	0,70	-0,028	0	Нет (?)
5	Чита	0,049	0,196	0,25	-0,147	0	Нет (?)
6	Чита	0,043	0,124	0,35	-0,081	0	Нет (?)
1	Череповец	0,006	0,251	0,02	-0,245	0	Нет (?)
2	Череповец	0,034	0,254	0,13	-0,220	0	Нет (?)
31	Магнитогорск	0,079	0,09	0,88	-0,011	0	Нет (?)
33	Магнитогорск	0,03	0,06	0,50	-0,030	0	Нет (?)
34	Магнитогорск	0,077	0,16	0,48	-0,083	0	Нет (?)
35	Магнитогорск	0,087	0,08	1,09	0,007	0	Нет (?)
36	Магнитогорск	0,092	0,13	0,71	-0,038	0	Нет (?)
2	Новокузнецк	0,075	0,179	0,42	-0,104	0	Нет (?)
9	Новокузнецк	0,023	0,207	0,11	-0,184	0	Нет (?)
10	Новокузнецк	0,049	0,345	0,14	-0,296	0	Нет (?)
19	Новокузнецк	0,094	0,276	0,34	-0,182	0	Нет (?)
2	Омск	0,008	0,224	0,04	-0,216	0	Нет (?)
5	Омск	0,013	0,225	0,06	-0,212	0	Нет (?)
7	Омск	0,010	0,368	0,03	-0,358	0	Нет (?)
26	Омск	0,100	0,162	0,62	-0,062	0	Нет (?)
27	Омск	0,020	0,295	0,07	-0,275	0	Нет (?)
29	Омск	0,009	0,835	0,01	-0,826	0	Нет (?)
3	Норильск	1,04	5,53	0,19	-4,490	0	Нет (?)
4	Норильск	0,770	5,90	0,13	-5,130	0	Нет (?)
11	Норильск	0,720	4,89	0,15	-4,170	0	Нет (?)

Таблица 2

Результаты инструментальных ( $C_{изм}$ ) и расчетных ( $C_{расч}$ ) приземных концентраций (98-й перцентиль) сероводорода в точках постов наблюдений экологического мониторинга

№ поста	Территория	$C_{изм}$	$C_{расч}$	$C_{изм}/C_{расч}$	$C_{изм} - C_{расч}$	$\Delta C$	Необходимость уточнения
2	Братск	0,0060	0,0001	60,00	0,0059	0,0015	Да
3	Братск	0,0060	0,0022	2,73	0,0038	0,0015	Да
7	Братск	0,0060	0,0001	66,67	0,0059	0,0015	Да
8	Чита	0,0220	0,000003	733,33	0,0220	0,0055	Да
11	Чита	0,0170	0,0001	340,00	0,0170	0,0043	Да
1	Череповец	0,0060	0,0060	1,00	0,0000	0,0015	Нет
2	Череповец	0,0060	0,0022	2,73	0,0038	0,0015	Да
5	Череповец	0,0060	0,0012	5,13	0,0048	0,0015	Да
7	Череповец	0,0060	0,0024	2,50	0,0036	0,0015	Да
9	Магнитогорск	0,0080	0,0009	9,09	0,0071	0,0020	Да
8	Магнитогорск	0,0080	0,0005	16,00	0,0075	0,0020	Да
2	Магнитогорск	0,0090	0,0008	11,11	0,0082	0,0023	Да
3	Магнитогорск	0,0370	0,0011	33,64	0,0359	0,0093	Да
4	Новокузнецк	0,0060	0,0017	3,53	0,0043	0,0015	Да
5	Новокузнецк	0,1560	0,1080	1,44	0,0480	0,0390	Да
6	Омск	0,0060	0,0017	3,53	0,0043	0,0015	Да
1	Омск	0,0060	0,0060	1,00	0,0000	0,0015	Нет
2	Омск	0,0060	0,0023	2,61	0,0037	0,0015	Да
3	Омск	0,0060	0,0040	1,50	0,0020	0,0015	Да
5	Омск	0,0060	0,0011	5,45	0,0049	0,0015	Да
31	Норильск	0,0700	0,0370	1,89	0,0330	0,0175	Да
33	Норильск	0,0700	0,0340	2,06	0,0360	0,0175	Да
34	Норильск	0,0700	0,0400	1,75	0,0300	0,0175	Да





Рис. 2. Сопоставительные данные по расчетным и измеренным разовым ( $q_{98}$ ) концентрациям диоксида азота в точках постов наблюдения Росгидромета в городах проекта «Чистый воздух»

Как видно из представленных данных, уровни расчетных разовых концентраций диоксида серы системно превышают фактические уровни загрязнения (кратность расхождения от 2 до 90 раз). Это, скорее всего, свидетельствует о недостатках методик расчетов при установлении масс выбросов, прежде всего от энергетических источников.

Однако согласно подходам, изложенным в нормативном документе<sup>5</sup>, корректировки исходных данных такая ситуация не требует. Вместе с тем, если расчетные данные будут являться информационной базой для оценки экспозиции и рисков здоровью, есть все основания прогнозировать существенную «переоценку», завышение уровней рисков. Последнее при установлении неприемлемых рисков неизбежно будет иметь следствием разработку рекомендаций по снижению нагрузки на население и ориентацию промышленных предприятий на внедрение дополнительных воздухоохраных мероприятий. Финансовые затраты в таком случае будут слабо оправданы с позиций предотвращаемого ущерба здоровью. Оценка корректности расчетных данных по соотношению  $C_{изм}/C_{расч}$  представляется более понятным и информативным показателем и может использоваться в качестве дополнительного параметра при принятии реше-

ний о дальнейших действиях по коррекции ведомостей инвентаризации.

Следует отметить, что аналогичная тенденция («завышение» расчетных уровней относительно фактически измеренных) установлена в сопряженном анализе уровней загрязнения воздуха диоксидом азота (рис. 2). Несмотря на то что в целом сходимость данных можно оценить как удовлетворительную (кратность несоответствий – от 1,1 до 20 раз в отдельных точках наблюдений), прогноз на потенциальную аггравацию рисков сохраняется.

Еще большую тревогу вызывает ситуация, когда расчетные данные значимо ниже измеряемых величин. Такая ситуация имеет место по оксиду углерода в Чите (кратность превышения измеренных уровней над расчетными до 11,5 раза), в Омске (до 9 раз), в Новокузнецке (до 6 раз).

Практически не сопоставимы расчетные и натурные данные по пылям (взвешенным веществам) (рис. 3).

В силу особенностей дифференцированного кодирования твердых примесей при проведении инвентаризации выбросов и практически полного отсутствия дифференцированного инструментального измерения твердых веществ в системе мониторинга высокую сходимость результатов изначально трудно было ожидать.

Сложившаяся ситуация требует кардинального пересмотра подходов к учету твердых компонентов выбросов с обязательным включением в него идентификации и количественного определения в ходе инвентаризации мелкодисперсных фракций  $PM_{10}$  и  $PM_{2,5}$  как наиболее опасных для здоровья человека.

Еще более значимые расхождения между расчетными и натурными данными зафиксированы по специфическим загрязняющим примесям. Кратность превышения инструментально полученных разовых концентраций над расчетными составляла в отдельных точках наблюдений: сероводород – до 700 раз (см. табл. 2); водород хлористый – до 180 раз, фенол – до 6 тысяч раз и т.п.

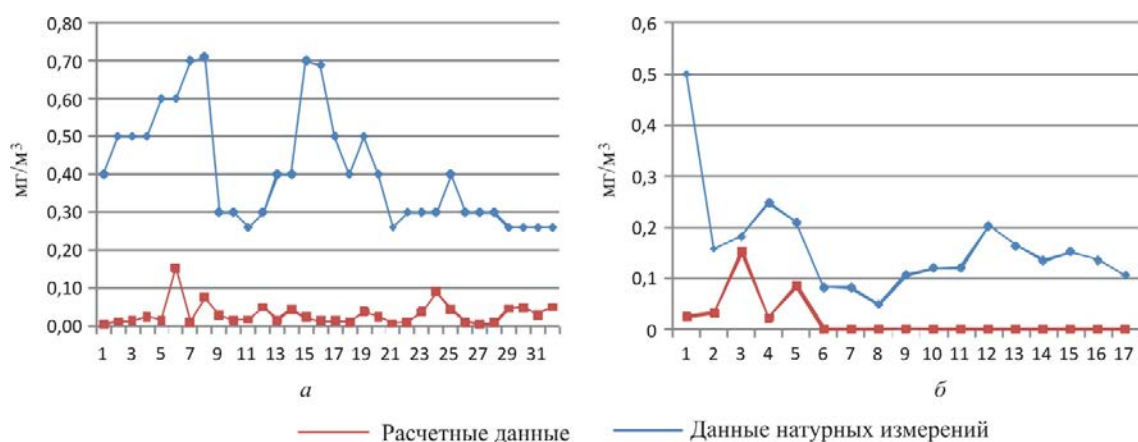


Рис. 3. Сопоставительные данные по расчетным и измеренным разовым (а) и среднегодовым (б) концентрациям взвешенных веществ в точках постов наблюдения Росгидромета в городах проекта «Чистый воздух»

Среднегодовые расчетные концентрации специфических химических примесей также практически повсеместно были кратны (до нескольких порядков) ниже измеренных величин.

Использование расчетных данных в сложившейся ситуации для оценки рисков здоровью населения и последующих решений по квотированию выбросов заведомо может привести к результатам, не адекватным реальной ситуации.

Вместе с тем корректировка ведомостей инвентаризации и совершенствование исходной базы данных для расчетов представляется технической и / или организационной задачей. С накоплением определенного опыта формирования сводных баз данных проблемы могут быть и, скорее всего, будут устранены или минимизированы.

В качестве одного из инструментов повышения качества исходных данных может рассматриваться расширение перечня точек, в которых проводится верификация результатов расчетов. Это позволит быстрее и точнее идентифицировать причины и источники несоответствий и вносить коррективы в параметры источников. Представляется целесообразным использовать для этих задач не только данные системы экологического мониторинга, но и результаты социально-гигиенического мониторинга.

Таким образом, первым и крайне важным шагом во всей новой системе нормирования является формирование полной и корректной базы данных о параметрах источников, формирующих качество атмосферного воздуха на территории.

Следующим важным этапом в установлении нормативов допустимых выбросов должен явиться выбор приоритетных загрязняющих веществ, объектов квотирования и контрольных точек для квотирования выбросов.

Приоритетными веществами, подлежащими квотированию, признаются загрязняющие вещества, выбросы которых влияют на превышение гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха, создают риски для здоровья человека на территориях эксперимента (п. 1 ст. 3 федерального закона 194-ФЗ)<sup>1</sup>.

Впервые результаты оценки риска законодательно закрепили как элемент системы установления нормативов выбросов. Вместе с тем в риск для здоровья вклад могут вносить до десятка примесей и более, доля некоторых может быть незначительной. Актуально четкое критериальное закрепление того уровня вклада вещества в неприемлемые риски для здоровья, ниже которого квотирование выбросов представляется нецелесообразным и, как следствие, неэффективным. В силу того что определение перечня приоритетных загрязняющих веществ закреплено за Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (п. 4 ст. 4 федерального закона 194-ФЗ)<sup>1</sup>, представляется важным научное обоснование и методическое закрепление четких и единообразных методов и критериев выбора приоритетных веществ для по-

следующего учета. При этом целесообразно при обосновании перечня приоритетных примесей учитывать не только расчетные риски, но и результаты эпидемиологических исследований, а в ряде случаев – доказательную базу выявленного вреда здоровью человека. Методический документ Роспотребнадзора тем более важен, что выбор приоритетных веществ напрямую связан и с расчетом вкладов отдельных хозяйствующих субъектов в формируемые риски нарушения здоровья, и может быть основанием для формирования перечня квотируемых объектов (п. 5.2. «Правил...»).

К сожалению, важнейшие позиции системы квотирования – выбор критериев нормирования и контрольных точек, на основании параметров которых и производится нормирование, – не предусматривают учета показателей рисков для здоровья. В соответствии с п. 3.2. «Правил...»: *«К контрольным точкам относятся точки..., в которых значения долгопериодных... или максимальных разовых расчетных концентраций приоритетных загрязняющих веществ... превышают установленные нормативы качества атмосферного воздуха (далее ПДК)»*. В соответствии с п. 4.2: *«Для оценки соответствия уровня загрязнения атмосферного воздуха... используются значения предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе...»*. Таким образом, результаты оценки рисков «повисают» в воздухе. Целевым показателем нормирования становится не достижение приемлемого риска для здоровья, а соблюдение ПДК.

Оценки остаточных рисков для здоровья граждан после установления квот «Правила...» не предусматривают. Полученные результаты не будут ориентировать хозяйствующие субъекты на достижение уровней загрязнения, соответствующим его допустимым рискам. Следовательно, в условиях длительного многокомпонентного загрязнения риски для здоровья и дополнительная заболеваемость и смертность населения могут формироваться и при соблюдении каждым отдельным химическим компонентом гигиенических нормативов, социально значимые результаты могут быть не достигнуты.

Принимая во внимание стратегические цели высшего руководства страны, которые определяют здоровье населения, увеличение ожидаемой продолжительности жизни как государственные приоритеты, представляется крайне важным при установлении нормативов вредного воздействия на среду обитания населения ориентироваться именно на критерии, связанные со здоровьем населения – риски или параметры вреда – более точно, чем ПДК, отражающие безопасность среды обитания.

На рис. 4 представлена концептуальная схема установления нормативов допустимых выбросов с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Все основные элементы системы, нормативно закреплённой федеральным законом о квотировании, сохранены.

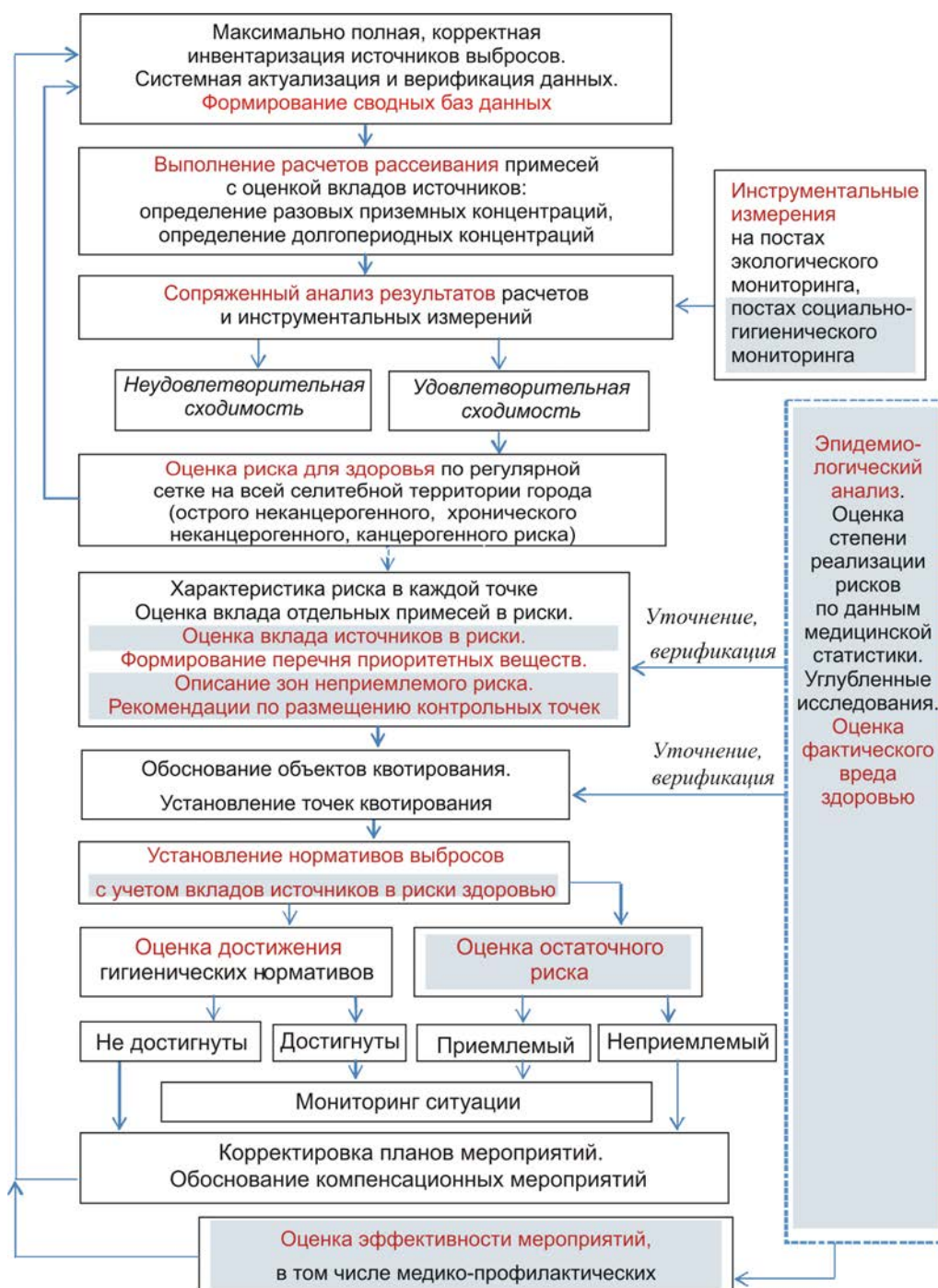


Рис. 4. Концептуальная схема установления нормативов допустимых выбросов с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения (выделены элементы, не предусмотренные стандартной процедурой нормирования)

Вместе с тем предлагается дополнить нормативно закреплённый алгоритм рядом шагов, которые позволят обеспечить не только соблюдение установленных гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха, но и учесть последствия влияния на здоровье населения многокомпонентного загрязнения, специфичного для каждого города.

К таким шагам относятся:

– выделение зон неприемлемого риска на территориях. Такие зоны не всегда могут совпадать с зонами наибольших приземных концентраций отдельных примесей, поскольку при оценке риска учитывается сумма воздействия всех веществ, имеющих в качестве мишеней. Одни и те же органы и системы, и референтные уровни каждого компонента;

– оценка вклада отдельных хозяйствующих субъектов в риски для здоровья. Этот дополнительный критерий может учитываться при установлении приоритетности объектов квотирования. Первоочередное снижение выбросов наиболее риск-образующих объектов позволит оптимальным набором мероприятий получить наиболее надежное достижение приемлемых рисков для здоровья;

– оценка остаточного риска после выполнения как отдельных природоохранных мероприятий, так и всей совокупности мер, предусмотренных комплексными планами. Этап позволит оценить результативность и эффективность мероприятий по критериям приемлемого риска;

– проведение эпидемиологических и углубленных медико-биологических исследований, цель которых формирование надежной доказательной базы отсутствия или сохранения вреда здоровью населения, в том числе при сокращении выбросов до целевого уровня, установленного экологическим нормативами.

Этап представляется крайне важным поскольку, несмотря на общую ориентацию всей системы на методологию оценки рисков здоровью, риски были и остаются расчетной, прогнозной величиной. Референтные концентрации, которые являются критериями безопасности отдельной примеси, не всегда адекватны конкретным условиям многокомпонентного и длительного загрязнения. Свои коррективы в фактические уровни воздействия вносят социально-экономические условия жизни населения, особенности генотипа популяции и т.п.

Применение эпидемиологических и углубленных медицинских исследований для оценки степени фактической реализации рисков и формирования доказательной базы вреда здоровью, причиненного комбинированной аэрогенной экспозицией, повышает точность расчетных оценок [19–21]. В ряде случаев специальные исследования могут выявить факторы риска, специфичные для территории и не выявляемые расчетными методами [22]. Это крайне важно для лиц, принимающих решения на всех уровнях управления, поскольку позволяет избежать ситуаций, когда агgravация рисков ведет к необоснованным затратам на воздухоохраные мероприятия, а недооценка риска – к отсутствию ожидаемых позитивных эффектов со стороны здоровья населения при реализации проекта.

**Выводы.** Несомненно, новые подходы к нормированию выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух являют собой важный шаг в сторону учета показателей здоровья человека при ограничении негативного воздействия всех типов источников выбросов. Основные позитивные инновации – учет долгопериодных показателей загрязнения и использование методологии оценки риска при выборе приоритетных веществ.

В силу того что, согласно федеральному закону 195-ФЗ, квоты устанавливаются для веществ, определенных как «приоритетные», требуется научное обоснование и методическое закрепление четких и единообразных методов и критериев выбора приоритетных веществ для последующего учета, в том числе на базе оценки рисков, эпидемиологических исследований и доказательной базы выявленного вреда здоровью человека.

Формирование сводных баз данных в целом по территории должно выполняться с особой тщательностью, под контролем как уполномоченных органов Росприроднадзора, верифицирующих параметры источников производственных объектов, так и органов местного самоуправления, верифицирующих параметры выбросов передвижных источников и выбросов частного сектора. Кроме исходного качественного сбора данных требуется организация работы по системной и постоянной актуализации базы и верификации параметров источников результатами натурных измерений.

Важнейшим элементом совершенствования учета выбросов должна стать дифференциация твердых компонентов с выделением мелкодисперсных фракций  $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$  как наиболее опасной части пыли.

Краеугольной задачей представляется обоснование выбора контрольных точек для квотирования выбросов. Выбору контрольных точек должен предшествовать предварительный расчет рассеивания примесей при всех вариантах неблагоприятных метеоусловий, которые устанавливаются для источников разных высот, пространственная оценка распределения риска для здоровья как индивидуального, так и популяционного.

В ходе эксперимента представляется важным отработка алгоритма и критериев обоснования приоритетности объектов нормирования, в том числе с учетом выделения зон неприемлемого риска на территориях и оценки вклада отдельных хозяйствующих субъектов в риски для здоровья.

Обязательным элементом системы установления нормативов допустимых выбросов представляется оценка остаточного риска после выполнения как отдельных природоохранных мероприятий, так и всей совокупности мер, предусмотренных комплексными планами

Достижение приемлемого риска должно подкрепляться эпидемиологическими данными на территории и результатами углубленных медико-биологических исследований, цель которых – формирование надежной доказательной базы отсутствия или сохранения вреда здоровью населения в условиях сокращения выбросов до целевого уровня, установленного экологическим нормами.

**Финансирование.** Статья подготовлена в рамках государственного задания, НИР предусмотрена федеральным проектом «Чистый воздух» национального проекта «Экология».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Практическое применение методологии оценки аэрогенного риска для здоровья населения при обосновании санитарно-защитной зоны / В.М. Боев, А.А. Киреев, С.А. Осиян, И.Л. Карпенко, В.В. Боев // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 82–83.
2. Сабирова З.Ф., Винокуров М.В. Актуальные проблемы оценки риска для здоровья населения при обосновании размера санитарно-защитной зоны предприятий // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2015. – Т. 59, № 5. – С. 18–22.
3. Гигиеническая оценка объектов добычи, подготовки и первичной переработки нефти с учетом показателей риска для здоровья / А.А. Кокоулина, С.Ю. Балашов, С.Ю. Загороднов, Д.Н. Кошурников // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 12. – С. 34–38.
4. Волкодаева М.В., Канчан Я.С. Тенденции и перспективы развития комплексных (сводных) расчетов показателей воздействия выбросов загрязняющих веществ, характеризующих воздействие на качество атмосферного воздуха // Проблемы региональной экологии. – 2008. – № 6. – С. 127–131.
5. Шагидуллин Р.Р., Шагидуллина Р.А., Камалов Р.И. Сводные расчеты загрязнения атмосферы как инструмент обеспечения экологической безопасности // Вестник НЦБЖД. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 130–133.
6. Костылева Н.В., Гилева Т.Е., Опутина И.П. Сводные расчеты загрязнения атмосферного воздуха // Антропогенная трансформация природной среды. – 2017. – № 3. – С. 106–107.
7. Недре А.Ю., Азаров В.Н., Недре Ю.А. Использование сводных расчетов уровней загрязнения атмосферы при выборе градостроительных решений в рамках оптимизации городской транспортной схемы // Интернет-Вестник ВолГАСУ. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 18.
8. Шагидуллин А.Р., Магдеева А.Р., Габдрахимова В.А. Применение сводных расчетов для анализа корректности установленных нормативов выбросов загрязняющих веществ в г. Нижнекамск // XXIV Туполевские чтения (школа молодых ученых): сборник материалов международной молодежной научной конференции: в 6 т. – Казань, 2019. – С. 494–496.
9. Assessment of the main sources of PM<sub>10</sub> in an industrialized area situated in a Mediterranean Basin / A. Soriano, S. Pallarés, A.B. Vicente, T. Sanfeliu, M.M. Jordán // Fresenius Environmental Bulletin. – 2011. – Vol. 20, № 9 A. – P. 2379–2390.
10. Characteristics of chemical components in PM<sub>2.5</sub> from the coal dust of power plants / Y. Wang, L. Peng, Y. Wang, T. Zhang, H. Liu, L. Mou // Environ. Sci. – 2016. – Vol. 37. – P. 60–65.
11. Загороднов С.Ю., Кокоулина А.А., Попова Е.В. Изучение компонентного и дисперсного состава пылевых выбросов предприятий металлургического комплекса для задач оценки экспозиции населения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5-2. – С. 451–456.
12. Pope C.A. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? // Environmental Health Perspectives. – 2000. – Vol. 108, № 4. – P. 713–723.
13. A European aerosol phenomenology – 3: Physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across Europe / J.P. Putaud, R. Van Dingenen, A. Alastuey, H. Bauer, W. Birmili, J. Cyrys, H. Flentje, F. Sandro [et al.] // Atmospheric Environment. – 2010. – Vol. 44, № 10. – P. 1308–1320.
14. Effects of particulate matter (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>1</sub>) on the cardiovascular system / G. Polichetti, S. Cocco, A. Spinali, V. Trimarco, A. Nunziata // Toxicology. – 2009. – Vol. 261, № 1–2. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.tox.2009.04.035
15. Ермаченко А.Б., Кротов В.С. Гигиеническое обоснование целесообразности нормирования влияния взвешенных частиц в атмосферном воздухе с учетом их фракционного состава // Гигиена населенных мест. – 2013. – № 62. – С. 46–49.
16. Бадалян Л.Х., Курдюков В.Н., Алешикова А.М. Теоретические основы системы учета фактических выбросов загрязняющих веществ автотранспортом // Безопасность жизнедеятельности. – 2013. – Т. 149, № 5. – С. 31–37.
17. Гусейнов А.И., Тагизаде А.Г., Джавадов Н.Г. Экономические условия жизни населения или особенностей генотипа популяции и т.п. Исследование загрязненности атмосферы в городских территориях из-за выбросов автотранспорта на регулируемых автодорожных перекрестках // Экология урбанизированных территорий. – 2015. – № 4. – С. 67–71.
18. Oganyan N.G. Measurement uncertainty and corresponding risk of false decisions // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1420. – 3 p.
19. Identifying the environmental cause of disease: how should we decide what to believe and when to take action? UK, London: Academy of Medical Sciences [Электронный ресурс] // The Academy of Medical Science. – URL: <http://www.acmedsci.ac.uk/index.php> (дата обращения: 18.05.2020).
20. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, С.С. Ханхареєв, А.А. Болошинова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 11. – С. 1038–1044.
21. Brunekreef B. Environmental Epidemiology and Risk Assessment // Toxicology Letters. – 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 118–122. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.05.012
22. Маклакова О.А., Зайцева Н.В., Устинова О.Ю. Особенности формирования сочетанной патологии у детей в условиях аэрогенного воздействия техногенных химических факторов // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: сборник материалов IX Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. – Пермь, 2019. – С. 423–428.

*Зайцева Н.В., Май И.В. Новые механизмы нормирования выбросов в атмосферу: концептуальный взгляд на перспективы и проблемы с позиций обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Анализ риска здоровья. – 2020. – № 2. – С. 4–15. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.01*



## NEW MECHANISMS FOR REGULATION OF INDUSTRIAL EMISSIONS INTO THE ATMOSPHERE: A CONCEPTUAL LOOK AT PROSPECTS AND PROBLEMS FROM SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL POINT OF VIEW

N.V. Zaitseva, I.V. May

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,  
82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

*The article considers the main aspects of environmental regulation of chemicals emissions into the atmosphere, based on the principles of quotas for individual business entities. It is shown that new approaches to establishing permissible emissions are an important step towards taking into account human health indicators while limiting the negative impact of all types of emission sources. The main positive innovations are the consideration of long-term pollution indicators, verification of calculated data by field measurements and the use of risk assessment methodology when choosing priority substances.*

*A comparative analysis of the results of emissions dispersion simulating and instrumental data (at the environmental monitoring observation points) showed the need to adjust the consolidated databases of emission sources in the territories of the federal "Clean Air" project.*

*A conceptual scheme is proposed for establishing limits for permissible emissions from the standpoint of ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population.*

*It is proposed to supplement the normatively fixed algorithm with a number of steps that will ensure not only compliance with established hygienic standards for air quality, but also take into account the consequences of multicomponent pollution specific to each city. Such steps include identifying unacceptable risk zones in the territories, assessing the contribution of each business entities to health risks and assessing the residual risk after the implementation of separate environmental protection measures and the totality of comprehensive plans measures.*

*The authors indicate that achieving acceptable risk should be supported by epidemiological data on the territory and the results of in-depth biomedical research. The purpose of such studies is to form a reliable evidence base of absence or preservation of public health harm in the conditions of reducing emissions to level of environmental standards.*

**Keywords:** emission sources, summary databases, emission quotas, atmosphere air, risk, health harm.

### References

1. Boev V.M., Kireev A.A., Osiyan S.A., Karpenko I.L., Boev V.V. Practical use of a methodology for assessing an aero-genic risk to human risk in the substantiation of a control area. *Gigiena i sanitariya*, 2009, no. 4, pp. 82–83 (in Russian).
2. Sabirova Z.F., Vinokurov M.V. The actual issues of evaluation of risks for population health under substantiation of size of buffer zone of enterprises. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2015, vol. 59, no. 5 pp. 18–22 (in Russian).
3. Kokoulina A.A., Balashov S.Yu., Zagorodnov S.Yu., Koshurnikov D.N. Hygienic evaluation of objects concerning extraction, preparation and primary processing of oil, considering health risk parameters. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 12, pp. 34–38 (in Russian).
4. Volkodaeva M.V., Kanchan Y.S. To the question of application of combined calculation of the indexes of pollutant emissions impact when managing atmospheric air quality. *Problemy regional'noi ekologii*, 2008, no. 6, pp. 127–131 (in Russian).
5. Shagidullin R.R., Shagidullina R.A., Kamalov R.I. Summary calculations of air pollution as an ecological safety support tool. *Vestnik NTsBZhD*, 2015, vol. 123, no. 1, pp. 130–133 (in Russian).
6. Kostyleva N.V., Gileva T.E., Oputina I.P. Summary calculations of pollution of atmospheric air. *Antropogennaya transformatsiya prirodnoi sredy*, 2017, no. 3, pp. 106–107 (in Russian).
7. Nedre A.Yu., Azarov V.N., Nedre Yu.A. Application of multiple source calculation of air pollution level when finding solutions for city planning withing the frameworks of public transport scheme optimization. *Internet-Vestnik VolgGASU*, 2012, vol. 22, no. 2, p. 18 (in Russian).
8. Shagidullin A.R., Magdeeva A.R., Gabdrakhimova V.A. *Primenenie svodnykh raschetov dlya analiza korrektnosti ustanovlennykh normativov vybrosov zagryaznyayushchikh veshchestv v g. Nizhnnekamsk* [Application of summary calculations for the analysis of the correctness of the established standards for emissions of pollutants in Nizhnnekamsk]. *XXIV Tupolevskie chteniya (shkola molodykh uchenykh): sbornik materialy Mezhdunarodnoi molodezhnoi nauchnoi konferentsii: v 6 t.* 2019, pp. 494–496 (in Russian).

© Zaitseva N.V., May I.V., 2020

**Nina V. Zaitseva** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Irina V. May** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director responsible for research work (e-mail: may@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0976-7016>).



9. Soriano A., Pallarès S., Vicente A.B., Sanfeliu T., Jordán M.M. Assessment of the main sources of PM<sub>10</sub> in an industrialized area situated in a Mediterranean Basin. *Fresenius Environmental Bulletin*, 2011, vol. 20, no. 9 A, pp. 2379–2390.
10. Wang Y., Peng L., Wang Y., Zhang T., Liu H., Mou L. Characteristics of chemical components in PM<sub>2.5</sub> from the coal dust of power plants. *Environ. Sci.*, 2016, vol. 37, pp. 60–65.
11. Zagorodnov S., Kokoulina A., Popova E. Studying of component and disperse structure of dust emissions of metallurgical complex enterprises for problems of estimation the population exposition. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2015, vol. 17, no. 5-2 pp. 451–456 (in Russian).
12. Pope C.A. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environmental Health Perspectives*, 2000, vol. 108, no. 4, pp. 713–723.
13. Putaud J.P., Van Dingenen R., Alastuey A., Bauer H., Birmili W., Cyrys J., Flentje H., Sandro F. [et al.]. A European aerosol phenomenology – 3: Physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across Europe. *Atmospheric Environment*, 2010, vol. 44, no. 10, pp. 1308–1320.
14. Polichetti G., Cocco S., Spinali A., Trimarco V., Nunziata A. Effects of particulate matter (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>1</sub>) on the cardiovascular system. *Toxicology*, 2009, vol. 261, no. 1–2, pp. 1–8. DOI: 10.1016/j.tox.2009.04.035
15. Ermachenko A.B., Krotov V.S. Gigienicheskoe obosnovanie tselesoobraznosti normirovaniya vliyaniya vzveshennykh chastits v atmosfernom vozdukh s uchetom ikh fraktsionnogo sostava [Hygienic rationale for rationing the effect of suspended particles in atmospheric air, taking into account their fractional composition]. *Gigiena naselennykh mest*, 2013, no. 62, pp. 46–49 (in Russian).
16. Badalyan L.K., Kurdjukov V.N., Aleynikova A.M. The Theoretical Bases of Factual Motor-Vehicle Emissions Accounting System. *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2013, vol. 149, no. 5, pp. 31–37 (in Russian).
17. Guseinov A.I., Tagizade A.G., Dzhavadov N.G. Research of urban atmospheric pollution due to emissions from auto-transport at the controlled roads crossings. *Ekologiya urbanizirovannykh territorii*, 2015, no. 4, pp. 67–71 (in Russian).
18. Oganyan N.G. Measurement uncertainty and corresponding risk of false decisions. *Journal of Physics: Conference Series*, 2019, vol. 1420, 3 p.
19. Identifying the environmental cause of disease: how should we decide what to believe and when to take action? UK, London: Academy of Medical Sciences. *The Academy of Medical Science*. Available at: <http://www.acmedsci.ac.uk/index.php> (18.05.2020).
20. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Khankhareev S.S., Boloshinova A.A. Scientific and methodological aspects and practical experience for the formation of the evidential base of hazard to health in the population in the zone of influence of waste from the past economic activity. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1038–1044 (in Russian).
21. Brunekreef B. Environmental Epidemiology and Risk Assessment. *Toxicology Letters*, 2008, vol. 180, no. 2, pp. 118–122. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.05.012
22. Maklakova O.A., Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu. Osobennosti formirovaniya sochetannoi patologii u detei v usloviyakh aerogennogo vozdeistviya tekhnogennykh khimicheskikh faktorov [Features of the formation of combined pathology in children under the conditions of aerogenic exposure to technogenic chemical factors]. *Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebiteli: sbornik materialov IX Vse-rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, Perm, 2019, pp. 423–428 (in Russian).

Zaitseva N.V. May, I.V. New mechanisms for regulation of industrial emissions into the atmosphere: a conceptual look at prospects and problems from sanitary-epidemiological point of view. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 4–15. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.01.eng

Получена: 03.05.2020

Принята: 13.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДОВ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

Б.А. Ревич<sup>1</sup>, Т.Л. Харьковская<sup>1,2</sup>, Е.А. Кваша<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Россия, 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, 47

<sup>2</sup>Институт демографии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Россия, 109028, г. Москва, Большой Трёхсвятительский переулок, 3

*Дана оценка ожидаемой эффективности федерального проекта «Чистый воздух» по снижению загрязнения атмосферного воздуха и рисков здоровью населения. Показано, что поставленные задачи по снижению выбросов без учета особенностей городской планировки, застройки, ландшафта, метеорологических условий и других факторов не приведут к улучшению качества атмосферного воздуха. Модернизацию дорожно-транспортных систем необходимо проводить на основе моделирования транспортных потоков, использования расчетных методов с учетом состава, скорости, интенсивности транспортных потоков и других показателей. Анализ стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) за 2000–2018 гг. выявил наиболее высокий уровень общей смертности в Чите по сравнению с городом сравнения Липецком; смертность от заболеваний органов дыхания была выше в Братске, Красноярске, Магнитогорске, Нижнем Тагиле, Новокузнецке, Омске, Челябинске, Череповце и Чите. Смертность от этой причины снижается с 2007 г., наиболее высокие показатели с 2013 г. регистрируются в Красноярске. Многолетний среднегодовой СКС от новообразований в большинстве городов весьма хаотичен, но постоянно выше, чем в городе сравнения Липецке, асимптотический показатель ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о достоверности различий. В отдельные годы наиболее высокий СКС от рака легкого у мужчин отмечен в городах с алюминиевой промышленностью – Красноярске, Братске, Новокузнецке, а также в Чите. Для оценки эффективности экологической политики по улучшению качества атмосферного воздуха в городах необходимо проведение эпидемиологических работ, в том числе по оценке распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы среди детей с использованием международного стандартизованного вопросника и анализ частоты новообразований среди различных групп населения.*

**Ключевые слова:** атмосферный воздух, выбросы, проект «Чистый воздух», мониторинг, здоровье населения, оценка риска здоровью, смертность, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, экологическая политика.

В 2018 г. правительство Российской Федерации утвердило национальный проект «Экология», в состав которого включен федеральный проект «Чистый воздух», нацеленный на улучшение экологической обстановки и снижение на 20 % к 2024 г. совокупного выброса всех загрязняющих веществ в атмосферный воздух 12 городов – Братска, Красноярска, Липецка, Магнитогорска, Медногорска, Нижнего Тагила, Новокузнецка, Норильска, Омска, Челябинска, Череповца и Читы; на уменьшение числа городов с высоким и очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, оцениваемого по индексу загрязнения; создание эффективной системы мониторинга и контроля качества атмосферного воздуха, а также, что очень важно, на отслеживание посредством проведе-

ния социологических опросов уровня удовлетворенности населения качеством атмосферного воздуха. К выбору этих городов разработчики проекта подошли с формальной, а не с содержательной позиции, т.е. основываясь только на массе выбросов загрязняющих веществ, без учета их рассеяния в атмосферном воздухе и состояния здоровья населения. Обозначенная в проекте задача снижения совокупного выброса загрязняющих веществ на 20 % к 2024 г. представляется крайне актуальной, но возникает главный вопрос: может ли такой фактор, как сокращение выбросов, действительно улучшить качество атмосферного воздуха, а также на каких моделях это доказано и какое положительное влияние он окажет на здоровье горожан. Выбранные 12 городов значи-

© Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Кваша Е.А., 2020

**Ревич Борис Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: brevich@yandex.ru; тел.: 8 (499) 129-18-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

**Харьковская Татьяна Леонидовна** – кандидат экономических наук, старший научный сотрудник лаборатории прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: tatkharkova@mail.ru; тел.: 8 (910) 479-69-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-1966>).

**Кваша Екатерина Александровна** – кандидат экономических наук, старший научный сотрудник (e-mail: keapost@mail.ru; тел.: 8 (916) 811-19-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-5484>).



тельно различаются по природным условиям, частоте и выраженности неблагоприятных метеорологических условий, планировочным решениям, типам застройки и ее плотностью, химическим составом выбросов, высотами труб и многими другими факторами, определяющими уровень загрязнения атмосферного воздуха. В предыдущие годы значительные природоохранные мероприятия были приняты в Красноярске, Норильске, других городах из указанного списка, но уровень загрязнения продолжает оставаться повышенным, что обуславливает дополнительные риски здоровью. Наша критическая оценка ряда положений этого проекта [1] частично совпала с отчетом Счетной палаты Российской Федерации<sup>1</sup>, где отмечается, что кардинальное снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха маловероятно.

**Материалы и методы.** На основании данных Росстата рассчитаны возрастные и стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от основных причин смерти, которые можно отнести к экологически зависимым заболеваниям. По двум городам проекта «Чистый воздух» – Норильску и Медногорску, включенным в список городов с наиболее высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, – в Ростате отсутствуют длинные ряды данных об умерших от различных причин, поэтому эти города исключены из анализа. Для устранения влияния различий в возрастном составе населения сравнительный региональный анализ смертности по причинам смерти проводился на основе рассчитанных стандартизованных коэффициентов смертности согласно МКБ-10. В качестве стандарта использовался Европейский стандарт 1976 г., широко применяющийся ВОЗ и Росстатом. Сравнение этих показателей проводилось по отношению к Липецку – городу с наиболее низким уровнем загрязнения в этой группе городов и отсутствием значительных рисков здоровью населения от выбросов промышленных предприятий города [2, 3].

Для оценки динамики смертности (трендов) использован линейный регрессионный анализ. В качестве порогового значения при решении о статистически значимом различии трендов использован общепринятый уровень  $p = 0,05$ . Статистическая оценка различий СКС в девяти городах определялась по отношению к городу сравнения – Липецку. Чита была исключена из этого анализа из-за крайне высокого разброса значений СКС. Оценка различий СКС между городами получена путем сравнения их медиан по отношению к Липецку с использованием показателя асимптотической значимости  $p$ . Гипотеза о неравенстве подтвердилась по большинству показателей, кроме группы «Все причины», а также болезней системы кровообращения (БСК) у мужчин.

*Краткая характеристика качества атмосферного воздуха в городах федерального проекта.* Государственный контроль за загрязнением атмосферного воздуха в населенных пунктах осуществляют Росгидромет, его территориальные подразделения на стационарных станциях наблюдений, местные органы Санэпиднадзора, немногочисленные лаборатории Росприроднадзора, системы экологического мониторинга администраций Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска и ряда других городов. К сожалению, деятельность этих станций не скоординирована из-за использования разных методов определения на разном оборудовании, поэтому трудно получить достоверные данные об уровне загрязнения такой подвижной среды, как атмосферный воздух. На основании данных о содержании загрязняющих веществ в воздухе Росгидромет ежегодно публикует перечень городов с наиболее высоким уровнем загрязнения. Этот перечень может меняться без объяснения причин, что, возможно, связано не только с действительным улучшением качества воздуха, но и с особенностями размещения стационарных постов сети Росгидромета, использованием архаичного оборудования, техническими неисправностями и др.

Исследованные города с учетом доминирования типа промышленности или используемого топлива можно условно разделить на несколько групп, хотя в большинстве городов присутствуют различные источники выбросов промышленности и энергетики: цветная металлургия в Братске, Медногорске и Норильске; черная металлургия в Череповце, Магнитогорске, Новокузнецке, Н. Тагиле, Челябинске и Липецке; крупные источники загрязнения различных отраслей промышленности с использованием угля – в Красноярске, Омске. Особенно неблагоприятные ландшафтные условия, препятствующие рассеянию загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, характерны для Читы. При этом в городе энергетические установки работают на буром угле. Только три города федерального проекта находятся в европейской части России, остальные – в Сибири, где отмечаются гораздо более неблагоприятные климатические условия и где в качестве топлива используется преимущественно уголь. В Чите, например, доля этого топлива в топливном балансе достигает 95 %. Города в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха за последние пять лет (2014–2018) можно разделить на категории: с постоянно высоким уровнем загрязнения – Братск, Красноярск, Норильск и Чита; с высоким уровнем загрязнения в отдельные годы – Магнитогорск, Новокузнецк, Челябинск; с наименее высоким уровнем загрязнения в указанные годы – Липецк, Медногорск, Нижний Тагил, Омск, Череповец.

<sup>1</sup> Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Мониторинг хода реализации мероприятий национального проекта “Экология”, в том числе своевременности их финансового обеспечения, достижения целей и задач, контрольных точек, а также качества управления» // Счетная палата Российской Федерации. – 2020. – 41 с.

Во всех этих городах, как правило, много лет регистрировался повышенный уровень загрязнения атмосферного воздуха такими наиболее распространенными веществами, как взвешенные частицы (мелкодисперсная пыль), диоксиды серы и азота, канцерогенный бенз(а)пирен. Для городов с металлургической промышленностью также характерно присутствие в атмосферном воздухе широкого комплекса токсичных металлов – цинка, свинца, меди; при выплавке алюминия в Братске, Красноярске, Новокузнецке наблюдается фторид водорода. Среди этих городов наиболее неблагоприятная экологическая ситуация сложилась в Красноярске, где расположены такие крупные источники выбросов, как алюминиевый завод (АО «РУСАЛ Красноярск»), завод цветных металлов, цементный завод, машиностроительные заводы, шинный завод, ТЭЦ и многие другие предприятия. В этом городе популяционный риск здоровью населения от воздействия в атмосферном воздухе комплекса канцерогенных веществ (шестивалентного хрома, бензола,

формальдегида, бенз(а)пирена) составил 12 случаев злокачественных новообразований в год [4]. Проведенный нами совместно с проф. С.Л. Авалиани расчет показал, что доля случаев дополнительной смерти только от воздействия  $PM_{10}$  достигает в год 9,3–21,9 % от всех причин, кроме внешних.

Состояние здоровья населения в городах проекта «Чистый воздух» может быть оценено на основании такого наиболее точного и верифицированного индикатора, как смертность. Этот показатель может быть использован при оценке воздействия загрязненного атмосферного воздуха на здоровье наряду с оценкой распространенности бронхиальной астмы, врожденных пороков среди детей; аналитическими эпидемиологическими, онкологическими исследованиями и др.

*Динамика смертности населения городов за 2000–2018 гг.* Во всех городах федерального проекта происходило постепенное снижение смертности, темп которого различался в зависимости от уровня смертности в начале 2000-х гг. На рис. 1–3 приведены

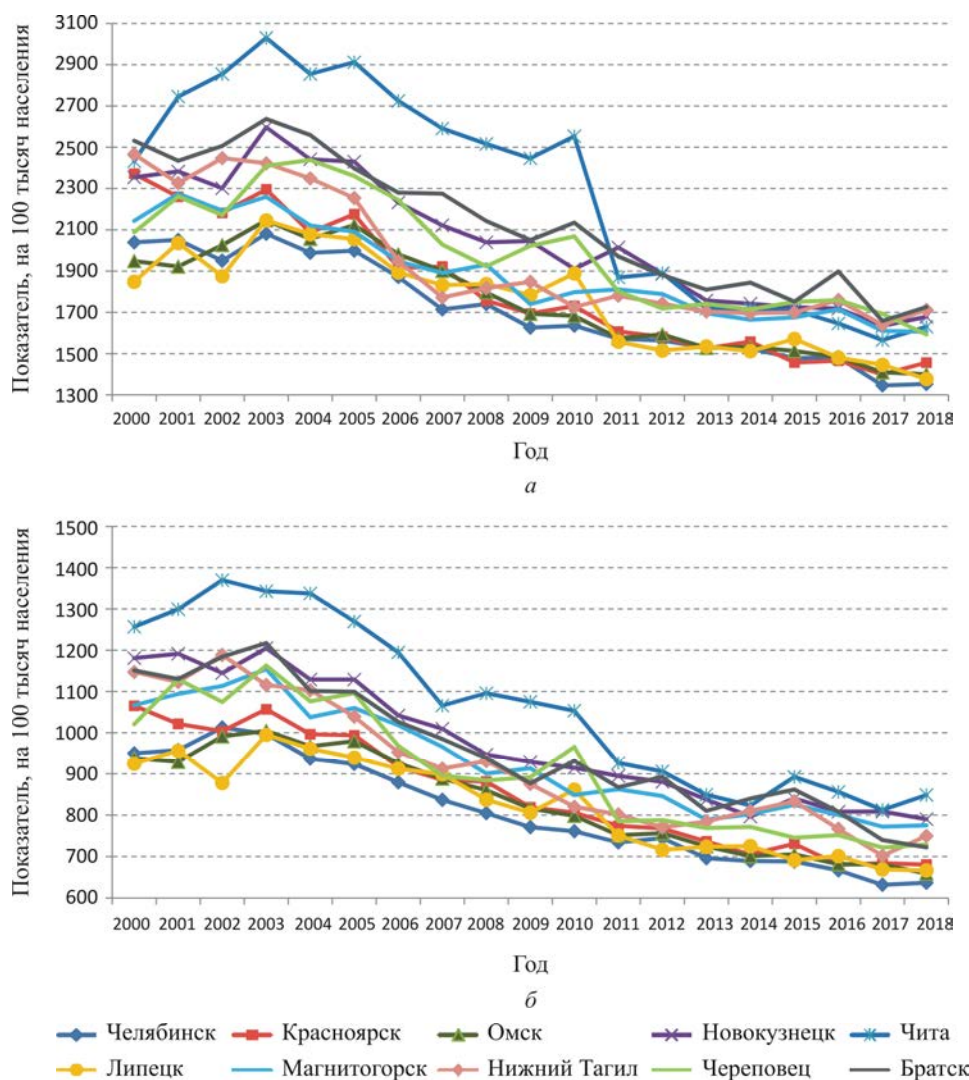


Рис. 1. Динамика стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, 2000–2018 гг., на 100 тысяч населения (а – мужчины, б – женщины)

различия городов как по уровню, так и динамике СКС. Отмечена сходная тенденция общей смертности и различия по сравнению с Читой, в которой на протяжении 11 лет (2000–2010 гг.) регистрировался гораздо более высокий уровень смертности. Вместе с тем относительно значимое снижение смертности в Чите в 2011 г. по сравнению с 2010 г. и предыдущими годами может быть следствием некорректного соотношения собираемых данных о числе умерших и оценками численности населения, которые используются при расчете показателей смертности. Так, в 2011 г. за счет административных преобразований численность населения этого города увеличилась на 5,2 %. Кроме того, столь тяжелая ситуация в Чите, конечно, связана не только с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, но и с социально-экономическим положением. По индексам устойчивого развития Читинская область, ставшая в 2008 г. Забайкальским краем за счет объединения с Агинским Бурятским АО, находилась в нижнем квартиле этого показателя.

Вторую группу по уровню повышенной общей смертности по сравнению с «условно контрольным» Липецком составили города с предприятиями алюминиевой промышленности – Братск, Новокузнецк, Красноярск. Далее следует группа городов с предприятиями черной металлургии – Нижний Тагил, Магнитогорск, Череповец, а также города с минимальным уровнем – Липецк и Омск.

*Смертность по отдельным причинам.* Использование показателя асимптотической значимости  $p$  по 12 причинам смерти раздельно для мужского и женского населения позволило выделить восемь групп причин, по которым все города, кроме Читы, достоверно различались от соответствующих данных по Липецку. По Чите вследствие значительных колебаний СКС от отдельных причин расчет указанного показателя не проводился. Достоверные различия не проявились только по трем группам причин смерти – все причины (мужчины и женщины) и БСК у женщин. Причина отсутствия различий по группе «Все причины» обусловлена наличием в ней внешних причин смерти, доля которых в структуре смертности мужчин традиционно занимает третье и четвертое–пятое места в структуре смертности женщин. При этом среди внешних причин для мужчин и женщин лидируют повреждения с неопределенными намерениями, самоубийства и убийства, на долю которых приходится 40–60 % всех внешних причин. Также достаточно значима и доля транспортных несчастных случаев, причем у женщин она выше, чем у мужчин (соответственно 10–20 и 7–12 % всех внешних причин).

В наибольшей степени с негативным воздействием загрязненного атмосферного воздуха могут быть связаны болезни органов дыхания (БОД) и в меньшей

степени злокачественные образования. Это показывают многие эпидемиологические исследования российских и зарубежных авторов на основе как метаанализа большого массива данных сотен городов, так и клинико-эпидемиологических работ в наиболее проблемных в экологическом отношении городах. СКС от БОД в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха значительно различается, чем по общей смертности, они максимальны среди населения Читы и минимальны в Липецке и Омске. В период с 2007 г. смертность от БОД начала снижаться более интенсивно, чем в предыдущие годы, колебания среднегодовых значений за последние пять лет (2014–2018 гг.) находятся в очень большом интервале – от 50 до 100 случаев на 100 тысяч населения (см. рис. 2). Выше верхней границы этого интервала с 2013 г. постоянно находится смертность как мужского, так и женского населения от БОД в Красноярске. В этом городе, как в Челябинске и Магнитогорске, выявлены высокие риски заболевания органов дыхания от загрязнения атмосферного воздуха<sup>2</sup> [5]. Связано ли это с ухудшением качества атмосферного воздуха в Красноярске и регулярными явлениями «черного неба», пока не установлено, возможная причина этого явления – накопленное многолетнее воздействие загрязняющих веществ, негативный эффект которого проявляется уже в детском возрасте.

*Новообразования.* Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на онкологическую заболеваемость и смертность – весьма сложная задача и решается она только с использованием современных аналитических эпидемиологических методов. Однако это использование может стать определенным индикатором неблагоприятной онкологической ситуации. Многолетний среднегодовой СКС от этих заболеваний в большинстве городов весьма хаотичен (см. рис. 3), но постоянно выше, чем в городе сравнения Липецке, а асимптотический показатель ( $p < 0,001$ ) свидетельствует о достоверности различия.

Как известно, основная причина смерти мужчин от злокачественных новообразований – рак трахеи, бронхов и легких. Несмотря на то что уровень смертности от этой причины имеет некоторую хаотичность ежегодных изменений, все же можно говорить о наметившейся тенденции к снижению смертности мужчин от данной причины, в то время как для женщин она остается относительно стабильной. При этом на протяжении всего периода уровень смертности от рака трахеи, бронхов и легких в городах был выше, а в городе сравнения Липецке – ниже, чем показатели, рассчитанные для России в целом. В отдельные годы наиболее высокий СКС от рака легкого у мужчин отмечался в Новокузнецке, Чите, Красноярске и Братске.

<sup>2</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2017 году: Государственный доклад. – Красноярск, 2018. – 301 с.

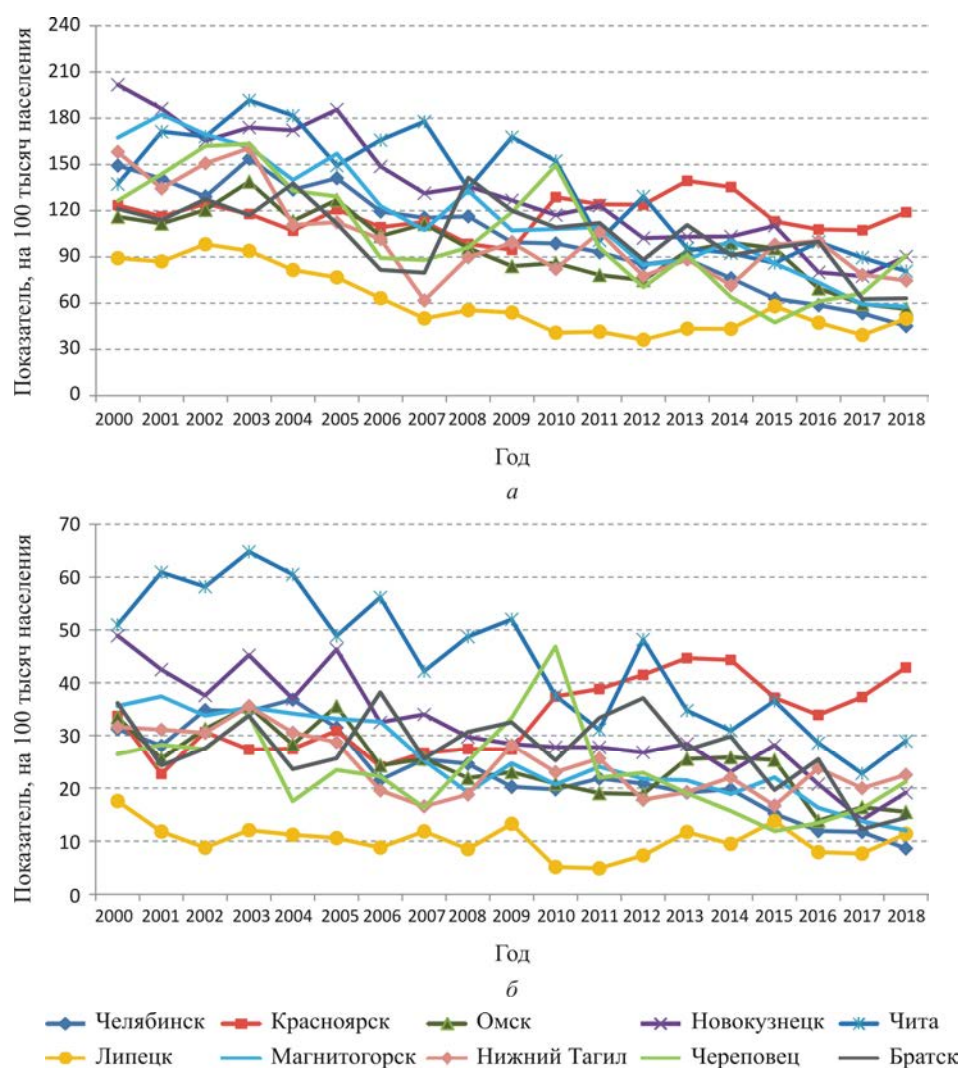


Рис. 2. Динамика стандартизованных коэффициентов смертности от болезней органов дыхания в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, 2000–2018 гг., на 100 тысяч населения (а – мужчины, б – женщины)

Экологозависимые изменения здоровья населения. После второго года действия федерального проекта «Чистый воздух» была поставлена задача оценить с использованием стандартизованного коэффициента такие базовые показатели общественного здоровья, как смертность населения. В указанных наиболее проблемных в экологическом отношении городах смертность населения значительно выше по всем основным группам заболеваний, и по ним не происходит столь плавного снижения СКС, чем в таких мегаполисах, как Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, по которым подобный анализ проведен нами ранее [6]. Сравнение структур смертности по причинам смерти позволяет выявить как их сходство, так и различие: в начале 2000-х гг. более 70–80 %, а в 2018 г. более 60–70 % причин смерти мужчин и женщин приходится на болезни системы кровообращения (БСК), новообразования и внешние причины. При этом доля БСК везде занимает первое место, хотя и постепенно снижается, причем у женщин более значимо, чем у мужчин. На втором месте у мужчин в начале 2000-х гг. во всех городах, кроме

Омска и Липецка, находятся внешние причины, а новообразования занимают третье место. Однако в последующие годы в результате значительного снижения смертности от внешних причин они переместились на третье место, уступив новообразованиям, доля которых стала почти в два раза выше, чем у внешних причин. У женщин наблюдалась несколько иная картина: если в 2000 г. внешние причины занимали третье место в структуре смертности, то в 2018 г. в большинстве городов они переместились на четвертое место, а в Омске, Магнитогорске, Нижнем Тагиле и Братске даже на пятое, пропустив болезни органов дыхания и органов пищеварения.

СКС, оцененный по медианному критерию, показал значимые различия ( $p < 0,001$ ) относительно города сравнения Липецка по болезням системы кровообращения у мужчин, новообразованиям, болезням органов дыхания и цереброваскулярным болезням. По остальным показателям не было выявлено значимых различий (на уровне 0,05).

Рассмотрим запланированные и частично реализованные мероприятия проекта «Чистый воздух»



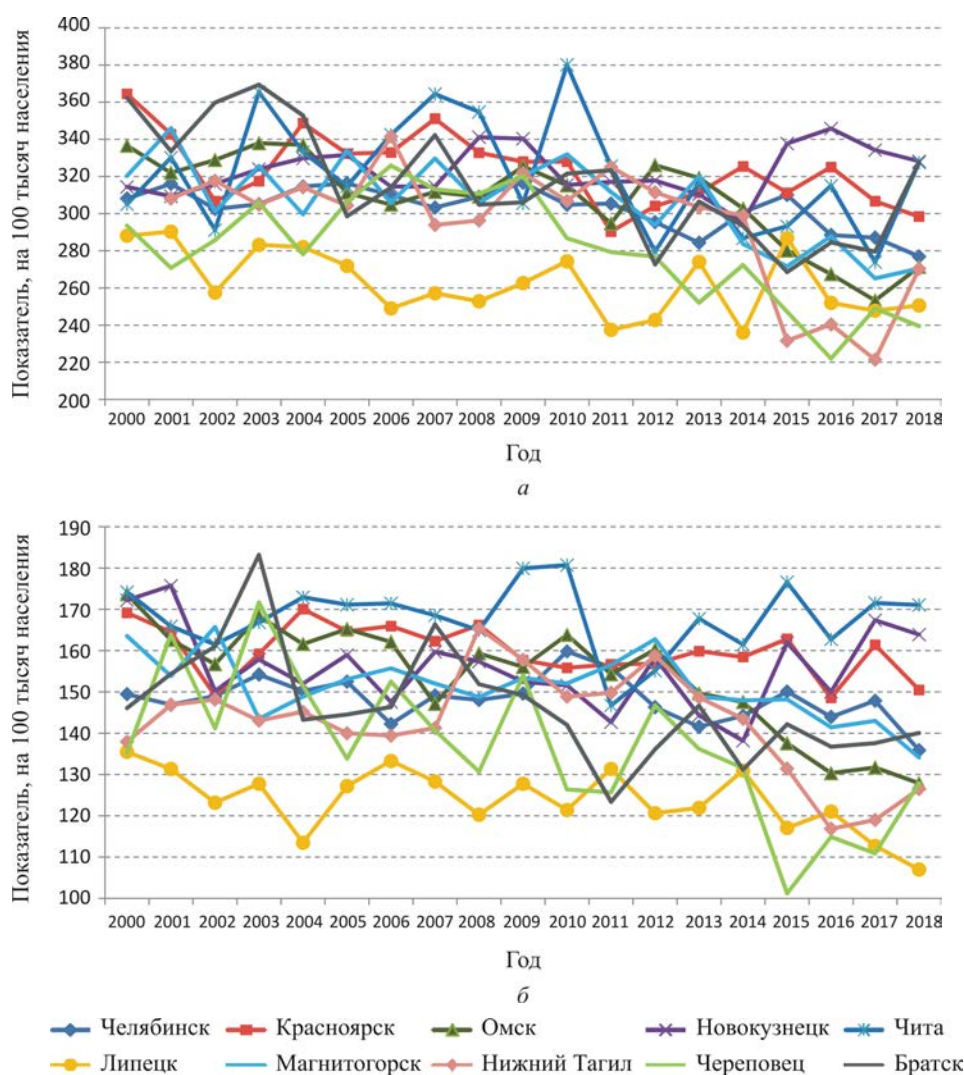


Рис. 3. Динамика стандартизованных коэффициентов смертности от новообразований в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, 2000–2018 гг., на 100 тысяч населения (*а* – мужчины, *б* – женщины)

с позиции их эффективности для улучшения здоровья жителей рассматриваемых городов. Первые результаты оценки риска здоровью при снижении выбросов в Красноярске показали крайне малую эффективность выполненных мероприятий по снижению выбросов: риск снизился только для группы 4,8 тысячи человек [7], что в городе с населением 1,1 млн человек, возможно, окажется полезным только для 0,4 % жителей.

Оценка данных о смертности населения в городах с наиболее загрязненным атмосферным воздухом совпадает с результатами предыдущих исследований о воздействии канцерогенных и других веществ на здоровье населения. Так, в Норильске популяционный канцерогенный риск здоровью характеризуется как неприемлемый. Возможно, что именно повышенный уровень загрязнения атмосферного воздуха канцерогенными веществами и вызвал высокий уровень

онкологической заболеваемости. Стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого у мужчин были значительно выше по сравнению с краевыми данными [8]. Авторы этого исследования считают, что такие высокие показатели, как в Норильске, вообще не имеют аналогов в других регионах страны. В другой эпидемиологической работе, опубликованной через пять лет, в 1992 г., после указанной публикации, сообщалось о высокой частоте заболевания раком легких не только мужчин, но и женщин [9], причем и последующая публикация через 10 лет сообщала о тенденции роста онкологической заболеваемости, в том числе и в молодом возрасте [10]. Оценка канцерогенной опасности атмосферного воздуха проведена и по Чите, где популяционный риск характеризуется как повышенный и составляет 56,6 случая в год. Темпы прироста онкологической заболеваемости выше, чем по стране в целом<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Михайлова Л.А. Гигиенический анализ влияния городской среды на онкологическую заболеваемость населения (на примере промышленного центра Сибири): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 139 с.

Два города в Челябинской области, вошедшие в федеральный проект – Челябинск и Магнитогорск, – постоянно входят в список городов с наиболее высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха канцерогенными веществами. Связано это с повышенным уровнем содержания в атмосферном воздухе бенз(а)пирена и присутствием в выбросах металлургического производства других канцерогенных веществ [11]. По-видимому, именно это и явилось причиной более высоких стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого и других локализаций населения левобережной части города, где находится металлургический комбинат. В этой части города достоверно ( $p < 0,05$ ) были превышены аналогичные показатели правобережного района: у мужчин по раку легкого – в 1,7 раза, раку желудка – в 1,5 раза, раку кожи – в 2,3 раза, у женщин – в 1,2; 1,4 и 1,6 раза соответственно [12]. Однако следует отметить, что автор этой работы не указывает, были ли исключены из анализа смертности сотрудники металлургического комбината, в том числе имеющие профессиональный контакт с канцерогенными веществами. В Челябинске канцерогенный риск от воздействия загрязненного атмосферного воздуха также оценивается как недопустимый в результате воздействия бензола, формальдегида и хрома. Суммарный канцерогенный популяционный риск для 646 тысяч человек составил 297,4 дополнительных случая заболеваний раком за 70 лет жизни [13]. Происходит увеличение показателей канцерогенного риска по сравнению с предыдущими годами и в городах Оренбургской области [14].

Использование методов оценки риска здоровью, в том числе и канцерогенного, позволяет с известной степенью неопределенности оценить гипотетические риски, и это крайне важно: для оценки экологической ситуации в городах, определения конкретных источников выбросов именно канцерогенных веществ и разработки мер по их снижению, совершенствования методов мониторинга загрязнения атмосферного воздуха. Однако для доказательства наличия канцерогенного эффекта с позиции доказательной медицины необходимо использование методов аналитической эпидемиологии. Между тем они крайне редко используются в российских исследованиях при решении эколого-эпидемиологических задач, можно указать только на две такие работы: по оценке воздействия свинца на работников московских типографий, контактирующих со свинецсодержащим шрифтом [15], и по оценке влияния диоксинов на заболеваемость ра-

ком молочной железы женщин, проживающих вблизи химического завода по производству хлорсодержащих пестицидов [16].

Значительно большее число публикаций посвящено исследованиям заболеваний органов дыхания, в том числе у детей. За период с 2001 по 2011 г. по официальным данным возросла общая заболеваемость детей бронхиальной астмой с 971,2 до 1171,0 [17], а также аллергическими заболеваниями респираторного тракта [18]. Это касается не только детского, но и взрослого населения Красноярск<sup>4</sup>. В некоторых российских промышленных городах (Новокузнецк, Оренбург) отмечены более высокие показатели распространенности заболеваний органов дыхания, в том числе бронхиальной астмой, у детей по сравнению с другими более благоприятными в экологическом отношении населенными пунктами<sup>5</sup>. Практически все исследователи отмечают более высокие показатели распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы при использовании международного стандартизованного вопросника. Результаты обследования 1518 человек в возрасте 18–44 лет в Челябинске показали, что распространенность бронхиальной астмы в три раза превышает официальные данные [19].

Как указано в национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», современными генетическими исследованиями доказана роль наследственного предрасположения к развитию бронхиальной астмы, однако реализация эндотипа взаимосвязана с воздействием факторов окружающей среды<sup>6</sup>. Действительно, мелкодисперсные частицы, присутствующие в атмосферном воздухе любого населенного пункта и особенно рассматриваемых промышленных городов, являются факторами риска развития заболеваний органов дыхания детей. Так, в Братске выбросы предприятия алюминиевой промышленности и других источников загрязнения создали такую неблагоприятную ситуацию, что заболевания органов дыхания детей, в том числе бронхиальная астма, регистрируются чаще, чем средний показатель по области. Обследование детей на территории воздействия выбросов алюминиевого завода этого города выявило повышенный уровень хронических заболеваний органов дыхания – в 2,9 раза выше, чем в группе сравнения, в 5,5 раза выше функциональные расстройства вегетативной и центральной нервной системы [20].

**Результаты и их обсуждение.** Впервые за последние десятилетия разработан федеральный проект «Чистый воздух», для осуществления которого

<sup>4</sup> Гордеева Н.В. Структура заболеваемости бронхиальной астмой в г. Красноярске. Фармакоэпидемиология. Контроль симптомов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2010. – 120 с.

<sup>5</sup> Курилова Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы и аллергии у школьников города Новокузнецка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новокузнецк, 2003. – 127 с.; Скачкова М.А. Рецидивирующие болезни органов дыхания у детей в промышленном городе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2004. – 270 с.

<sup>6</sup> Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – 5-е изд. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.

выделены значительные финансовые средства на улучшение качества атмосферного воздуха. Однако как при выборе городов для включения их в проект, так и для определения необходимых мероприятий не использовались результаты многолетних исследований здоровья населения, проведенные различными научными и учебными организациями, в том числе Кемеровским, Красноярским, Омским, Новокузнецким, Новосибирским и другими медицинскими университетами, НИИ медицинского профиля. Отсутствие должного профессионального взаимодействия с медиками будет причиной того, что формально заявленные цели в отношении уменьшения числа городов с высоким и очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха и увеличения доли граждан, удовлетворенных качеством атмосферного воздуха в крупных промышленных центрах, не будут достигнуты, и финансовые затраты в 500 млрд руб. не приведут к ожидаемому результату. Следует отметить, что в эту сумму входят и значительные расходы на уменьшение загрязнения атмосферного воздуха автотранспортом, но отсутствует обоснованность предлагаемых решений, не разработаны модели оптимизации транспортных потоков с учетом выбросов загрязняющих веществ и оценкой рисков здоровью. В 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 этот эпидемиологический аспект исследований стал особенно значим, учитывая также некоторое сходство воздействия присутствующих в атмосферном воздухе мелкодисперсных частиц размером менее 2,5 и 0,1 мкм и вируса COVID-19. Мелкодисперсные частицы абсорбируют на своей поверхности различные токсичные вещества, проникают по бронхиальному дереву и накапливаются в тканях легких; более мелкие частицы диаметром менее 2,5 мкм (PM<sub>2,5</sub>) достигают бронхиол и альвеол, проникают в кровоток. При длительном воздействии высоких концентраций этих частиц происходит увеличение смертности от болезней органов дыхания и сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца и других заболеваний).

Опубликованные в начале апреля 2020 г. результаты пилотного исследования Гарвардской школы общественного здоровья по оценке смертности от этого заболевания в населенных пунктах США, где проживает 90 % жителей этой страны, показали зависимость между повышением смертности от COVID-19 и концентрацией PM<sub>2,5</sub> в атмосферном воздухе, т.е. при увеличении концентрации этих частиц на 1 мкг/м<sup>3</sup> происходит возрастание смертности на 15 %. При этом математическая модель учитывала плотность населения, число больничных коек, социально-экономические, поведенческие и иные факторы [21].

Оценка здоровья в 12 городах федерального проекта выполняется научными институтами Роспотребнадзора на основе использования методологии оценки рисков. Такие исследования проводятся, как правило, для выявления приоритетных загрязняющих веществ с наибольшими рисками здоровью населения, для обоснования необходимых мер по снижению выбросов конкретных токсикантов, а также размеров санитарно-защитных зон и решения других природоохранных проблем. Однако индикаторами городского популяционного здоровья в связи с загрязнением атмосферного воздуха являются не только модельные оценки, но и натуральные показатели – смертность, заболеваемость, распространенность, в том числе бронхиальной астмы у детей, наличие локусов злокачественных новообразований, результаты исследований здоровья детского населения, репродуктивного здоровья, данные различных регистров, в том числе врожденных пороков развития. По 12 городам, участвующим в федеральном проекте, следует провести анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы среди детей с использованием международного стандартизованного вопросника ISAAC. Результаты этого исследования по 17 региональным центрам, в том числе в Новокузнецке и Челябинской области, позволили на основании метаанализа выявить распространенность верифицированного диагноза бронхиальной астмы и сопоставить ее с европейскими показателями [22]. Применение данного метода прослеживает динамику распространенности этого заболевания и оценивает как эффективность мероприятий для улучшения качества атмосферного воздуха, так и профилактических мер со стороны системы здравоохранения. Пилотный проект в этом направлении может быть выполнен в Красноярске, особенно учитывая опыт кафедры педиатрии Красноярского государственного медицинского института им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого<sup>7</sup>. В этом городе, как и в Братске и в Новокузнецке, необходимы онкоэпидемиологические исследования, учитывая высокий канцерогенный риск воздействия загрязненного атмосферного воздуха. Наличие этого риска может быть обоснованием для дополнительного финансирования ранней онкодиагностики, онкопрофилактики и проведения доказательных онкоэпидемиологических исследований. Считаем, что в сибирских городах радикальное изменение качества атмосферного воздуха и улучшение состояния здоровья населения возможно только после снижения объемов использования угля или модернизации энергетических установок с сокращением выбросов твердых частиц.

Для более полной оценки воздействия различных факторов окружающей среды и образа жизни на

<sup>7</sup> Степанова Л.В. Клинические и организационные проблемы бронхиальной астмы у детей города Красноярска и их решение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2009. – 207 с.

здоровье городского населения Нью-Йорка, Лондона, Берлина, Сингапура и других столиц используют и другие индикаторы – распространенность инсультов, инфарктов, показатели психического здоровья, причем в этих целях научными организациями или органами здравоохранения созданы специальные подразделения [23]. Городское здоровье стало предметом обсуждений и в нашей стране, например, на ежегодных международных Урбанистических форумах в Москве.

Действенная природоохранная политика снижения выбросов взвешенных частиц привела не только к сокращению концентраций этих частиц в атмосферном воздухе городов Европы, США и других стран, входящих в Организацию экономического развития и сотрудничества, но и к снижению показателей дополнительной смертности. Вследствие

этого в США произошел рост ожидаемой продолжительности жизни на 0,61 в год с 1980 по 1990 г. (этот расчет, естественно, учитывал влияние и социально-экономических факторов) [24]. Таким образом, выигрыш от сокращения загрязнения атмосферного воздуха мог бы привести к выполнению задач как национального демографического проекта, так и проекта по здравоохранению при должном взаимодействии с этими проектами и медицинским сообществом.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ИМП РАН «Составление и уточнение кратко-, средне-, и долгосрочных прогнозов по развитию социального сектора экономики».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Ревич Б.А. Эффективен ли проект «Чистый воздух» для улучшения здоровья населения 12 городов? // Экологический вестник России. – 2020. – № 3. – С. 58–68.
2. Оценка риска здоровью от приоритетных выбросов Новолипецкого металлургического комбината / В.А. Кислицин, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Скворцова, С.И. Савельев, В.П. Кандыбин, Е.А. Самсиков // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 98–100.
3. Использование данных регионального информационного фонда СГМ для оценки риска здоровью населения г. Липецка / С.И. Савельев, В.А. Бондарев, Н.В. Нахичеванская, М.Ф. Полякова, Г.А. Юрьев, В.М. Салтыков, Е.А. Голованова // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 41–51.
4. Оценка экологической безопасности Красноярского края на основе анализа риска для здоровья населения / Р.В. Арутюнян, Л.М. Воробьева, С.В. Панченко, К.А. Печурова, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Додина, Д.В. Горяев, И.В. Тихонова, С.В. Куркатов, С.Е. Скударнов, О.Ю. Иванова // Атомная энергия. – 2015. – Т. 118, № 2. – С. 113–118.
5. Долгушина Н.А., Кувшинова И.А. Оценка загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Челябинской области и неканцерогенных рисков здоровью населения // Экология человека. – 2019. – № 6. – С. 17–22.
6. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Продолжительность жизни и смертность в мегаполисах // Человек в мегаполисе: опыт междисциплинарного исследования / под ред. Б.А. Ревича, О.В. Кузнецовой. – М.: ЛЕНАНД, 2018. – 640 с.
7. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01
8. Особенности онкологической заболеваемости в Заполярье / Л.Ф. Писарева, Е.А. Пешкова, С.М. Горячев, А.Е. Детцель // Эпидемиология, профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований. – Томск, 1987. – С. 73–75.
9. Заболеваемость населения Норильского промышленного района раком легкого / В.В. Карасев, А.Е. Детцель, В.А. Штарик, Ю.А. Дыхно // Вопросы онкологии. – 1992. – Т. 38, № 11. – С. 1340–1344.
10. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения г. Норильска. Формирование групп повышенного риска / О.А. Ананина, В.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова, Е.Л. Христенко, Г.А. Попкова, И.Д. Христенко // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 58–61.
11. Антипанова А.Н., Кошкина В.С. Социальный «ущерб» канцерогенного риска здоровью населения крупного центра черной металлургии в системе социально-гигиенического мониторинга // Известия Челябинского научного центра. – 2007. – Т. 36, № 2. – С. 101–105.
12. Кошкина В.С., Антипанова Н.А., Котляр Н.Н. Мониторинг распространенности химических канцерогенов в объектах окружающей среды и биосредах у жителей города с развитой отраслью черной металлургии // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 12–14.
13. Оценка риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, определяемых в атмосферном воздухе города Челябинска за 2015–2017 гг. / Н.Н. Валеулина, В.М. Ефремова, А.Л. Бекетов, Н.А. Брылина, Е.В. Никифорова, Г.Ш. Гречко, Т.С. Колотова // Актуальные вопросы анализа при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2019. – С. 95–100.
14. Оценка канцерогенного риска для здоровья населения моногородов и сельских поселений / В.М. Боев, Д.А. Кряжев, Л.М. Тулина, А.А. Неплохов // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 57–63.
15. Ильичева С.А., Заридзе Д.Г. Изучение канцерогенности свинца в когортном исследовании мужчин-работников типографий Москвы // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 75–80.



16. Рак молочной железы в Чапаевске / Б.А. Ревич, Т.И. Ушакова, О.В. Сергеев, В.Ю. Зейлерт // Гигиена и санитария. – 2005. – № 1. – С. 18–21.
17. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – Т. 91, № 1. – С. 63–67.
18. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Назарова Е.В. Окружающая среда и аллергия // Медицинский оппонент. – 2019. – Т. 2, № 6. – С. 12–17.
19. Захарова Н.А. Распространенность бронхиальной астмы среди лиц молодого возраста, проживающих в крупном промышленном центре // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 548–552.
20. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, И.Г. Жданова-Заплесвичко, А.Н. Пережогин, С.В. Клейн // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 69–75.
21. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study / X. Wu, R.C. Nethery, B.M. Sabath, D. Braun, F. Dominici // MedRxiv. – 2020. – № 7. – P. 20. DOI: 10.1101/2020.04.05.20054502
22. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы (ISAAC) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 60–69.
23. Urban Health / С. Ганжинова, И. Красноперова, Г. Мальцев, П. Рачев, Н. Румянцев. – М.: Аналитический центр «Московский урбанистический форум», 2019. – 600 с.
24. Pope A., Ezzati M., Dockery D.W. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 376–386. DOI: 10.1056/NEJMsa0805646

*Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Кваша Е.А. Некоторые показатели здоровья жителей городов федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 16–27. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.02*

UDC 504.75

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.02.eng



## SELECTED HEALTH PARAMETERS OF PEOPLE LIVING IN CITIES INCLUDED INTO «CLEAN AIR» FEDERAL PROJECT

**B.A. Revich<sup>1</sup>, T.L. Khar'kova<sup>1,2</sup>, E.A. Kvasha<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Economic Forecasting of the Russian Academy of Sciences, 47 Nakhimovskii Ave., Moscow, 117418, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute for Demography at the National Research University «Higher School of Economics», 3 Bolshoi Trekhsvyatitel'skii lane, Moscow, 109028, Russian Federation

*Our research goal was to assess expected efficiency of «Clean air» Federal project with its activities aimed at reducing ambient air contamination and population health risks.*

*We revealed that finding solutions to the project tasks on emissions reduction that had been set without taking into account peculiarities of city design, development, landscapes, meteorological conditions, and other factors, would not result in improved ambient air quality. Road and transport systems are to be modernized basing on transport flows modeling and application of calculations taking into account transport flows structure, speed, and intensity as well as some other parameters. Analysis of standardized mortality ratio (SMR) over 2000–2018 revealed the highest overall mortality in Chita against a reference city, Lipetsk; mortality due to respiratory organs diseases was higher in Bratsk, Krasnoyarsk, Magnitogorsk, Nizhny Tagil, Novokuznetsk, Omsk, Chelyabinsk, Cherepovets, and Chita. Mortality caused by*

© Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A., 2020

**Boris A. Revich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Environment Quality Prediction and Population Health (e-mail: brevich@yandex.ru; tel.: +7 (499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

**Tat'yana L. Khar'kova** – Candidate of Economic Sciences, Senior researcher at the Laboratory for Predicting The Environment Quality and Population Health (e-mail: [tatkarkova@mail.ru](mailto:tatkarkova@mail.ru); tel.: +7 (910) 479-69-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-1966>).

**Ekaterina A. Kvasha** – Candidate of Economic Sciences, Senior researcher (e-mail: [keapost@gmail.ru](mailto:keapost@gmail.ru); tel.: +7 (916) 811-19-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-5484>).

these diseases has been going down since 2007; starting from 2013, the highest mortality due to respiratory organs diseases has been registered in Krasnoyarsk. Long-term annual average SMR due to neoplasms is rather chaotic in most cities but it is persistently higher than in Lipetsk, the reference city; asymptomatic parameter ( $p < 0.001$ ) indicates discrepancies are valid. In some years, the highest SMR due to lung cancer among men was detected in cities with aluminum productions, such as Krasnoyarsk, Bratsk, Novokuznetsk, as well as in Chita. To assess efficiency of environmental policy aimed at improving ambient air quality in cities, it is necessary to perform epidemiologic activities, including assessment of asthma-like symptoms and bronchial asthma prevalence among children using an international standardized questionnaire and analysis of neoplasms frequency among various population groups.

**Key words:** ambient air, emissions, "Clean air" Federal project, monitoring, population health, health risk assessment, mortality, bronchial asthma, malignant neoplasms, environmental policy.

## References

1. Revich B.A. Effektivn li proekt «Chisty vozdukh» dlya uluchsheniya zdorov'ya naseleniya 12 gorodov? [Is «Pure air» project truly effective for improvement of population health in 12 cities?]. *Ekologicheskii vestnik Rossii*, 2020, no. 3, pp. 58–68 (in Russian).
2. Kislitsin V.A., Novikov S.M., Shashina T.A., Skvortsova N.S., Savelyev S.I., Kandybin V.P., Samsikov E.A. Use of health risk estimates for substantiating the boundaries of sanitary protection zones of the Novolipetsk metallurgic works. *Gigiena i sanitariya*, 2006, no. 5, pp. 98–100 (in Russian).
3. Savelyev S.I., Bondarev V.A., Nakhichevanskaya N.V., Polyakova M.F., Yuriev G.A., Saltykov V.M., Golovanova E.A. Using data from a regional information fund of social and environmental health monitoring to assess human health risks in Lipetsk. *Health Risk Analysis*, 2013, no. 1, pp. 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.06.eng
4. Arutyunyan R.V., Vorob'eva L.M., Panchenko S.V., Pechkurova K.A., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Goryaev D.V. [et al.]. Environmental safety assessment of Krasnoyarsk Krai based on a public health risk analysis. *Atomnaya energiya*, 2015, vol. 118, no. 2, pp. 113–118 (in Russian).
5. Dolgushina N.A., Kuvshinova I.A. Air pollution and non-carcinogenic risk assessment in industrial cities of Chelyabinsk region. *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 6, pp. 17–22 (in Russian).
6. Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A. Prodolzhitel'nost' zhizni i smertnost' v megapolisakh [Life expectancy and mortality in megacities]. *Chelovek v megapolise: opyt mezhdistsiplinarnogo issledovaniya*. In: B.A. Revich, O.V. Kuznetsova eds. Moscow, LENAND Publ., 640 p. (in Russian).
7. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within «Pure air» federal project. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 4, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01.eng
8. Pisareva L.F., Peshkova E.A., Goryachev S.M., Detsel' A.E. Osobennosti onkologicheskoi zabolevaemosti v Zapolyar'e [Peculiarities of oncologic morbidity in the Arctic regions]. *Epidemiologiya, profilaktika i rannaya diagnostika zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy*. Tomsk, 1987, pp. 73–75 (in Russian).
9. Karasev V.V., Detsel' A.E., Shtarik V.A., Dykhno Yu.A. Zabolevaemost' naseleniya Noril'skogo promyshlennogo raiona rakom legkogo [Morbidity with lung cancer among population living in Norilsk industrial region]. *Voprosy onkologii*, 1992, vol. 11, no. 38, pp. 1340–1344 (in Russian).
10. Ananina O.A., Pisareva V.F., Odintsova I.N., Khristenko E.L., Popkova G.A., Khristenko I.D. Cancer incidence among population of Norilsk. Formation of high risk groups for cancer. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 58–61 (in Russian).
11. Antipanova A.N., Koshkina V.S. Sotsial'nyi «ushcherb» kantserogennogo riska zdorov'yu naseleniya krupnogo tsentra chernoi metallurgii v sisteme sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa [Social «damage» done by carcinogenic risks for population health in a large industrial center with developed ferrous metallurgy within social-hygienic monitoring system]. *Izvestiya Chelyabinskogo nauchnogo tsentra*, 2007, vol. 36, no. 2, pp. 101–105 (in Russian).
12. Koshkina V.S., Antipova N.A., Kotlyar N.N. Monitoring rasprostranennosti khimicheskikh antserogenov v ob'ektakh okruzhayushchei sredy i biosredakh u zhitel'ev goroda s razvitoi otraslyu chernoi metallurgii [Monitoring over prevalence of chemical carcinogens in environmental objects and biological media of people living in a city with developed ferrous metallurgy]. *Gigiena i sanitariya*, 2006, no. 1, pp. 12–14 (in Russian).
13. Valeulina N.N., Efremova V.M., Beketov A.L., Brylina N.A., Nikiforova E.V., Grechko G.Sh., Kolotova T.S. Ot-senka riska dlya zdorov'ya naseleniya ot vozdeistviya khimicheskikh veshchestv, opredelyaemykh v atmosfernom vozdukh-e goroda Chelyabinskaya 2015–2017 gg. [Assessing population health risks caused by exposure to chemicals determined in ambient air in Chelyabinsk in 2015–2017]. *Aktual'nye voprosy analiza pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ev: materialy IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, Perm, 2019, pp. 95–100 (in Russian).
14. Boev V.M., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Assessment of carcinogenic health risk for population living in monocities and rural settlements. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 2, pp. 57–64. DOI: 10.21668/health.risk/2017.2.06.eng
15. Il'icheva S.A., Zaridze D.G. Evaluation of the carcinogenic risk of lead in the cohort study of male workers occupationally exposed to inorganic lead in 27 Moscow printing-houses. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 5, pp. 75–80 (in Russian).
16. Revich B.A., Ushakova T.I., Sergeev O.V., Zeilert V.Yu. Breast cancer in Chapayevsk. *Gigiena i sanitariya*, 2005, no. 1, pp. 18–21 (in Russian).

17. Balabolkin I.I., Terletskaia R.N., Modestov A.A. Allergic child morbidity in actual ecological conditions. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2015, vol. 91, no. 1, pp. 63–67 (in Russian).
18. Il'ina N.I., Luss L.V., Nazarova E.V. Environment and Allergies. *Meditsinskii opponent*, 2019, vol. 6, no. 2, pp. 12–17 (in Russian).
19. Zakharova N.A. Prevalence of bronchial asthma in young people living in industrial city. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, vol. 95, no. 4, pp. 548–552 (in Russian).
20. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Kol'dibekova Yu.V., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Perezhogin A.N., Kleyn S.V. Evaluation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of the child population in the zone of the exposure of aluminum enterprises. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 69–75 (in Russian).
21. Wu X., Nethery R.C., Sabath B.M., Braun D., Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *Med Rxiv*, 2020, no. 7, pp. 20. DOI: 10.1101/2020.04.05.20054502
22. Batozhargalova B.Ts., Mizernitskii Yu.L., Podol'naya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 2016, no. 4, pp. 60–69 (in Russian).
23. Ganzhinova S., Krasnoperova I., Mal'tsev G., Rachev P., Rummyantsev N. Urban Health. Moscow, Analiticheskii tsentr «Moskovskii urbanisticheskii forum» Publ., 2019, 600 p. (in Russian).
24. Pope A., Ezzati M., Dockery D.W. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 360, no. 4, pp. 376–386. DOI: 10.1056/NEJMsa0805646

Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A. Selected health parameters of people living in cities included into « Clean air» federal project. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 16–27. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.02.eng

Получена: 09.06.2020

Принята: 23.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ИЗ ПОДЗЕМНЫХ ИСТОЧНИКОВ ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫХ СИСТЕМ ВОДОСНАБЖЕНИЯ ОСТРОВА РУССКИЙ

В.Д. Богданова<sup>1,2</sup>, П.Ф. Кикун<sup>1</sup>, Л.В. Кислицына<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Россия, 690922, о. Русский, пос. Аякс, кампус ДВФУ, корп. 25

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Россия, 690091, г. Владивосток, ул. Уткинская, 36

Одним из ведущих эколого-гигиенических факторов влияния на здоровье населения является питьевая вода из-за присутствия в ней химических веществ как природного, так и антропогенного происхождения. Проведена гигиеническая оценка качества водоснабжения о. Русский (Приморский край) по 33 санитарно-химическим и трем микробиологическим показателям на трех этапах: из подземных источников (120 проб), на водонасосных станциях (138 проб) и из распределительной сети (204 пробы) за 2017–2019 гг.

Первый этап гигиенической оценки питьевой воды проведен с использованием методических указаний ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана «Оценка санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного питьевого водоснабжения» (МР 2.1.4-2370-08). Второй этап, включающий расчет рефлекторно-ольфакторного, хронического неканцерогенного и канцерогенного эффектов воздействия, проведен с использованием интегральной оценки питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности (МР 2.1.4.0032-11). Установлено, что наиболее высокий вклад в санитарно-эпидемиологическое неблагополучие систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения вносит ухудшение качества воды по микробиологическим и органолептическим показателям в процессе ее транспортировки. Выявлено превышение допустимого уровня приемлемого неканцерогенного риска и ольфакторно-рефлекторных эффектов воздействия. Анализ показал, что приоритетными факторами, определяющими неблагополучие качества питьевой воды, являются показатели физиологической неполноценности, содержание соединений железа и мутность. Химический состав питьевой воды не представляет значимой угрозы здоровью населения, однако требуется реконструкция водопроводных систем и коррекция недостатка макро- и микроэлементов в питьевой воде за счет дополнительных источников их поступления.

**Ключевые слова:** подземный источник, водонасосные станции, распределительная сеть, железо, мутность, надежность систем водоснабжения, остров Русский, оценка риска.

Воздействие эколого-гигиенических факторов среды обитания на здоровье населения в современных условиях развития общества определяет необходимость усовершенствования форм оценки рисков и методов управления ими [1]. Установление причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания лежит в основе социально-гигиенического мониторинга (СГМ) – сис-

темы постоянного наблюдения и оценки факторов среды обитания, прогнозирования развития неблагоприятных последствий и принятия решения для снижения риска здоровью населения [2]. Выявление закономерностей распределения полученного риска по времени и территории дает возможность сконцентрировать профилактические мероприятия до подъема заболеваемости в зонах, где вероятность ее возникновения наиболее высо-

© Богданова В.Д., Кикун П.Ф., Кислицына Л.В., 2020

**Богданова Валерия Дмитриевна** – аспирант департамента общественного здоровья и профилактической медицины, биолог отдела социально-гигиенического мониторинга (e-mail: ha-lera@mail.ru; тел.: 8 (423) 240-21-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5580-5442>).

**Кикун Павел Федорович** – доктор медицинских наук, кандидат технических наук, профессор, директор департамента общественного здоровья и профилактической медицины (e-mail: lme@list.ru; тел.: 8 (423) 265-24-24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8617>).

**Кислицына Лидия Владимировна** – заведующий отделом социально-гигиенического мониторинга (e-mail: sgm@fguzpk.ru; тел.: 8 (423) 240-21-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-609X>).

ка [3, 4]. В настоящее время такие закономерности изложены в методологии оценки риска для здоровья населения<sup>1</sup>.

Значение подземных вод как источников питьевого водоснабжения усилилось в последние годы, что связано с рядом их преимуществ перед поверхностными источниками. Подземные воды не подвержены сезонным колебаниям и надежно защищены от загрязнения в случае техногенных катастроф. Данные государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в РФ в 2018 году» также подтверждают высокое качество подземных вод по сравнению с поверхностными источниками<sup>2</sup>. На протяжении 2013–2018 гг. доля поверхностных источников в РФ, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям, превышала таковую долю подземных не менее чем в два раза.

Сравнительный анализ качества воды из подземных и поверхностных источников по микробиологическим показателям как на территории РФ в целом, так и на территории Приморского края (ПК) в частности подтверждает лучшую защищенность подземных вод от проникновения живых организмов<sup>3</sup>. Однако по санитарно-химическим показателям доля обнаруженных неудовлетворительных проб, отобранных из подземных источников, выше (2018 г.: РФ – 25,8 %; ПК – 18,2 %), чем таковая из поверхностных источников (2018 г.: РФ – 21,6 %; ПК – 1,1 %).

В перечень санитарно-химических показателей питьевой воды, оказывающих существенное влияние на здоровье населения, входят химические вещества как природного, так и антропогенного происхождения. Для оценки риска от их присутствия применительно к питьевой воде приоритетным сценарием воздействия следует выбирать пероральный путь, связанный с поступлением воды в качестве питьевой. В методических рекомендациях МР 2.1.4.0032-11 изложена вспомогательная методика оценки риска воздействия химических веществ в питьевой воде на здоровье населения<sup>4</sup>. Они дополняют руководство критериями приемлемых уровней рисков и алгорит-

мом формирования суммарной или интегральной оценки ее безвредности.

Экологические проблемы чаще рассматриваются в больших городах [5]. В то же время в небольших поселениях на островных территориях, входящих в городской округ, но удаленных от крупных сетей водоснабжения, формируются специфические проблемы, зачастую не связанные с промышленной нагрузкой. Эти проблемы в существенной мере влияют на здоровье населения [6–8]. Например, водоснабжение на о. Русский осуществляется из скважинных водозаборов, которые обеспечивают питьевой водой небольшие населенные пункты (п. Экипажный, п. КЭТ, п. Шигино, п. Рында, п. Воевода, п. Мелководный, п. Парис, п. Подножье, п. Церковная Падь). Остальные населенные пункты и объекты, расположенные на острове, обеспечиваются водой из поверхностных источников. Мониторинговыми наблюдениями в системе СГМ охвачены п. Экипажный, п. КЭТ, п. Шигино, п. Рында.

Только половина скважин (8 из 16), в которых осуществляется водозабор на о. Русский, не подвержены проникновению загрязнения с поверхности. Водопроводные сети изношены на 59 %, их состояние требует технического улучшения, состояние водонасосных станций – работоспособное<sup>5</sup>.

**Цель исследования** – провести гигиеническую оценку питьевой воды подземных источников централизованных систем водоснабжения о. Русский.

Для достижения данной цели нами были поставлены и решены следующие задачи:

- оценить качество питьевой воды и ее физиологическую полноценность на всех этапах водоснабжения по максимальным концентрациям веществ, разделенных по лимитирующим показателям вредности;
- дать качественную оценку степени неблагополучия каждого блока по четырехранговой шкале с определением приоритетных элементов, характеризующих санитарно-эпидемиологическую

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко, А.В. Киселева [и др.]. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

<sup>2</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

<sup>3</sup> О санитарно-эпидемиологической обстановке в Приморском крае в 2018 году: Государственный доклад. – Владивосток: Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Приморскому краю, 2019. – 343 с.

<sup>4</sup> МР 2.1.4.0032-11.2.1.4. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности: метод. рекомендации [Электронный ресурс] / Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 31.07. 2011 г. // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_119675/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_119675/) (дата обращения: 11.03.2020).

<sup>5</sup> Схемы водоснабжения и водоотведения Владивостокского городского округа на период 2014–2025 гг.: приложение к постановлению администрации города Владивостока от 31.12.2013 № 3899 [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовое обеспечение. – URL: <http://base.garant.ru/30177683/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 11.03.2020).

надежность централизованных систем водоснабжения<sup>6</sup>;

– рассчитать и оценить риски при пероральном поступлении с питьевой водой химических веществ, характеризующихся ольфакторно-рефлекторным (органолептическим), неканцерогенным и канцерогенным эффектами воздействия.

**Материалы и методы.** Для оценки санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного водоснабжения проведен анализ 28 санитарно-химических и трех микробиологических показателей питьевой воды за 2017–2019 гг. Качественная оценка степени неблагополучия каждого блока по четырехранговой шкале проведена с определением приоритетных элементов на основании МР 2.1.4.2370-08. Отдельные факторы, формирующие санитарно-эпидемиологическую надежность системы водоснабжения, были обозначены через показатель *W*. Оценка проводилась по восьми блокам (факторам).

Пробы отобраны на разных этапах системы водоподготовки: в скважинах, на выходе с водонасосных станций и из водоразборных колонок на о. Русский в четырех населенных пунктах (п. Шигино, п. Рында, п. Экипажный, п. КЭТ). Концентрации химических веществ в питьевой воде, взятой из скважин и на выходе со станций, были определены КГУП «Приморский водоканал» (46 % проб). Предприятие осуществляет сбор, хранение, водоподготовку и подачу питьевой воды в исследуемых населенных пунктах. Данные о качестве питьевой воды, взятой из наружных водоразборных устройств (колонок) в мониторинговых точках, были определены ИЛЦ ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» (44 % проб). В работе проанализированы результаты 462 проб питьевой воды, исследуемых следующими методами: микробиологическим, атомной абсорбции с пламенной атомизацией, гравиметрии, титриметрии, потенциометрии, флюориметрии, фотометрии и газовой хроматографии.

Исследуемые показатели поделены по лимитирующим показателям вредности (ЛПВ) согласно ГН 2.1.5.1315-03<sup>7</sup>. В эпидемиологические показатели включены общее микробное число, общие колиформные бактерии и термотолерантные колиформные бактерии. К санитарно-токсикологическим отнесены нитраты, фторид-ион, мышьяк, никель, свинец, ко-

бальт и кадмий. К органолептическим – железо суммарно, марганец суммарно, магний, цветность, мутность, медь, алюминий. Железо и марганец влияют на окраску воды, магний, медь – на привкус, алюминий – на мутность. В перечень обобщенных показателей включены: перманганатная окисляемость, водородный показатель, общая жесткость, сухой остаток, нефть, многосернистая, поверхностно-активные вещества, фенольный индекс, цинк, кальций (оптимальное значение – 60 мг/л)<sup>8</sup>.

Проведены расчеты канцерогенного, неканцерогенного и органолептического рисков на этапе водопотребления для получения интегральной оценки возможного негативного воздействия воды на здоровье населения с использованием МР 2.1.4.0032-11.2.1.4. Для расчета неканцерогенного риска от воздействия химических веществ выбраны 18 показателей, для расчета канцерогенного риска – семь. Первоначальная выборка веществ была дополнена веществами 1-го класса опасности – хлороформ (ПДК – 0,06 мг/л), тетрахлорметан (ПДК – 0,002 мг/л), бромдихлорметан (ПДК – 0,03 мг/л), тетрахлорэтилен (ПДК – 0,005 мг/л), и веществом 2-го класса опасности – стронций (ПДК – 7 мг/л). Выбор дополнительных показателей сделан, исходя из класса опасности и канцерогенности, и актуален для водных объектов 2-го класса хозяйственно-питьевого водоснабжения Приморского края, где обеззараживание проводится путем хлорирования.

Для оценки надежности систем централизованного водоснабжения, а также физиологической полноценности питьевой воды использовались максимальные фактические концентрации веществ. Для интегральной оценки органолептических свойств воды взяты максимальные показатели 98%-й вероятностной обеспеченности, для оценки ожидаемых неканцерогенных и канцерогенных эффектов – среднемноголетние концентрации 95%-й вероятностной обеспеченности.

Оценка канцерогенного риска выполнена с использованием стандартных значений: ежедневное употребление в количестве 2 л продолжительностью воздействия 30 лет и среднем весе человека в популяции 70 кг.

**Результаты и их обсуждение.** Охват централизованным водоснабжением в населенных пунктах о. Русский по данным последней переписи на-

<sup>6</sup> МР 2.1.4.2370-08. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Оценка санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного питьевого водоснабжения [Электронный ресурс] / Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 16 июня 2008 г. // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200077721> (дата обращения: 11.03.2020).

<sup>7</sup> ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901862249> (дата обращения: 11.03.2020).

<sup>8</sup> Гильденскиольд Р.С., Ястребов Г.Г., Винокур И.Л. Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения: метод. рекомендации Госкомсанэпиднадзора РФ. – М., 1996. – 35 с.

селения 2010 г. и ежегодных сведениях о населении, пользующегося водопроводной водой, предоставляемых КГУП «Приморский водоканал» за 2019 г., оценивается как недостаточный (92 % по постоянному населению всего о. Русский). Вследствие этого общая характеристика данных населенных пунктов оценивается как умеренная по шкале санитарно-эпидемиологической надежности обеспечения населения питьевой водой с учетом отсутствия превышения проектной мощности водонасосных станций и перебоев в подаче питьевой воды ( $W_1 = 0,3$ ).

Исследуемые объекты водозабора эксплуатируются в условиях соблюдения режима зон санитарной охраны водисточников согласно СанПиН 2.1.4.1110-02 (удовлетворительная оценка для всех населенных пунктов по соответствующей шкале,  $W_2 = 0$ )<sup>9</sup>. Лабораторный контроль за условиями питьевого водопользования осуществляется в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 (удовлетворитель-

ная оценка для всех населенных пунктов по соответствующей шкале,  $W_7 = 0$ )<sup>10</sup>.

Для ранжирования населенных пунктов использовались оценочные шкалы санитарно-эпидемиологического состояния подземных источников водоснабжения ( $W_3$ ), надежности водоподготовки ( $W_5$ ) и транспортирования питьевой воды в централизованных системах водоснабжения ( $W_6$ ), а также качества питьевой воды из водоразборного устройства ( $W_8$ ) по ЛПВ и физиологической полноценности. Результаты оценки санитарно-эпидемиологического неблагополучия представлены в балльной форме (табл. 1).

Проведенная оценка качества воды из подземных источников водоснабжения показала отсутствие превышений гигиенических нормативов по санитарно-химическим и эпидемиологическим показателям. Все пробы соответствовали предельно допустимым значениям. Качественная характеристика ( $W_3$ ) по оценочной шкале соответствовала первому рангу (допустимый уровень).

Таблица 1

Оценка санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного питьевого водоснабжения и показателей физиологической полноценности минерального состава воды

Населенный пункт	Этап	Санитарно-эпидемиологическая надежность (балл)			Физиологическая полноценность минерального состава воды ( $C_{\text{макс}}$ , мг/л)					$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ммоль-экв/л
		Качество воды на отдельных этапах	$W_6$	$W_{\text{об}}$	ОЖ	ОМ	F <sup>-</sup>	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{Ca}^{2+}$	
КЭТ	$W_3$	0 (Допустимый)	1,05 (0,75+0,3) **	0,84	2,2	211,0	0,5	18,2	16,6	0,8
	$W_5$	0 (Допустимый)			2,0	205,0	0,3	10,9	21,3	1,2
	$W_8$	1,65 (0,3+0,3+1,05)*			1,2	94,1	0,1	9,6	25,5	2,0
Рында	$W_3$	0 (Допустимый)	1,05 (0,75+0,3) **	0,83	2,1	221,0	0,4	13,4	18,7	1,2
	$W_5$	0 (Допустимый)			1,8	207,0	0,2	6,1	21,6	2,6
	$W_8$	1,6 (0,3+0,25+1,05)*			1,1	105,5	0,2	3,8	21,3	5,4
Эки-пажный	$W_3$	0 (Допустимый)	1,05 (0,75+0,3) **	0,83	2,2	187,0	0,4	14,6	17,8	1,0
	$W_5$	0 (Допустимый)			2,2	208,0	0,3	10,3	18,0	1,5
	$W_8$	1,6 (0,3+0,25+1,05)*			1,1	106,3	0,2	10,1	20,0	1,7
Шитино	$W_3$	0 (Допустимый)	0,95 (0,75+0,2) **	0,79	1,3	105,0	0,2	4,3	18,0	2,7
	$W_5$	0 (Допустимый)			1,6	202,0	0,2	4,9	7,5	1,0
	$W_8$	1,5 (0,1+0,35+1,05)*			0,9	90,5	0,2	3,6	14,5	5,0
Оптимальное значение: МР 2.1.4.2370-08 (ОЖ, ОМ, F <sup>-</sup> ), СанПиН 2.1.4.1116-02 <sup>11</sup> ( $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ )					1,5–7	200–500	0,8–1,5	5–65	25–130	–

Примечание:

\* – органолептический + физиологическая полноценность + микробиологический;

\*\* – микробиологический + органолептический (сумма баллов по ЛПВ);

\*\*\* –  $W_6$  – транспортирование;

$W_3$  – качество водисточника;

$W_5$  – водоподготовка (качество воды на выходе с водонасосной станции);

$W_8$  – качество воды из распределительной сети;

$W_{\text{об}}$  – обобщенный комплексный показатель;

ОЖ – общая жесткость;

ОМ – общая минерализация.

<sup>9</sup> СанПиН 2.1.4.1110-02. Зоны санитарной охраны источников водоснабжения и водопроводов питьевого назначения. – М., 2002. – 11 с.

<sup>10</sup> СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. – М., 2001. – 62 с.

<sup>11</sup> СанПиН 2.1.4.1116-02. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества. – М., 2002. – 22 с.

Питьевая вода во всех населенных пунктах отличается пониженным содержанием солей кальция, магния и фторидов, характеризуется низкой минерализацией и жесткостью. Все показатели физиологической полноценности питьевой воды были ниже оптимальных значений. Употребление слишком «мягких» питьевых вод без использования дополнительных источников кальция и магния может являться одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

Несмотря на то что фтор является одним из приоритетных компонентов природного происхождения и характеризуется высокой вероятностью обнаружения превышений ПДК на территории Приморского края (по данным СП 2.1.5.1059-01), в исследуемых точках наблюдалось обратное явление. Низкие концентрации фторидов в питьевой воде увеличивают риск развития кариеса. Кальций наряду с фторидами является важным фактором защиты от кариеса. Их комбинированный защитный эффект доказан несколькими аналитическими исследованиями<sup>12</sup> [12, 13].

В исследованных пробах питьевой воды, взятой из скважин, отношение концентраций ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  (выраженных в ммоль-экв./л) было значительно ниже в трех населенных пунктах, чем в питьевой воде, прошедшей через водопроводную сеть. Это обусловлено увеличением растворимых соединений кальция и уменьшением числа ионов магния в процессе транспортировки воды к потребителю. По таким показателям, как общая жесткость, общая минерализация и фтор, отмечена тенденция снижения концентраций в процессе транспортировки по сети водопроводов.

На выходе с водонасосных станций результаты анализа проб питьевой воды ( $W_3$ ) соответствовали гигиеническим нормативам, что говорит о качественной водоподготовке и стабильности состава питьевой воды на пути от источника водоснабжения к водонасосным станциям и перед поступлением в распределительную сеть. Водоподготовка улучшает качество питьевой воды по таким органолептическим показателям, как железо и мутность.

Результаты анализа качества питьевой воды, взятой из распределительной сети (водоразборных колонок), периодически не соответствовали гигиеническим нормативам по микробиологическим и органолептическим показателям (в табл. 1 данные показатели входят в оценку качества воды из распределительной сети –  $W_8$ ). В санитарное неблагополучие питьевой воды вносила свой вклад физиологическая неполноценность воды по общей минерализации («крайне высокая» степень неблагополучия для всех точек), общей минерализации и концентрации фторидов («умеренная» для трети точек и «высокая» для п. Шигино).

Степень неблагополучия по микробиологическим показателям по шкале санитарно-эпидемиологической надежности транспортировки питьевой воды в системах централизованного водоснабжения

оценивалась как «крайне неудовлетворительная» (> 10 % неудовлетворительных проб) для всех исследуемых сетей. По органолептическим показателям при расчете кратности превышения предельно допустимых максимальных концентраций качественная оценка определялась как «крайне неудовлетворительная» для трети населенных пунктов и «умеренная» для п. Шигино.

Показатель качества питьевой воды из распределительной сети ( $W_8$ ) по шкале степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия воды был ближе к «высокой» качественной характеристике загрязнения (третий ранг из четырех возможных) с учетом коэффициентов вклада каждого лимитирующего показателя (обобщенный, органолептический, санитарно-токсикологический, эпидемиологический и физиологической полноценности минерального состава).

Оценив санитарно-эпидемиологическую надежность транспортирования питьевой воды ( $W_6$ ), можно говорить об увеличении доли нестандартных проб по органолептическим и микробиологическим ЛПВ. По шкале степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия транспортирования питьевой воды качественная характеристика загрязнения определялась как «умеренная» по всем населенным пунктам.

Следует отметить существенное увеличение максимальных концентраций железа и мутности воды в распределительной сети за счет ее транспортировки от водонасосной станции к водоразборной колонке (рисунок).

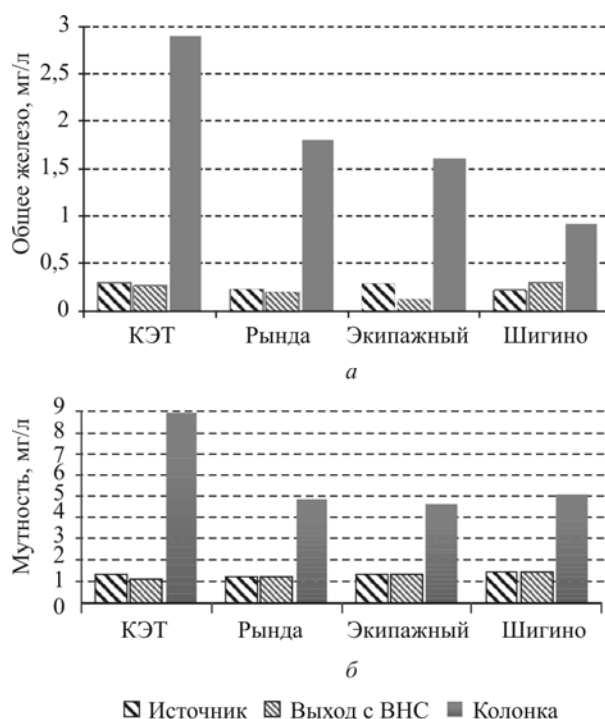


Рис. Концентрация общего железа (а) и мутности (б) в питьевой воде централизованного водоснабжения, взятой из подземных источников, на водонасосной станции и из распределительной сети

<sup>12</sup> СП 2.1.5.1059-01. Гигиенические требования к охране подземных вод от загрязнения. – М., 2001. – 14 с.



Данная закономерность наблюдалась не только в исследуемых точках о. Русский, но и на других территориях края и за его пределами [14–18]. Содержание железа выше 1 мг/л ухудшает органолептические свойства воды, она становится мутной, окрашивается в желто-бурый цвет, у нее ощущается характерный металлический привкус, на стенках труб происходит образование слизи, присущее железобактериям. Такая вода неблагоприятно воздействует на кожные покровы, вызывает сухость и зуд.

По величине обобщенного комплексного показателя ( $W_{\text{об}}$ ) степень неблагополучия питьевого водоснабжения может считаться во всех населенных пунктах «умеренной» ( $0 < W_{\text{об}} < 1$ ).

Комплексный показатель определил как самую благополучную систему питьевого водоснабжения сеть в п. Шигино, несмотря на то что питьевая вода в ней наименее физиологически полноценна по минеральному составу. Как показывают результаты исследования, микробиологические и органолептические показатели вносят значимый вклад в оценку санитарно-эпидемиологической надежности систем водоснабжения данных населенных пунктов вследствие увеличения доли нестандартных проб в распределительной сети относительно регистрируемых на выходе с водонасосной станции.

Приоритетным видом воздействия при расчете интегрального риска для здоровья населения, потребляющего питьевую воду из распределительной сети, является ольфакторно-рефлекторный эффект, который преобладает во всех исследуемых системах водоснабжения (табл. 2). Ведущим показателем при оценке органолептических эффектов воздействия от максимальных концентраций 98%-й вероятности потребления такой воды является железо в трех населенных пунктах и мутность (п. Шигино).

Основной неопределенностью, обуславливающей надежность и достоверность оценок риска на этапе «доза – эффект», является недостаточная чувствительность лабораторных методов исследований

для таких показателей, как алюминий, цинк, нефть многосернистая, никель, тетрахлорэтилен, тетрахлорметан, мышьяк и кадмий. В связи с тем что определение точных данных о фактической концентрации этих веществ с учетом используемых методик не представлялось возможным и тем самым не гарантировало объективность расчетов неканцерогенного и канцерогенного рисков, было принято решение не использовать их для оценки риска. Следует отметить, что установленные концентрации данных веществ по нижней границы чувствительности методик представляют собой значения от 0,001 ПДК для цинка до 0,3 ПДК для тетрахлорметана. Согласно анализу неопределенности окончательный перечень учитываемых критериев в оценке риска приведен в табл. 3.

Неканцерогенные риски не превышали приемлемого значения для отдельно взятых показателей. Суммарный неканцерогенный риск при потреблении питьевой воды превысил допустимый уровень (0,05) в п. КЭТ за счет неприемлемо высокой концентрации общего железа. В выявленных концентрациях железо способно проявлять раздражающий эффект на слизистые оболочки, вызывать изменения кожных покровов, оказывать влияние на кроветворную и иммунную системы и показатели периферической крови.

Канцерогенные риски для здоровья населения от воздействия химических веществ из питьевой воды, подаваемой в распределительную сеть, не превышали приемлемый уровень (0,00001) как для отдельно рассматриваемых показателей, так и при суммарном их действии.

По данным интегральной оценки качества питьевой воды из распределительной сети было выявлено, что для всех объектов интегральные показатели не соответствовали допустимому значению, что связано с превышением уровней приемлемого риска для ольфакторно-рефлекторных эффектов (для всех населенных пунктов) и неканцерогенного риска (для п. КЭТ).

Таблица 2

Интегральные показатели качества питьевой воды из распределительной сети

Населенный пункт	Вид риска	Значение по суммарной оценке	Отношение риска к приемлемому значению	Интегральный показатель
КЭТ	ОР	0,70	7,04	8,60
	НР	0,06	1,12	
	КР	0,000004	0,45	
Рында	ОР	0,40	3,99	5,13
	НР	0,04	0,76	
	КР	0,000004	0,38	
Экипажный	ОР	0,38	3,76	5,06
	НР	0,04	0,82	
	КР	0,000005	0,47	
Шигино	ОР	0,13	1,25	2,42
	НР	0,03	0,61	
	КР	0,000006	0,56	

Примечание: ОР – органолептический риск; НР – неканцерогенный риск; КР – канцерогенный риск.

## Результаты оценки рисков по учитываемым критериям

Учитываемый критерий	Результаты оценки							
Неканцерогенный риск								
	C <sub>95</sub> %	НР	C <sub>95</sub> %	НР	C <sub>95</sub> %	НР	C <sub>95</sub> %	НР
Железо, мг/л	0,75	0,04	0,43	0,02	0,26	0,02	0,46	0,03
Марганец, мг/л	0,02	0,003	0,02	0,004	0,02	0,003	0,03	0,01
Нитраты, мг/л	3,58	0,001	3,36	0,001	5,38	0,002	4,90	0,002
Кобальт, мг/л	0,02	0,003	0,02	0,004	0,02	0,003	–	–
Магний, мг/л	10,08	0,004	13,22	0,01	3,88	0,001	4,74	0,002
Медь, мг/л	0,02	0,003	0,02	0,003	0,011	0,002	0,04	0,006
Фтор, мг/л	0,16	0,001	0,17	0,002	0,17	0,002	0,17	0,002
Свинец, мг/л	0,002	0,004	0,004	0,001	0,002	0,003	0,001	0,002
Хлороформ, мг/л	0,012	0,004	0,01	0,003	0,03	0,008	0,01	0,003
Бромдихлорметан, мг/л	0,003	0,002	0,002	1,3·10 <sup>-4</sup>	0,004	0,002	0,003	0,002
Стронций	0,3	7,5·10 <sup>-5</sup>	0,280	7,0·10 <sup>-5</sup>	0,010	2,5·10 <sup>-6</sup>	0,180	4,5·10 <sup>-5</sup>
Органолептический риск								
	C <sub>m98</sub>	ОР	C <sub>m98</sub>	ОР	C <sub>m98</sub>	ОР	C <sub>m98</sub>	ОР
Цветность,°	14,4	0,01	11,5	0,01	14,1	0,01	15,9	0,01
Мутность, мг/л	7,76	0,14	3,15	0,01	4,0	0,02	3,92	0,02
рН, ед.	7,71*	0,005	7,55*	0,003	7,0*	0,001	7,31*	0,001
Железо, мг/л	1,74	0,7	0,97	0,38	0,5	0,13	1,01	0,4
Марганец, мг/л	0,02	1,9·10 <sup>-5</sup>	0,05	2,0·10 <sup>-3</sup>	0,04	7,9·10 <sup>-4</sup>	0,06	3,6·10 <sup>-3</sup>
Канцерогенный риск								
	C <sub>95</sub> %	КР	C <sub>95</sub> %	КР	C <sub>95</sub> %	КР	C <sub>95</sub> %	КР
Свинец, мг/л	0,002	1,2·10 <sup>-6</sup>	0,004	2,2·10 <sup>-6</sup>	0,002	8,7·10 <sup>-7</sup>	0,001	7,4·10 <sup>-7</sup>
Хлороформ, мг/л	0,01	9,2·10 <sup>-7</sup>	0,01	7,7·10 <sup>-7</sup>	0,03	1,9·10 <sup>-6</sup>	0,01	8,1·10 <sup>-7</sup>
Бромдихлорметан, мг/л	0,003	2,4·10 <sup>-6</sup>	0,002	1,8·10 <sup>-6</sup>	0,004	2,8·10 <sup>-6</sup>	0,003	2,2·10 <sup>-6</sup>

## Примечание:

C<sub>т98</sub> – максимальные концентрации 98%-ной вероятностной обеспеченности;C<sub>95</sub> % – среднесезонные концентрации 95%-ной вероятностной обеспеченности;

«–» – концентрация кобальта меньше порога чувствительности теста (менее 0,01 мг/л);

\* – взято среднее значение для водородного показателя.

Закономерность ухудшения качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения, подаваемых населению, обусловлена показателями химического состава, влияющими в основном на ее органолептические свойства, и распространена повсеместно [19, 20]. В целом химический состав исследуемой питьевой воды не представляет угрозы здоровью населения, однако требуется реконструкция водопроводных систем и коррекция недостатка макро- и микроэлементов в питьевой воде за счет дополнительных источников их поступления, в том числе с продуктами питания и пищевыми добавками.

**Выводы:**

- санитарно-эпидемиологическая оценка воды из централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения о. Русский показала, что наиболее высокий вклад в качество воды вносит несоответствие гигиеническим нормативам органолептических показателей по железу и мутности, а также микробиологические показатели;
- показано, что ухудшение качества питьевой воды происходит в процессе ее транспортировки от водонасосной станции к водоразборному устройству;
- расчет интегрального показателя питьевой воды централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения по показателям химической

безвредности позволил дифференцировать гигиеническое качество воды по населенным пунктам;

- неканцерогенные риски от суммарного воздействия веществ превысили приемлемые значения в одной из систем централизованного водоснабжения за счет общего железа;

– канцерогенные риски для здоровья населения от воздействия химических веществ из питьевой воды, подаваемой в распределительную сеть, не превышали приемлемого уровня как для отдельно рассматриваемых показателей, так и при суммарном их действии;

- для повышения санитарной надежности систем централизованного водоснабжения необходима реконструкция водопроводных систем о. Русский, что позволит сохранить постоянство природного состава воды от источника до точки потребления;

– выявленная физиологическая неполноценность воды должна быть скорректирована за счет продуктов питания и пищевых добавок, чтобы удовлетворить среднесуточную потребность организма в макро- и микроэлементах.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Список литературы

1. Развитие социально-гигиенического мониторинга на региональном уровне / С.И. Савельев, Г.М. Трухина, В.А. Бондарев, Н.В. Нахичеванская // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1033–1037.
2. Социально-гигиенический мониторинг на современном этапе: состояние и перспективы развития в сопряжении с риск-ориентированным надзором / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кириянов, Д.В. Горяев, С.В. Клейн // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 4. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01
3. Оценка обусловленности заболеваемости населения города Самары воздействием факторов среды обитания / Н.А. Мешков, Е.А. Вальцева, Ю.И. Басева, Е.А. Крылицына // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2017. – Т. 19, № 2 (2). – С. 300–306.
4. Прогнозирование заболеваемости и оценка риска здоровью при выполнении гигиенических исследований, связанных с химическими факторами воздействия / О.В. Мироненко, А.В. Киселёв, С.Н. Носков, А.В. Панькин, Х.К. Магомедов, З.Н. Шенгелия, С.Н. Мякишева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 419–428.
5. The consequences of spatially differentiated water pollution regulation in China / Z. Chen, M.E. Kahn, Y. Liu, Z. Wang // Journal of Environmental Economics and Management. – 2018. – Vol. 88. – P. 468–485. DOI: 10.1016/j.jeem.2018.01.010
6. Гигиеническая оценка факторов риска здоровью населения городов-спутников мегаполиса на примере Ленинградской области / В.Н. Федоров, Е.В. Зибарев, Ю.А. Новикова, А.А. Ковшов, К.Б. Фридман, О.В. Слюсарева // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 7. – С. 614–619.
7. Ahmed F., Mishra V. Estimating relative immediacy of water-related challenges in Small Island Developing States (SIDS) of the Pacific Ocean using AHP modeling // Modeling Earth Systems and Environment. – 2017. – № 6. – P. 201–214. DOI: 10.1007/s40808-019-00671-2
8. Health risk assessments due to nitrate levels in drinking water in villages of Azadshahr, northeastern Iran / M. Qasemi, M. Farhang, H. Biglari, M. Afsharnia, A. Ojrati, F. Khani, A. Zarei // Environ Earth. Sci. – 2018. – Vol. 77, № 23. – P. 78–82. DOI: 10.1007/s12665-018-7973-6
9. Stevanovic S., Nikolic M., Deljanin Ilic M. Calcium and Magnesium in Drinking Water as Risk Factors for Ischemic Heart Disease // Polish Journal of Environmental Studies. – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 1673–1680. DOI: 10.15244/pjoes/68563
10. Magnesium levels in drinking water and coronary heart disease mortality risk: a meta-analysis / L. Jiang, P. He, J. Chen, Y. Liu, D. Liu, G. Qin, N. Tan // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 5–13. DOI: 10.3390/nu8010005
11. Chao S., Fan J., Wang L. Association between the levels of calcium in drinking water and coronary heart disease mortality risk: Evidence from a meta-analysis // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 17912–17918.
12. Arvin E., Bardow A., Spliid H. Caries affected by calcium and fluoride in drinking water and family income // Journal of water and health. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 49–56. DOI: 10.2166/wh.2017.139
13. Analysis of Calcium Levels in Groundwater and Dental Caries in the Coastal Population of an Archipelago Country / R.W.E. Yani, R. Palupi, T. Bramantoro, D. Setijanto // Open Access Macedonian journal of medical sciences. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 134–138. DOI: 10.3889/oamjms.2019.013
14. Оценка риска санитарно-химических показателей воды для населения Хасанского района Приморского края / П.Ф. Кику, Л.В. Кислицына, В.Д. Богданова, К.М. Сабирова // Экология человека. – 2018. – № 6. – С. 12–17.
15. Тафеева Е.А. Оценка санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения на территории нефтедобывающих районов Республики Татарстан // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 79–85.
16. Региональные проблемы обеспечения гигиенической надежности питьевого водопользования / А.В. Тулакин, Г.В. Цыплакова, Г.П. Амплеева, О.Н. Козырева, О.С. Пивнева, Г.М. Трухина // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1025–1028.
17. Sources of and solutions to mistrust of tap water originating between treatment and the tap: Lessons from Los Angeles County / G. Pierce, S.R. Gonzalez, P. Roquemore, R. Ferdman // Science of The Total Environment. – 2019. – Vol. 1, № 694. – P. 1336–1346. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.133646
18. Assessment of tap water quality and corrosion scales from the selected distribution systems in northern Pakistan / S.A. Baig, Z. Lou, M.A. Baig, M. Qasim, D.F. Shams, Q. Mahmood, X. Xu // Environ mental monitoring and assessment. – 2017. – Vol. 189, № 4. – P.194. DOI: 10.1007/s10661-017-5907-5
19. Опыт согласования временных отклонений от гигиенических нормативов качества питьевой воды / В.Н. Федоров, Н.А. Тихонова, О.Б. Зайцев, И.О. Мясников // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 359–365.
20. Potential impacts of changing supply-water quality on drinking water distribution: A review / G. Liu, Y. Zhang, W.J. Knibbe, C. Feng, W. Liu, G. Medema // Water research. – 2017. – Vol. 1, № 116. – P. 135–148. DOI: 10.1016/j.watres.2017.03.031

*Богданова В.Д., Кику П.Ф., Кислицына Л.В. Гигиеническая оценка питьевой воды из подземных источников централизованных систем водоснабжения острова Русский // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 28–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.03*



## HYGIENIC ASSESSMENT OF DRINKING WATER FROM UNDERGROUND WATER SOURCES TAKEN FROM CENTRALIZED WATER SUPPLY SYSTEMS ON ISLAND RUSSKIY

V.D. Bogdanova<sup>1,2</sup>, P.F. Kiku<sup>1</sup>, L.V. Kislitsyna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Biomedicine of Far Eastern Federal University, 25 Bld., FEFU Campus, Ajax Bay, Island Russkiy, 690922, Russian Federation

<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Primorye, 36 Utkinskaya Str., Vladivostok, 690091, Russian Federation

*Drinking water is a leading environmental and hygienic factor that influences population health as it tends to contain a lot of chemicals, both natural and anthropogenic in their origin.*

*Our research goal was to hygienically assess drinking water from underground water sources taken from centralized water supply systems on Island Russkiy.*

*Research object. We hygienically assessed quality of water supply on Island Russkiy (Primorye) in 2017–2019 as per 33 sanitary-chemical and 3 microbiological parameters at three stages: water from underground sources (120 samples); water at pump stations (138 samples); water taken from distribution network (204 samples).*

*Data and methods. The first stage in hygienic assessment of drinking water was performed as per methodical guidelines provided by F.F. Erisman's Federal Scientific Center for Hygiene «Assessment of sanitary-epidemiologic reliability of centralized drinking water supply systems» (MG 2.1.4-2370-08). The second stage involved calculating reflex-olfactor, chronic non-carcinogenic and carcinogenic effects and integral assessment of drinking water taken from centralized water supply systems as per chemical safety parameters (MG 2.1.4.0032-11).*

*Basic results. We detected that drinking water quality most significantly deteriorated as per its microbiological and organoleptic parameters during transportation, and it made the greatest contribution into sanitary-epidemiologic ill-being of centralized drinking water supply systems. We revealed that non-carcinogenic risks and reflex-olfactor impacts exceeded their acceptable levels. Our analysis also revealed that physiologically insufficient iron contents and water turbidity were priority factors that predetermined poor quality of drinking water. Chemical structure of drinking water didn't cause any significant threats for population health; however, it is necessary to reconstruct water supply systems and eliminate deficiency of macro- and micro-elements in drinking water due to additional sources of their supply.*

**Key words:** underground source, pump stations, distribution network, iron, turbidity, reliability of water supply systems, Island Russkiy, risk assessment.

### References

1. Savel'ev S.I., Trukhina G.M., Bondarev V.A., Nakhichevanskaya N.V. Development of social and hygienic monitoring at the regional level. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1033–1037 (in Russian).
2. Zaitseva N.V., May I.V., Kir'yanov D.A., Goryaev D.V., Kleyn S.V. Social and hygienic monitoring today: state and prospects in conjunction with the risk-based supervision. *Health Risk Analysis*, 2016, no. 4, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.01.eng
3. Meshkov N.A., Val'tseva E.A., Baeva Yu.I., Krylitsyna E.A. Assessment the conditionality of samara city population incidence under the influence of environmental factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2017, vol. 19, no. 2 (2), pp. 300–306 (in Russian).
4. Mironenko O.V., Kiselev A.V., Noskov S.N., Pan'kin A.V., Magomedov Kh.K., Shengeliya Z.N., Myakisheva S.N. Prognosis of morbidity and health risk assessment during hygienic research associated with of chemical impact. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 419–428 (in Russian).
5. Chen Z., Kahn M.E., Liu Y., Wang Z. The consequences of spatially differentiated water pollution regulation in China. *Journal of Environmental Economics and Management*, 2018, vol. 88, pp. 468–485. DOI: 10.1016/j.jeem.2018.01.010
6. Fedorov V.N., Zibarev E.V., Novikova Yu.A., Kovshov A.A., Fridman K.B., Slyusareva O.V. Hygienic assessment of health risk factors for population of megapolis' satellite towns by the example. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 7, pp. 614–619 (in Russian).

© Bogdanova V.D., Kiku P.F., Kislitsyna L.V., 2020

**Valeriya D. Bogdanova** – post-graduate student at the Department for Public Health and Prevention Medicine, biologist at the Social and Hygienic Monitoring Department (e-mail: ha-lera@mail.ru; tel.: +7 (423) 240-21-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5580-5442>).

**Pavel F. Kiku** – Doctor of Medical Sciences, Candidate of Technical Sciences, Director of the Department for Public Health and Prevention Medicine (e-mail: lme@list.ru; tel.: +7 (423) 265-24-24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8617>).

**Lidiya V. Kislitsyna** – Head of the Social and Hygienic Monitoring Department (e-mail: sgm@fguzpk.ru; tel.: +7 (423) 240-21-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-609X>).

7. Ahmed F., Mishra V. Estimating relative immediacy of water-related challenges in Small Island Developing States (SIDS) of the Pacific Ocean using AHP modeling. *Modeling Earth Systems and Environment*, 2017, no. 6, pp. 201–214. DOI: 10.1007/s40808-019-00671-2
8. Qasemi M., Farhang M., Biglari H., Afsharnia M., Ojrati A., Khani F., Zarei A. Health risk assessments due to nitrate levels in drinking water in villages of Azadshahr, northeastern Iran. *Environ Earth Sci*, 2018, vol. 77, no. 23, pp. 78–82. DOI: 10.1007/s12665-018-7973-6
9. Stevanovic S., Nikolic M., Deljanin Ilic M. Calcium and Magnesium in Drinking Water as Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *Polish Journal of Environmental Studies*, 2017, vol. 26, no. 4, pp. 1673–1680. DOI: 10.15244/pjoes/68563
10. Jiang L., He P., Chen J., Liu Y., Liu D., Qin G., Tan N. Magnesium levels in drinking water and coronary heart disease mortality risk: a meta-analysis. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 5–13. DOI: 10.3390/nu8010005
11. Chao S., Fan J., Wang L. Association between the levels of calcium in drinking water and coronary heart disease mortality risk: Evidence from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, vol. 9, no. 9, pp. 17912–17918.
12. Arvin E., Bardow A., Spliid H. Caries affected by calcium and fluoride in drinking water and family income. *Journal of water and health*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 49–56. DOI: 10.2166/wh.2017.139
13. Yani R.W.E., Palupi R., Bramantoro T., Setijanto D. Analysis of Calcium Levels in Groundwater and Dental Caries in the Coastal Population of an Archipelago Country. *Open Access Macedonian journal of medical sciences*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 134–138. DOI: 10.3889/oamjms.2019.013
14. Kiku P.F., Kislitsyna L.V., Bogdanova V.D., Sabirova K.M. Risk assessment sanitary-chemical indicators of water for the population of the Khasan district in Primorsky krai. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 6, pp. 12–17 (in Russian).
15. Tafeeva E.A. The sanitary and epidemiological assessment of centralized drinking water supply on the territory of oil-producing areas of the republic of Tatarstan. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 6, pp. 79–85 (in Russian).
16. Tulakin A.V., Tsyplakova G.V., Ampleeva G.P., Kozyreva O.N., Pivneva O.S., Trukhina G.M. Regional problems of the provision of hygienic reliability of drinking water consumption. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1025–1028 (in Russian).
17. Pierce G., Gonzalez S.R., Roquemore P., Ferdman R. Sources of and solutions to mistrust of tap water originating between treatment and the tap: Lessons from Los Angeles County. *Science of the Total Environment*, 2019, vol. 1, no. 694, pp. 1336–1346. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.133646
18. Baig S.A., Lou Z., Baig M.A., Qasim M., Shams D.F., Mahmood Q., Xu X. Assessment of tap water quality and corrosion scales from the selected distribution systems in northern Pakistan. *Environmental monitoring and assessment*, 2017, vol. 189, no. 4, pp. 194. DOI: 10.1007/s10661-017-5907-5
19. Fedorov V.N., Tikhonova N.A., Zaitsev O.B., Myasnikov I.O. Opyt soglasovaniya vremennykh otklonenii ot gigienicheskikh normativov kachestva pit'voi vody [Experience in agreeing upon temporary deviations of drinking water quality from hygienic standards]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problem i puti ikh resheniya*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 359–365 (in Russian).
20. Liu G., Zhang Y., Knibbe W.J., Feng C., Liu W., Medema G. Potential impacts of changing supply-water quality on drinking water distribution: A review. *Water research*, 2017, vol. 1, no. 116, pp. 135–148. DOI: 10.1016/j.watres.2017.03.031

*Bogdanova V.D., Kiku P.F., Kislitsyna L.V. Hygienic assessment of drinking water from underground water sources taken from centralized water supply systems on Island Russkiy. Health Risk Analysis, 2020, no. 2, pp. 28–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.03.eng*

Получена: 18.03.2020

Принята: 02.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Е.Л. Макарова<sup>1</sup>, А.А. Олина<sup>2</sup>, М.М. Падруль<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница имени М.А. Тверь, Россия, 614600, г. Пермь, ул. Братьев Игнатьевых, 2

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, 3

<sup>3</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 28

*Обследовано 226 женщин репродуктивного возраста, постоянно проживающих в городе Перми, с целью изучения некоторых факторов риска и оценки их влияния на развитие избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста.*

*Пациенток разделили на две группы: контрольная – 123 женщины с нормальной массой тела, основная – 103 женщины с избыточной массой тела и ожирением. Всем определяли индекс массы тела (ИМТ), тип ожирения (при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>) – андронидный или гинеонидный, уровень физической активности, приверженность к стереотипу питания, фактор курения (более 5 сигарет в сутки ежедневно в течение не менее месяца), наличие нарушений сна, сезон исследования, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта и печени. Рассчитывали относительный риск предикторов ожирения и ИМТ.*

*Исследование выявило значительную связь между избыточным весом и ожирением и повышенным риском неудовлетворительного стереотипа питания (RR = 3,3); недостаточной физической активности (RR = 2,6); возраста старше 35 лет (RR = 2,1); курения (RR = 1,8); болезней желудочно-кишечного тракта и печени (RR = 1,5); нарушений сна (RR = 1,5). В основной группе, в отличие от контрольной, были зарегистрированы нарушения пищевого поведения. Каждая вторая пациентка с андронидным типом ожирения курит. Зимний сезон не явился предиктором развития нарушений жирового обмена.*

*Таким образом, анализируя риск предожирения и ожирения необходимы эффективные мероприятия в области общественного здравоохранения и личной приверженности к здоровому образу жизни для снижения веса у российских женщин фертильного возраста. Врачи всех специальностей должны разделить ответственность за сохранение здоровья будущих родителей и новых поколений.*

**Ключевые слова:** факторы риска, ожирение, избыточная массы тела, физическая активность, сезон, стереотип питания, курение, нарушения сна.

«Эпидемия лишнего веса» охватывает как развитые, так и развивающиеся страны. На Земле более 500 млн людей имеют избыточный вес – индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Четверть миллиарда лиц страдают ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) [1, 2]. Человечество не может справиться с ожирением: все знают, как похудеть, но похудеть не могут. С 90-х гг. Россия заметно «прибавила в весе». Уровень заболеваемости ожирением в стране и Пермском крае за пятнадцатилетний период вырос в 4,8 раза [3]. В России женщины в возрасте 18–45 лет по данным официальной статистики (2017) страдают ожирением в 29 % случаев, в Пермском крае – в 13 %. При изучении формы № 12 (материалы официальной статистики Пермского края) в 2018 г. ди-

агноз «ожирение» (Е.66 по МКБ-10) был установлен в 9 % случаев по обращаемости в медицинские учреждения у взрослых старше 18 лет. При этом результаты медицинских осмотров работающего населения и студентов в г. Перми показали более высокие показатели. Диагноз ожирения установлен в 15 % случаев, при этом у 5 % диагностировалось морбидное ожирение (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>), а избыточная масса тела (предожирение) зарегистрирована у каждого шестого осмотренного [3]. Стоит отметить, что данные официальной статистики не могут быть основным источником информации для установления истинной распространенности заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, так как показатель обращаемости населения в медицинские ор-

© Макарова Е.Л., Олина А.А., Падруль М.М., 2020

**Макарова Елена Леонидовна** – кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог городского перинатального центра (e-mail: makarova\_803@mail.ru; тел.: 8 (904) 849-37-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1330-8341>).

**Олина Анна Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию (e-mail: olina29@mail.ru; тел.: 8 (922) 329-53-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-7569>).

**Падруль Михаил Михайлович** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии (e-mail: mpadrul@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-20-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6111-5093>).

ганизации по поводу лишнего веса крайне низкий. Проведение исследований, направленных на изучение истинной распространенности заболевания в различных группах населения, а также современных этиологических и патогенетических аспектов представляется чрезвычайно актуальным.

Накопление жира опасно для любого пола и возраста. Однако, учитывая демографические особенности Российской Федерации за последние несколько лет (отрицательный естественный прирост, старение населения, увеличение возраста первородящих женщин), необходимо уделять больше внимания молодым женщинам детородного возраста, являющимся репродуктивным потенциалом страны. Будущие матери, имея лишний вес, провоцируют трансформацию генов, ответственных за обменные процессы в адипоцитах, формируя у потомства так называемую «защищенную жировую ткань» [4]. Количество жировых клеток увеличивается в разы в период внутриутробного развития [5]. Такое ожирение – генетически детерминированное – перейдет в раздел трудноизлечимого.

Диагноз «ожирение» не регистрируют врачи-специалисты, занимаясь лечением ассоциированной патологии. Например, к акушеру-гинекологу молодая женщина обращается не с проблемой лишнего веса, ее беспокоят дисменорея или бесплодие, то есть нарушения репродуктивной функции, связанные с нарушением жирового обмена. Даже если самостоятельная беременность наступит, то дисбаланс гормонов жировой ткани может провоцировать ряд осложнений как для матери (невынашивание, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность и др.), так и для плода (макросомия, родовой травматизм, нарушения углеводного обмена и др.) [6–12]. В настоящее время изучается вопрос пренатального программирования ожирения в ходе целого спектра исследований. В результате выявлена адаптационная реакция плода на пищевые факторы, обеспечение выживания с помощью эпигенетической модификации генов, участвующих во множестве ключевых регуляторных циклов [4]. Клинически значимая адаптация к пищевым изменениям, происходящая в период внутриутробного развития, способна проявиться в качестве первичного компонента метаболического синдрома. Следовательно, ожирение у взрослого – это не только результат неправильного образа жизни, а заболевание, детерминированное на ранних стадиях развития и не имеющее генетического характера.

С точки зрения эволюционной биологии для выживания особи необходимо сильное влечение к еде, чтобы запасы энергии возобновлялись в виде жировой ткани. Голодание эволюционно представляло большую опасность для жизни, чем переедание. Однако в результате экономического прогресса пища стала более доступной для человека, огромное разнообразие вкусной и высококалорийной пищи не требует больших физических затрат, проблема голодания

сменилась проблемой избыточного потребления. Пищевая промышленность готова предоставить высококалорийные легкоусваиваемые продукты с минимальной пищевой ценностью и максимальным калоражем, с использованием усилителей вкуса. Это провоцирует человека на дальнейшее потребление таких продуктов при отсутствии чувства насыщения.

Факторы развития ожирения многочисленны и могут воздействовать как совместно, так и обособленно. Наиболее распространенными из них являются: генетическая предрасположенность, особенности образа жизни (переедание, гиподинамия), нарушения функции эндокринной системы [13]. С появлением исследований генома было идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ. Однако идентифицированные локусы, как правило, обуславливают различия в ИМТ менее чем на 5 % [4]. Требуют дополнительного изучения дискуссионные до настоящего времени вопросы влияния интоксикации, депривации сна, нарушения водного обмена, микробиоты на развитие избытка жира в организме.

Эпидемия «ожирения» будет нарастать и дальше с развитием научно-технического прогресса, поэтому изучение особенностей поведения (образа жизни) пациентов с избыточной массой тела и ожирением не утратит своей актуальности.

**Цель работы** – изучение некоторых факторов риска и оценка их влияния на развитие избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Научная работа выполнена в клинике ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», городском перинатальном центре городской больницы им. М.А. Тверье. Обследовано 226 женщин репродуктивного возраста, постоянно проживающих в г. Перми. В зависимости от показателя ИМТ пациенток разделили на две группы: группа А ( $n = 123$ ) – женщины с нормальной массой тела (контрольная группа); группа В ( $n = 103$ ) – женщины с нарушением жирового обмена (основная группа).

Всем женщинам определяли и фиксировали:

1. ИМТ – отношение массы тела в килограммах (кг) к квадрату роста, выраженного в метрах ( $m^2$ ). При ИМТ 25–29,9  $kg/m^2$  диагностировали избыточную массу тела, при 30  $kg/m^2$  и выше – ожирение. Основная группа подразделена на подгруппы (рис. 1): подгруппа В1 – ИМТ = 25,0–29,9 (избыток массы тела); подгруппа В1 – ИМТ = 30,0–34,9 (ожирение I степени); подгруппа В3 – ИМТ = 35,0–39,9 (ожирение II степени); подгруппа В4 – ИМТ более 40,0  $kg/m^2$  (ожирение III степени).

2. Тип ожирения – андроидный или гиноидный. Для этого определяли коэффициент (К), равный отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). При  $K = 0,8$  и менее устанавливался гиноидный тип ожирения (ГТО), при  $K = 0,81$  и более – андроидный тип ожирения (АТО) (табл. 1).

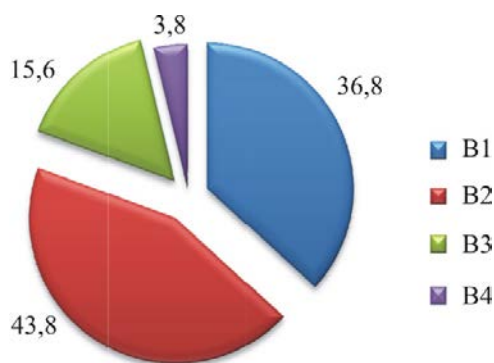


Рис. 1. Структура основной группы в соответствии с ИМТ, %

3. Уровень физической активности (ФА). В работе использовали популяционный метод оценки ФА населения (опросник, рекомендованный ВОЗ), на основе которого обследуемая популяция разделена на две категории: достаточно физически активных, с точки зрения достижения рекомендованных энергозатрат, составляющих не менее 500 МЕТ/мин в неделю, и физически неактивных (менее 500 МЕТ/мин в неделю) [14]. Опросник GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) содержит вопросы о времени, затраченном в неделю на выполнение трех категорий ФА: на работе, во время транспортировки с места на место и в свободное от работы время. Критерием «достаточной» ФА были рекомендации ВОЗ для взрослого населения: 150 мин ФА умеренной интенсивности или 75 мин интенсивной ФА за неделю, или эквивалентная комбинация умеренной и интенсивной ФА. Дополнительно рассчитывались индивидуальные затраты энергии опрашиваемых женщин. При расчете

общего расхода энергии в МЕТ с использованием данных GPAQ одной минуте умеренной ФА соответствовали 4 МЕТ, а интенсивной – 8 МЕТ. Соответственно затраты 600 МЕТ в неделю и более считались достаточными [15]. Опросник GPAQ был многократно валидизирован, проверен на воспроизводимость и рекомендован как инструмент оценки ФА в международной системе мониторинга ФР НИЗ STEPS.

4. Приверженность к стереотипу питания. Оценка проводилась методом 24-часового воспроизведения суточного рациона в сочетании с анализом продуктового состава по анкетам, предложенным женщинам. Критерием для оценки среднесуточного набора продуктов женщин являлся перечень продуктов, рекомендованных Институтом акушерства и гинекологии РАН. При его соответствии приверженность считалась удовлетворительной, при его несоответствии – неудовлетворительной<sup>2</sup> [16].

5. Курение (более 5 сигарет в сутки ежедневно в течение не менее месяца).

6. Сезонность исследования. Отбор женщин для исследования проводился в зимний период (с 1 октября по 30 апреля) и летний (с 1 мая по 30 сентября) в регионе, расположенном на 59<sup>0</sup> северной широты (г. Пермь).

7. Нарушения сна определяли с помощью анкеты, которая позволила оценить качество сна по 5-балльной шкале по пяти критериям на основании субъективных характеристик пациентов (табл. 2). Для интерпретации результатов рассчитывали суммарный балл. Значения в 22 балла и более характерны для испытуемых без нарушений сна, 19–21 балл – пограничные нарушения сна, менее 19 баллов – выраженные нарушения сна [17].

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Группа	Возраст, лет	Вес, кг	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ГТО, %	АТО, %
Группа А, n = 123	23,6 ± 0,15	63,8 ± 1,29	21,5 ± 0,37	–	–
Группа В, n = 103	24,6 ± 0,37	78,8 ± 2,59	28,9 ± 0,43	62,1	37,9
Подгруппа В1, n = 38	23,6 ± 0,51	72,4 ± 1,83	26,6 ± 0,31	76,3	23,7
Подгруппа В2, n = 45	24,1 ± 0,49	88,4 ± 1,10	32,5 ± 0,38	62,2	37,8
Подгруппа В3, n = 16	24,7 ± 0,31	98,3 ± 2,11	36,8 ± 0,55	37,5	62,5
Подгруппа В4, n = 4	24,0 ± 0,61	107,6 ± 1,6	41,5 ± 0,57	25,0	75,0

Таблица 2

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2016)

Характеристика сна	Баллы				
	5	4	3	2	1
Время засыпания	Мгновенное	Недолгое	Среднее	Долгое	Очень долгое
Продолжительность сна	Очень долгая	Долгая	Средняя	Короткая	Очень короткая
Ночные пробуждения	Нет	Редко	Умеренно	Часто	Очень часто
Сновидения	Нет	Временами	Среднее	Множественные	Множественные и тревожные
Качество сна	Отличное	Хорошее	Среднее	Плохое	Очень плохое
Качество пробуждения	Отличное	Хорошее	Среднее	Плохое	Очень плохое

<sup>2</sup> МР 2.3.1.2432–08. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 36 с.



Таблица 3

Сопряженность признаков с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>

Название признака	Значение достигнутого уровня значимости $p$	Величина $V$ -критерия Крамера
Возраст 35 лет и старше	0,0412	0,3030
Тип ожирения: андроидное / гиноидное	0,0001	0,6694
Неудовлетворительный тип питания	0,0231	0,3437
Сезон (зима: 1 октября – 30 апреля)	0,1880	0,2775
Неудовлетворительная ФА	0,008	0,3969
Наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени	0,8620	0,1305
Нарушения сна	0,2361	0,2899

8. Определяли сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: гастроэзофагеальную болезнь, неалкогольный гепатоз печени, желчнокаменную болезнь – с помощью клинко-инструментальных данных (жалобы, осмотр, данные УЗИ органов брюшной полости).

Статистический анализ данных выполнен в Центре «Биостатистика» (г. Томск). Выборочные параметры, приводимые далее в тексте и таблицах, имеют следующие обозначения:  $n$  – объем анализируемой подгруппы;  $Me$  – медиана, 25 пц; 75 пц – межквартильный размах;  $M$  – среднее;  $S$  – стандартное (среднеквадратичное) отклонение;  $m$  – ошибка среднего;  $p$  – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %. Использовали методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, анализ таблиц сопряженности, отношение рисков с вычислением  $\chi^2$ -квадрата Пирсона, двусторонний критерий Фишера, %. Расчет относительного риска (Relative risk –  $RR$ ) проводился с использованием четырехпольных таблиц сопряженности. При значениях  $RR > 1$  делали вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь).

**Результаты и их обсуждение.** Корреляционный анализ влияния возраста на вес не установил прямой связи в группах. При этом внутригрупповое выделение возрастных категорий «До 35 лет» и «35 лет и старше» позволило выявить сопряженность веса и возраста, ИМТ и возраста в группе «35 лет и старше» (табл. 3). По литературным данным известно, что с возрастом физиологически происходит замедление метаболических реакций, а также целый ряд гормональных сдвигов, приводящих к накоплению жира в организме женщины [18, 19].

Анализ анкет по приверженности к стереотипу питания выявил значимые нарушения рационального питания в группе В. Учитывая, что женщины репродуктивного возраста, занятой в сфере умственного труда и имеющей незначительную физическую нагрузку, рекомендуемая норма суточного потребления калорий составляет 2400–2600 [15], обнаружено превышение суточного калоража более чем на 2600 ккал в основной группе В и в целом во всех подгруппах

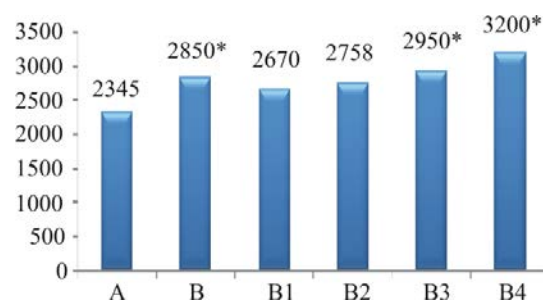


Рис. 2. Суточный калораж (ккал) у женщин в группах:  
\* –  $p < 0,005$  (по сравнению с группой А)

(рис. 2). Нами выявлена прямо пропорциональная зависимость веса от количества потребляемых калорий.

Установлено, что избыток жиров в рационе отмечали 85 % пациенток основной группы и только 34 % ( $p < 0,01$ ) контрольной. Жиры, употребляемые в обеих группах, были преимущественно животного происхождения (сливочное масло, молочный жир, жир мяса животных). В этих жирах, по сравнению с растительными, содержание насыщенных жирных кислот, таких как пальмитиновая, стеариновая и др., выше. Потребность в насыщенных жирных кислотах составляет 5 % от всего суточного рациона питания человека или 30 % от общего количества жиров. При этом общее количество потребляемого жира должно быть не более 1 г на кг веса. Насыщенные жиры расщепляются в организме всего лишь на 30 %, остальное (излишнее) количество не участвует в метаболизме и отрицательно влияет на работу всех органов и систем (повышается индекс атерогенности, откладывается в депо).

Растительное масло и рыбий жир респондентки в группах употребляли не более 10 г в сутки, лишая свой организм поступления в достаточном количестве омега-3, -6, -9 жирных кислот, жирорастворимых витаминов. Эти вещества обладают гипохолестеринемическим, гипотриглицеридным, антитромботическим, противовоспалительным, кардио- и онкопротективным действием [20].

В основной группе поступление избытка энергии обусловлено чрезмерной калорийностью пищи с преобладанием в рационе жиров при нарушенном суточном ритме питания.

Нарушение суточного ритма питания установлено практически у всех женщин с дисбалансом жирового обмена (91 %) и у каждой пятой женщины с нормальной массой тела (23 %,  $p < 0,001$ ). Чаще всего (33 и 7 % соответственно,  $p < 0,01$ ) встречалось обильное питание в ночное время (после 22 часов). Режим «быстрой еды» (фастфуд) обнаружен в 42 % случаев в основной и в 15 % в контрольной группах ( $p = 0,02$ ); сладкие газировки употребляли 52 и 23 % соответственно ( $p = 0,02$ ). Настораживает, что преобладание консервированных и рафинированных продуктов в рационе питания отмечено практически для всех пациенток основной группы (91 %) и 2/3 – контрольной (62 %). Известным фактом является то, что в полуфабрикаты и консервы добавляют усилители вкуса и стабилизаторы. Эти вещества провоцируют переедание и блокируют чувство насыщения. Часто для приготовления полуфабрикатов используют жарку в большом количестве масла, что является дополнительным источником «лишних» калорий в рационе.

Кроме того, в основной группе были зарегистрированы нарушения пищевого поведения. Гиперфагическая реакция по результатам анкетирования обнаружена в 68 % случаев в основной группе, в контрольной – в 39 %. Это состояние возникает при психоэмоциональном напряжении, волнении или стрессе. Резко усиливается аппетит и возникает желание есть, пища не дифференцируется, человек «ест все подряд», предпочтение отдается продуктам жирным и сладким. Еще одно нарушение пищевого поведения – компульсивная гиперфагия – выявлена у каждой третьей пациентки основной группы (33 %), а в контрольной группе – менее чем у 5 %. Это расстройство характеризуется внезапными неконтролируемыми эпизодами обильного потребления пищи, не имеющими отношения к физиологическому насыщению. Возникновение компульсивного переедания связывают с депрессией, подавленностью, пониженной самооценкой, формирующимися в результате дисгармоничных семейных отношений [21]. Среди женщин основной группы ночная гиперфагия выявлена в 24 % случаев.

Нарушения пищевого поведения усугубляются социальной значимостью приема пищи. Многие семьи в качестве поощрения и награды, как у детей, так и у взрослых, используют посещения кафе быстрого

питания с высокоуглеводной и жирной пищей (сети McDonald's, KFC, Chicken и др.).

Таким образом, фактор неудовлетворительного питания был установлен в 75 % случаев в основной группе и в 46 % – в контрольной. Оказалось, что данный предиктор явился статистически значимым ( $\chi^2 = 31,8$ ,  $p < 0,001$ ) и при расчете относительного риска оказался в тройке самых значимых факторов ( $RR = 3,33$  при ДИ 1,95–5,16) развития нарушений жирового обмена (табл. 4).

У человека индивидуальный расход энергии зависит от трех факторов. Первый – основной обмен, соответствующий затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях. Второй – динамическое действие пищи (термогенный эффект), составляющее около 5–10 % общих затрат энергии и связанное с дополнительным расходом энергии на пищеварение. Третий – физическая активность, обеспечивающая наибольший расход энергии [15]. В последние несколько десятков лет в России происходит изменение характера ФА женщин в свободное от работы время в сторону гиподинамии, например, просмотр телевизора или пребывание в интернет-пространстве вместо занятий игровыми видами спорта [22].

В нашем исследовании при изучении такого предиктора, как «физическая активность», обнаружены следующие данные. Достаточная активность определена у каждой второй женщины с нормальной массой тела (52,1 %) и только у каждой пятой с нарушением жирового обмена (22,6 %;  $\chi^2 = 20,858$ ,  $p < 0,001$ ). В пояснениях к анкетам женщины объясняли снижение ФА следующими факторами: изменение внешних условий (малоподвижный и «сидячий» характер многих видов деятельности на работе и дома), изменение способов передвижения (автомобили, лифты). Возрастающая урбанизация жизни, замена физического труда человека на машинный, компьютеризация многих видов деятельности снижает ФА человека. Кроме того, значимыми явились внутренние факторы – отсутствие мотивации к движению (онлайн-магазины, пища на заказ) и занятиям спортом, сложившиеся привычки в семье, недостаточная приверженность к здоровому образу жизни. Несколько женщин – 3,5 % в основной группе –

Таблица 4

Расчет относительного риска развития нарушений жирового обмена у женщин репродуктивного возраста

Фактор риска	RR	Нижняя граница 95%-ный ДИ	Верхняя граница 95%-ный ДИ	p	Сила связи
Питание	3,333	1,959	5,669	<0,001	Средняя*
Физическая активность	2,617	1,583	4,327	<0,001	Средняя*
Возраст 35 лет и старше	2,036	1,594	2,601	<0,001	Средняя*
Курение	1,790	1,376	2,330	<0,001	Средняя*
Зимний сезон	1,174	0,870	1,585	0,286	Несущественная***
Заболевания желудочно-кишечного тракта и печени	1,499	0,937	1,536	0,002	Средняя*
Нарушения сна	1,456	1,060	2,001	0,016	Слабая**

П р и м е ч а н и е : \* – средняя связь при  $RR > 1,450$ ; \*\* – слабая связь при  $RR = 1,449–1,2$ ; \*\*\* – несущественная связь при  $RR < 1,2$ .

отметили, что любят себя в любом весе, так называемое состояние «бодипозитива», рекламируемое средствами массовой информации и социальными сетями. К сожалению, это течение искажает отношение к заболеванию «ожирение». Отсутствие ФА и чрезмерное употребление пищи воспринимается такими пациентками негативно.

Рекомендованная физическая нагрузка иногда разочаровывает пациенток отсутствием быстрого и значительного снижения массы тела, что объясняется перераспределением содержания жировой массы, которая уменьшается, и увеличением массы мышечной ткани. При этом, несмотря на небольшое суммарное снижение массы, происходит уменьшение объема висцерального жира, и, как следствие, чувствительность инсулина к тканевым рецепторам возрастает. Одномомментные кратковременные нагрузки (менее 45 мин) обеспечивают только расход гликогена печени, а длительные (более 45 мин) – потерю запасов жира [22].

Генетически человечество склонно накапливать запасы жировой ткани к зимнему периоду [23]. Все это было важно для выживания наших предков. Жировая ткань выполняла несколько функций: защищала от холода и использовалась в качестве источника энергии в конце зимы и ранней весной, когда запасов пищи оставалось совсем немного. Другой вероятной причиной такого сезонного увеличения веса является влияние гормонов на организм. Колебание их уровня приводит к изменению аппетита, в данном случае – к его усилению, и мы бессознательно начинаем выбирать более жирную пищу. Кроме того, уменьшение светового дня зимой может стать причиной сезонной депрессии. И одним из эффективных способов улучшить настроение становится увеличение потребления продуктов с большим содержанием углеводов (шоколад, конфеты, булочки, торты, пирожные и т.д.). У большинства уровень ФА в зимнее время заметно снижается. Еще одной из причин является уменьшение количества витамина D, что замедляет распад жиров и провоцирует их накопление [20]. По нашим данным, фактор сезонности (зима – лето) как предиктор развития избыточной массы тела и ожирения связи не выявил (табл. 4).

Негативное влияние на метаболизм оказывает снижение уровня мелатонина вследствие нарушений сна. По данным E. Van Cauter [24], повторяющиеся ночи недостаточного сна снижают чувствительность к инсулину без его компенсаторной секреции. В нашем исследовании нарушения сна как фактор риска развития ожирения дает слабую связь ( $RR = 1,456$  при ДИ 1,060–2,001  $p = 0,016$ ). Возможно, это объясняется молодым возрастом женщин, так как в постменопаузе этот фактор является значимым [19].

Фактор курения и развития нарушения жирового обмена дает среднюю связь, курение в 1,8 раза повышает развитие ожирения по сравнению с некурящими женщинами. Статистически значимым явилось развитие андроида типа ожирения у курящих женщин по сравнению с пациентками без этой вредной привычки, но имеющих избыток жировой

ткани ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Существует положительная корреляция между количеством выкуренных сигарет и накоплением абдоминального жира [25]. Никотин способствует развитию резистентности к инсулину и сахарного диабета 2-го типа, а также вносит вклад в изменение липидного профиля в атерогенную сторону. Даже в том случае, когда курильщики, возможно, весили бы меньше, чем если бы они не курили, у них сохранялось бы высокое содержание висцеральной и подкожной жировой ткани, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [26].

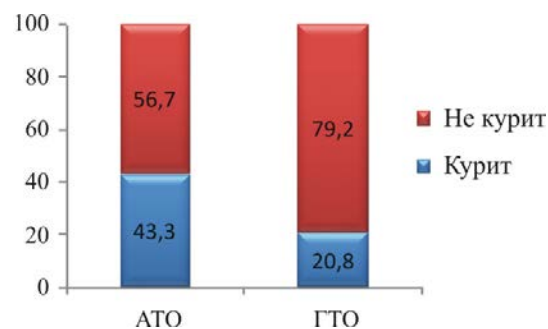


Рис. 3. Количество курящих женщин (%) основной группы в зависимости от типа ожирения (АТО-андройдный тип ожирения; ГТО-гиноидный тип ожирения)

Основной причиной, по которой зависимые от курения люди продолжают испытывать тягу к табаку, является действие никотина, вызывающее сильное привыкание. При этом основным препятствием на пути избавления от зависимости оказывается прибавка в весе после отказа от курения, из-за чего курильщики, особенно женщины, не могут решиться на отказ от привычки или же возвращаются к курению снова вскоре после отказа [25]. Таким образом, вопрос, что является причиной, а что следствием в корреляции «курение – ожирение», требует дальнейшего изучения.

Фактор «Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени» дал среднюю связь с формированием относительного риска 1,499 (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольный жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь в стадии компенсации). При увеличении массы тела происходит изменения, которые становятся патогенетической основой для формирования многих заболеваний органов пищеварения [27]. Патологические процессы, происходящие в организме при ожирении, такие как повышение внутрибрюшного давления, избыточный синтез адипокинов, холестерина, повышенная секреция свободных жирных кислот, являются следствием избыточного накопления и перераспределения жировой ткани в организме человека. Таким образом, эти заболевания можно считать следствием, а не причиной развития ожирения. Формируется «порочный» круг: ожирение вызывает заболевания, а болезни ЖКТ и печени провоцируют дальнейший набор веса.

**Выводы.** Таким образом, наше исследование выявило значительную связь между избыточным весом и ожирением и повышенным риском неудовлетворительного стереотипа питания ( $RR = 3,3$ ); недостаточной физической активностью ( $RR = 2,6$ ); возрастом старше 35 лет ( $RR = 2,1$ ); курением ( $RR = 1,8$ ), болезнями желудочно-кишечного тракта и печени ( $RR = 1,5$ ); нарушениями сна ( $RR = 1,5$ ). Необходимы эффективные мероприятия в области общественного здравоохранения и личной приверженности к здоровому образу жизни для снижения веса у российских женщин фертильного возраста. Пациенток с избыточным весом и ожирением следует рассматривать как группу высокого риска, ассоциированную с нарушением жирового обмена не только у настоящего поколения, но и как основание для раз-

вития ожирения у будущих поколений. Диагностика и мониторинг веса должны быть обычной процедурой прегравидарной подготовки. Именно в клиниках первичного звена здравоохранения возможна реализация программ по контролю веса и его снижению. Врачи всех специальностей должны разделить ответственность за сохранение здоровья будущих родителей и новых поколений. Модификация образа жизни является одновременно простой и крайне сложной задачей, которую можно решить только путем объединения усилий пациентов и врачей.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, P. Sur, K. Estep, A. Lee, L. Marczak, A.H. Mokdad [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z.A. Abdeen, Z.A. Hamid, N.M. Abu-Rmeileh, B. Acosta-Cazares, C. Acuin, R.J. Adams, W. Aekplakorn [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 10113, № 390. – P. 2627–2642. DOI: 10.1016/s0140-6736 (17) 32129-3
3. Демичева Т.П., Шилова С.П. Статистический анализ распространенности болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации) [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения: Электронный журнал. – 2015. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskiy-analiz-rasprostranennosti-bolezney-endokrinnoy-sistemy-v-permskom-krae-po-razlichnym-istochnikam-informatsii> (дата обращения: 13.11.2020).
4. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity / M. Pigeure, F.T. Yazdi, Y. Kaur, D. Meyre // *Clin. Sci.* – 2016. – Vol. 130, № 12. – P. 943–986. DOI: 10.1042/cs20160136
5. Obesity and Reproductive Function / E.S. Jungheim, J.L. Travieso, K.R. Carson, K.H. Moley // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 479–493. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002
6. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus / F. Jasmine, J.L. Stanley, P.N. Baker, C.M. Reynolds, M.H. Vickers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
7. Obesity in Pregnancy/ACOG Practice Bulletin N156 // *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 126, № 6. – P. 112–126. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001211
8. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity / S. Lisonkova, G.M. Muraca, J. Potts, J. Liao, W.S. Chan, A. Skoll, K. Lim // *JAMA.* – 2017. – Vol. 14, № 318 (18). – P. 1777–1786. DOI: 10.1001/jama.2017.16191
9. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child // *BMJ.* – 2017. – Vol. 8, № 356. – P. 1. DOI: 10.1136/bmj.j1
10. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis / M.B. Cavalcante, M. Sarno, A.B. Peixoto, E. Araujo Júnior, R. Barini // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 30–38. DOI: 10.1111/jog.13799
11. Turner D., Carmen M.D. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? // *Journal of Perinatology.* – 2019. – Vol. 39, № 8. – P. 1057–1064. DOI: 10.1038/s41372-019-0404-z
12. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 3–8.
13. Лечение морбидного ожирения у взрослых / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, Е.А. Шестакова, Ю.И. Яшков, А.Е. Неймарк [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53–70.
14. Thirteenth general programme of work, 2019–2023 [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2018. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (дата обращения: 15.11.2019).
15. WHO STEPwise approach to NCD risk factor surveillance [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2018. – URL: [www.who.int/chp/steps](http://www.who.int/chp/steps) (дата обращения: 15.11.2019).
16. Никитюк Д.Б. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового суточного воспроизведения питания. – М.: Изд-во ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», 2016. – 38 с.
17. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Медфорум, 2016. – С. 11–55.
18. Ожирение: современный взгляд на проблему / Е.Е. Ачкасов, С.И. Рапопорт, С.Д. Руненко, А.О. Разина // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 333–338. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-333-338
19. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 323 с.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D: смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.
21. Berthoud H.R., Lenard N.R., Shin A.C. Food reward, hyperphagia, and obesity // *Am. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – № 6. – P. 1266–1277. DOI: 10.1152/ajpregu.00028.2011
22. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем / И.В. Лескова, Е.В. Ершова, Е.А. Никитина, В.Я. Красниковский, Ю.А. Ершова, Л.В. Адамская // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 20–26.
23. The Effects of Temperature and Seasons on Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans: Evidence for Thermogenic Gene Induction / A. Philip, B.S. Finlin, B. Zhu, N. Rasouli // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2014. – Vol. 99, № 12. – P. E2772–E2779. DOI: 10.1210/jc.2014-2440

24. Reutrakul S., Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 7, № 84. – P. 56–66. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.010
25. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey / C. Clair, A. Chiolerio, D. Faeh, J. Cornuz, P. Marques-Vidal, F. Paccaud, V. Mooser, G. Waeber, P. Vollenweider // *BMC Public Health*. – 2011. – № 11. – P. 23. DOI: 10.1186/1471-2458-11-23
26. It is better to be a fat ex-smoker than a thin smoker: findings from the 1997–2004 National Health Interview Survey–National Death Index linkage study / M. Siahpush, G.K. Singh, M. Tibbits, C.A. Pinard, R.A. Shaikh, A. Yaroch // *Tob. Control*. – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 395–402. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050912
27. Лузина Е.В., Томина Е.А., Жилина А.А. Ожирение и заболевания органов пищеварения // *Клиническая медицина*. – 2013. – № 6. – С. 63–67.

Макарова Е.Л., Олина А.А., Падруль М.М. Оценка факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 2. – С. 38–46. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.04

UDC 613.24:613.99

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.04.eng

Read  
online



## ASSESSING RISK FACTORS THAT CAN CAUSE OVERWEIGHT AND OBESITY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

E.L. Makarova<sup>1</sup>, A.A. Olina<sup>2</sup>, M.M. Padrul<sup>3</sup>

<sup>1</sup>M.A. Tver'ye's Municipal Clinical Hospital, 2 Brat'ev Ignatovykh Str., Perm, 614600, Russian Federation

<sup>2</sup>D.O. Ott's Scientific and Research Institute for Obstetrics, Gynecology, and Reproductology,

<sup>3</sup>Mendelevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>3</sup>Perm State Medical University named after E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

*We examined 226 women of reproductive age who permanently resided in Perm. Our research goal was to examine certain risk factors and assess their effects on overweight and obesity in women of reproductive age.*

*All the patients were divided into 2 groups; the reference one was made up of 123 women with normal body weight; the test one included 103 women with overweight and obesity. We determined body mass index (BMI) of each woman; obesity type (in case BMI was higher than 25 kg/m<sup>2</sup>, namely android or gynoid one; physical activity; nutrition stereotypes; smoking status (more than 5 cigarettes a day daily for not less than 1 months); sleeping disorders; research season; concomitant gastrointestinal diseases and liver diseases. We calculated relative risk of obesity and BMI predictors.*

*The research revealed a significant correlation between overweight and obesity and elevated risks of unhealthy nutrition stereotypes (RR=3.3); low physical activity (RR=2.6); age exceeding 35 (RR=2.1); smoking (RR=1.8); gastrointestinal diseases and liver diseases (RR=1.5); sleeping disorders (RR=1.5). Women from the test group had improper eating habits and nutrition behavior as opposed to their counterparts from the reference group. Each second patient who suffered from android obesity was also a smoker. Winter season didn't turn out to be a predictor of fat metabolism disorders.*

*Therefore, having analyzed pre-obesity and obesity risk, we recommend efficient activities performed in public health-care and personal adherence to healthy lifestyle as it will allow reducing body weight of fertile Russian women. Doctors of any specialty should share the responsibility for preserving health of future parents and generations.*

**Key words:** risk factors, obesity, overweight, physical activity, season, nutrition stereotype, smoking, sleeping disorders.

## References

1. Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L., Mokdad A.H. [et al.]. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *Engl. J. Med.*, 2017, vol. 377, pp. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., Abu-Rmeileh N.M., Acosta-Cazares B., Acuin C., Adams R.J., Aekplakorn W. [et al.]. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 2017, vol. 10113, no. 390, pp. 2627–2642. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32129-3

© Makarova E.L., Olina A.A., Padrul M.M., 2020

**Elena L. Makarova** – Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist at the Municipal Perinatal Center (e-mail: makarova\_803@mail.ru; tel.: +7 (904) 849-37-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1330-8341>).

**Anna A. Olina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director (e-mail: olina29@mail.ru; tel.: +7 (922) 329-53-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9101-7569>).

**Mikhail M. Padrul** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department (e-mail: rector@psma.ru; tel.: +7 (342) 217-20-21; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6111-5093>).

3. Demicheva T.P., Shilova S.P. Statistical analysis of endocrine disorders prevalence in perm territory (according to various sources of information). *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya: Elektronnyi zhurnal*, 2015. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/statisticheskiy-analiz-rasprostranennosti-bolezney-endokrinnoy-sistemy-v-permskom-krae-po-razlichnym-istochnikam-informatsii> (13.11.2020) (in Russian).
4. Pigeyre M., Yazdi F.T., Kaur Y., Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin. Sci*, 2016, vol. 130, no. 12, pp. 943–986. DOI: 10.1042/cs20160136
5. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and Reproductive Function. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2012, vol. 39, no. 4, pp. 479–493. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002
6. Jasmine F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, vol. 19, no. 11, pp. 3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
7. Obesity in Pregnancy/ACOG Practice Bulletin N156. *Obstet Gynecol*, 2015, vol. 126, no. 6, pp. 112–126. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001211
8. Lisonkova S., Muraca G.M., Potts J., Liauw J., Chan W.S., Skoll A., Lim K.I. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*, 2017, vol. 318, no. 18, pp. 1777–1786. DOI: 10.1001/jama.2017.16191
9. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*, 2017, vol. 8, no. 356, pp. 1. DOI: 10.1136/bmj.j1
10. Cavalcante M.B., Sarno M., Peixoto A.B., Araujo Junior E., Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2019, vol. 45, no. 1, pp. 30–38. DOI: 10.1111/jog.13799
11. Turner D., Carmen M.D. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? *Journal of Perinatology*, 2019, vol. 39, no. 8, pp. 1057–1064. DOI: 10.1038/s41372-019-0404-z
12. Gorbatenko N.V., Bezhenar' V.F., Fishman M.B. Obesity and reproductive health of women. *Ozhirenie i metabolism*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 3–8 (in Russian).
13. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neimark A.E. [et al.]. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolism*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 53–70 (in Russian).
14. Thirteenth general programme of work, 2019–2023. Geneva, World Health Organization Publ., 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (15.11.2019).
15. WHO STEPwise approach to NCD risk factor surveillance. Geneva, World Health Organization Publ., 2018. Available at: [www.who.int/chp/steps](http://www.who.int/chp/steps) (15.11.2019).
16. Nikityuk D.B. Sposob otsenki individual'nogo potrebleniya pishchi metodom 24-chasovogo sutochnogo vosproizvedeniya pitaniya [A procedure for assessing individual food consumption via 24-hour reproduction of meals]. Moscow, FGBUN «FITs pitaniya i biotekhnologii» Publ., 2016, 38 p. (in Russian).
17. Somnologiya i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veina i Ya.I. Levina [Somnology and sleep medicine. The national guide issued in memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin]. In: M.G. Poluektov ed. Moscow, Medforum Publ., 2016, pp. 11–55 (in Russian).
18. Achkasov E.E., Rapoport S.I., Runenko S.D., Razina A.O. Obesity: the modern view of a problem. *Klinicheskaya meditsina*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 333–338. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-333-338 (in Russian)
19. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Ginekologicheskaya endokrinologiya [Gynecological endocrinology]. Moscow, «MEDpress-inform» Publ., 2017, 323 p. (in Russian).
20. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D: smena paradigm [Vitamin D: a change of paradigm]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, 568 p. (in Russian).
21. Berthoud H.R., Lenard N.R., Shin A.C. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, no. 6, pp. 1266–1277.
22. Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina E.A., Krasnikovskii V.Ya., Ershova Yu.A., Adamskaya L.V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Ozhirenie i metabolism*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 20–26 (in Russian).
23. Philip A., Finlin B.S., Zhu B., Rasouli N. The Effects of Temperature and Seasons on Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans: Evidence for Thermogenic Gene Induction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, vol. 99, no. 12, pp. E2772–E2779. DOI: 10.1210/jc.2014-2440
24. Reutrakul S., Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*, 2018, vol. 7, no. 84, pp. 56–66. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.010
25. Clair C., Chiolerio A., Faeh D., Cornuz J., Marques-Vidal P., Paccaud F., Mooser V., Waeber G., Vollenweider P. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health*, 2011, no. 11, pp. 23. DOI: 10.1186/1471-2458-11-23
26. Siahpush M., Singh G.K., Tibbits M., Pinard C.A., Shaikh R.A., Yaroch A. It is better to be a fat ex-smoker than a thin smoker: findings from the 1997–2004 National Health Interview Survey-National Death Index linkage study. *Tob. Control*, 2014, vol. 23, no. 5, pp. 395–402. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050912
27. Luzina E.V., Tomina E.A., Zhilina A.A. Obesity and diseases of digestive organs. *Klinicheskaya meditsina*, 2013, no. 6, pp. 63–67 (in Russian).

Makarova E.L., Olina A.A., Padrul'M.M. Assessing risk factors that can cause overweight and obesity in women of reproductive age. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 38–46. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.04.eng

Получена: 20.11.2019

Принята: 02.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В ШКОЛЕ В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СРЕДСТВ ОБУЧЕНИЯ

И.Э. Александрова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей России, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

*Активное использование электронных средств обучения в современном образовании не только повышает эффективность получения знаний ребенком, но и формирует риски для здоровья учащихся. Высокая зрительная и информационная нагрузка способны привести к возникновению переутомления школьников.*

*Осуществлено научное обоснование гигиенической оптимизации учебного процесса (урока и учебного расписания) для профилактики выраженного утомления школьников в процессе обучения в условиях цифровой среды.*

*Для решения поставленной цели применялись гигиенические, физиологические, статистические методы исследования. Проведен анализ школьных средовых факторов, компонентов организации учебного процесса, изучены параметры функционального состояния организма более 600 обучающихся 5–9-х классов: показатели, характеризующие умственную и зрительную работоспособность.*

*Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических и непараметрических методов анализа. По принципам доказательной медицины рассчитаны величины относительного риска появления неблагоприятного исхода в функциональном состоянии организма в зависимости от показателей организации обучения (построения урока, учебного расписания).*

*Были разработаны методические подходы к определению гигиенически рациональной организации школьного урока и расписания при создании оптимальных условий внутришкольной среды (микроклимат, освещенность, электромагнитные поля, учебная мебель и т.п.) и выполнения возрастных регламентов использования электронных средств обучения.*

*В результате исследования доказано, что реализация предложенных подходов будет способствовать сохранению благоприятной динамики функционального состояния детей, а также профилактике возникновения школьно-обусловленных заболеваний.*

**Ключевые слова:** *школьники, цифровая среда, переутомление, гигиеническая оптимизация, урок, расписание, функциональное состояние организма, профилактика возникновения школьно-обусловленных заболеваний.*

В условиях гиперинформационного общества одной из важнейших задач является сохранение здоровья подрастающего поколения. Цифровая среда обитания оказывает серьезное влияние на поведение, стиль, образ жизни и формирует дополнительные факторы риска здоровью детей и подростков [1, 2]. Наблюдается возрастание информационной нагрузки и психоэмоционального перенапряжения, различных форм информационной зависимости [3–5], увеличение распространенности пограничных психических расстройств и поведенческих нарушений у детей и подростков [6]. Длительное использование интернета сопряжено у детей со снижением вербального интеллекта и нарушением развития мозга в области, ответственной за речь, внимание, эмоции и т.д. [7]. Значительная часть авторов публикаций, касающихся вопросов влияния цифровых средств на здоровье, характеризует их использование современными детьми и подростками как чрезмерное, что, как нам кажется, может быть основным фактором, препятст-

вующим формированию «здоровой психофизиологической устойчивости» [8–12].

Наряду с этим основная и наиболее заметная тенденция современного образования связана, прежде всего, со все более интенсивным использованием цифровых средств в обучении детей и подростков. Имея огромные возможности, повышающие эффективность образования, обучение в цифровой среде формирует комплекс факторов, которые обладают потенциально негативным эффектом воздействия на здоровье школьников. К ним следует отнести увеличение зрительной нагрузки, интенсификацию учебного труда, повышение статического напряжения и гипокинезию [13, 14].

В последние годы было изучено влияние применения наиболее распространенных электронных средств обучения (ЭСО) (персонального компьютера, ноутбука, интерактивной доски проекционного типа, планшета) на функциональное состояние организма (ФСО) школьников. В работах [15–18]

© Александрова И.Э., 2020

**Александрова Ирина Эрнстовна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков (e-mail: accialex@yandex.ru; тел.: 8 (495) 917-10-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-1866>).



показано, что нерегламентированное применение ЭСО в учебном процессе обуславливает ухудшение самочувствия, снижение зрительной, умственной работоспособности учащихся, невозможность соблюдения оптимальной зрительной дистанции; способствует формированию «передней» рабочей позы школьника.

В результате анализа изменений функционального состояния организма учащихся в динамике урока в зависимости от различного времени применения ЭСО определена допустимая продолжительность их использования, при превышении которой выявляли значимую негативную динамику показателей ФСО. В ходе этих исследований установлены регламенты безопасного использования на уроках: компьютера, интерактивной доски и ноутбука, показано активизирующее влияние ЭСО на учебную деятельность и ФСО школьника при рациональном, с позиций гигиены, их использовании [17, 18]. Позитивное влияние выражалось, в первую очередь, в эмоциональной активизации деятельности центральной нервной системы, оптимизации функции зрительного анализатора, повышении уровня умственной работоспособности школьника.

Проведены исследования по выявлению факторов, определяющих утомительность современного школьного урока. Установлено, что многокомпонентность понятия утомительность урока включает: трудность учебного предмета, способности и склонности школьника, условия обучения. Обоснованы шкалы трудности учебных предметов для построения учебного расписания в 1–9 классах и его гигиенической оценки [19]. Применение электронных средств на уроке меняет его утомительность для учащихся. Сами педагоги, положительно оценивая влияние современных цифровых уроков на развитие школьников, также отмечают увеличение информационной нагрузки, интенсификацию учебной деятельности учащихся [20, 21].

Появление новых факторов риска для развития и здоровья учащихся, практически постоянно находящихся в условиях «цифровой школы», обуславливает необходимость всестороннего их изучения. Наряду с условиями внутришкольной среды (в том числе физическими параметрами самих ЭСО, их размещением, правилами эксплуатации и т.п.) и продолжительностью использования ЭСО, необходимо с позиции гигиены оценивать и организацию современного процесса обучения: построение школьного урока, расписания. Только такой подход позволит учесть и минимизировать возможные риски для здоровья школьников.

**Цель настоящего исследования** – научное обоснование гигиенической оптимизации учебного процесса для профилактики выраженного утомления школьников в процессе обучения в условиях цифровой среды.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучение связи показателей ФСО учащихся с данными, характеризующими организацию урока;
- изучение влияния проведения профилактических мероприятий на уроке с ЭСО на показатели умственной и зрительной работоспособности;
- обоснование метода гигиенической оценки урока;
- изучение связи показателей ФСО учащихся с «гигиенической рациональностью» расписания уроков.

**Материалы и методы.** Применялся комплекс гигиенических, физиологических, а также статистических методов исследования.

В условиях использования на учебных занятиях ЭСО была проведена оценка школьных средовых факторов, изучены параметры ФСО 607 обучающихся 5–9-х классов. Исследования базировались на изучении умственной работоспособности (УР), являющейся интегральным показателем ФСО детей<sup>1</sup>. УР имеет определяющее значение для учебной деятельности. УР оценивали по результатам корректурного теста – дозированной по времени методике, позволяющей получать информацию об основных параметрах, характеризующих умственную работоспособность: объеме выполненной работы и количестве сделанных ошибок. Соотношение данных показателей определяет продуктивность работы, и ей дается комплексная оценка (отличная, хорошая, удовлетворительная, плохая, неудовлетворительная). Исходя из соотношения суммы отличных и хороших оценок к сумме плохих и неудовлетворительных, вычисляется интегральный показатель работоспособности классного коллектива.

Оценку динамики функционального состояния центральной нервной системы проводили с учетом характера индивидуальных сдвигов работоспособности от начала к концу урока. Для анализа влияния организации обучения на УР школьников выбрали наиболее «неблагоприятные» варианты сдвигов, отражающих явное и выраженное утомление, когда наблюдается уменьшение (сохранение) количества просмотренных знаков при сохранении (увеличении) количества ошибок или снижение количества просмотренных знаков при увеличении ошибок.

В динамике учебного дня провели оценку показателей УР 211 школьников 5–9-х классов с различной организацией уроков (различной плотностью урока, числом видов учебной деятельности) и построением учебного расписания (с разной степенью соответствия гигиеническим рекомендациям).

У 396 учащихся средней школы (5–9-е классы) оценили показатели УР в зависимости от наличия (или отсутствия) комплекса профилактических мероприятий (офтальмотренажа и физкультминуток) на

<sup>1</sup> Унифицированная методика гигиенического изучения организации условий и режима учебных занятий с использованием компьютеров: метод. рекомендации / под ред. Г.Н. Сердюковской. – М., 1987. – 91 с.



уроке. Кроме того, у этой группы детей изучили показатели, характеризующие зрительное утомление. Использовали методики определения критической частоты слияния световых мельканий (КЧСМ), объема аккомодации и степени утомления цилиарной мышцы глаза. Методика изучения КЧСМ предназначена для определения лабильности коркового звена зрительного анализатора, о снижении которой свидетельствует уменьшение частоты различения отдельных световых мельканий, что позволяет говорить о развитии у школьника зрительного утомления. Объем аккомодации характеризует величину изменения оптической силы глаза в процессе аккомодации, а степень утомления цилиарной мышцы глаза характеризуется коэффициентом утомляемости – процентным соотношением разности между объемами аккомодации в начале и в конце наблюдения к исходному объему аккомодации. Отрицательная величина коэффициента утомляемости указывает на увеличение объема аккомодации, а положительная – на его уменьшение.

Для выявления характера и длительности различных видов учебной деятельности на уроке применили метод хронометражных наблюдений. Провели хронометражные исследования организации 32 уроков. Оценили плотность урока (количество времени урока, затраченного на собственно учебную работу, к общему времени урока, выраженное в процентах), количество смен видов учебной деятельности.

Анализ учебного расписания проводился с помощью «Электронного методического комплекса для гигиенической оценки школьного расписания»<sup>2</sup>, созданного авторами на основе новых шкал трудности учебных предметов, разработанных с учетом активного применения ЭСО на уроках. Провели оценку 15 вариантов дневных расписаний и пяти вариантов недельных школьных расписаний. Гигиеническая рациональность построения расписания определялась, прежде всего, соответствием динамики трудности учебных предметов в течение учебного дня (недели) физиологической «кривой» УР школьников [22–24].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических и непараметрических методов анализа. По принципам доказательной медицины установлены величины относительного риска – вероятности появления «неблагоприятных» показателей ФСО учащихся в зависимости от показателей учебной среды (построения урока, учебного расписания), которые при гигиенически нерациональной организации становятся «факторами риска». Возникновение числа «неблагоприятных» случаев ФСО соотнесли с уроками, имеющими различную плотность (70 % и ниже – выше 70 %; 80 % и ниже – выше 80 %; 90 % и ниже – выше 90 %), разным количеством смен видов

учебной деятельности (5 и менее – более 5; 6 и менее – более 6; 7 и менее – более 7), а также с обучением на фоне школьного расписания, составленного, с гигиенических позиций, с различной степенью рациональности (рационально – нерационально). Соответственно, например, плотность урока выше 90 % – это «фактор риска есть», а плотность урока 90 % и ниже – «фактор риска отсутствует», количество школьников с «неблагоприятным» типом УР к концу урока – «исход есть»; школьники, не имеющие «неблагоприятного» типа УР к концу урока – «исхода нет» и т.д.

Таким образом заполнялась четырехпольная таблица сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Таблица сопряженности

Показатель	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Значение относительного риска определялось по формуле

$$RR = (A/(A + B)) / (C/(C + D)) = \\ = (A(C + D)) / (C(A + B)),$$

где A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности. После определения границ 95%-ного доверительного интервала (не включающего единицу) сравнивали значения относительного риска с единицей: выбирали значения, превышающие единицу, считая, что фактор повышает частоту исходов. Рассчитали: чувствительность ( $A/(A + C \cdot 100)$ ) и специфичность методов ( $D/(B + D \cdot 100)$ ). Этиологическую составляющую (EF) воздействия показателей организации урока на УР школьников, вызывающего явное и выраженное утомление, определяли согласно «Оценке степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой»<sup>3</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Условия в классах, где проводились исследования, были максимально оптимизированы в соответствии с требованиями санитарных правил. Все ЭСО, применяемые на уроках, имели необходимые документы, разрешающие их использование в детских образовательных учреждениях.

В процессе анализа были отобраны учащиеся с «неблагоприятными» сдвигами УР к концу урока, отражающими развитие у них явного и выраженно-го утомления.

<sup>2</sup> Александрова И.Э., Степанова М.И., Курганский А.М. Электронный методический комплекс для гигиенической оценки школьного расписания. Объект интеллектуальной собственности база данных: свидетельство № 2017621265 от 01.11.2017. Бюл. № 11-2017.

<sup>3</sup> Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство. – М., 2003. – 448 с.

Установлен относительный риск ( $RR$ ) возникновения указанных сдвигов УР в зависимости от таких показателей организации урока, как плотность урока, частота смен учебной деятельности (табл. 2).

Значимый риск увеличения случаев явного и выраженного утомления у школьников отмечен на уроках с учебной плотностью, превышающей 90 %, и с частотой смен видов учебной деятельности более 7. При других вариантах организации урока подобный риск не выявлен ( $RR < 1$ ).

Этиологическую составляющую воздействия показателей организации урока на УР школьников, вызывающего явное и выраженное утомление, охарактеризовали как «высокой» степени (57,3 %) – для учебной плотности урока (выше 90 %) и «средней» степени (41,1 %) – для частоты смен видов учебной деятельности (превышающей 7), так как длительность и непрерывность воздействия школьных факторов на растущий организм определяют необходимость оценивать их аналогично профессиональным.

Также наши исследования подтвердили эффективность проведения комплекса профилактических мероприятий (офтальмотренажа и физкультминуток) на уроках с использованием ЭСО (табл. 3).

После уроков, на которых проводились профилактические мероприятия, у учащихся улучшались показатели умственной и зрительной работоспособности. Так, интегральный показатель работоспособности классного коллектива (соотношение суммы «отличных» и «хороших» оценок УР к сумме «плохих» и «неудовлетворительных») увеличивался к концу урока, содержание которого включало офтальмотренаж и физкультминутки и, наоборот, уменьшался в «контрольном» классе. Кроме того, отмечено значимое уменьшение частоты различения отдельных световых мельканий у детей на уроке без профилактических мероприятий (с  $31,55 \pm 0,31$  до  $27,6 \pm 0,29$  Гц,  $p < 0,05$ ), снижение объема аккомодации и, соответственно, увеличение коэффициента утомляемости цилиарной мышцы глаза.

Полученные данные о зависимости ФСО учащихся от учебной плотности урока, частоты смен видов учебной деятельности, наличия профилактических мероприятий на уроке (с учетом результатов ранее проведенных исследований [12, 13] по обоснованию регламентов использования ЭСО на уроках) позволили обосновать метод гигиенической оценки урока в условиях использования ЭСО.

Таблица 2

Относительный риск возникновения явного и выраженного утомления у школьников в зависимости от показателей организации урока

Показатель ФСО школьника	Показатель организации урока	$RR$	ДИ*	$EF$ , %	$Se$	$Sp$
Сдвиги показателей УР, отражающие явное и выраженное утомление учащихся	Плотность урока более 90 %	3,34	2,47–4,49	57,3	0,46	0,94
	Более 7 смен видов учебной деятельности	2,5	1,4–3,2	41,1	0,96	0,37

Примечание: \* $p < 0,05$ ;  $RR$  – относительный риск, ДИ – доверительный интервал,  $EF$  – этиологическая составляющая,  $Se$  – чувствительность метода,  $Sp$  – специфичность метода.

Таблица 3

Динамика ФСО учащихся на уроках с проведением профилактических мероприятий (офтальмотренажа и физкультминуток) и без таковых

Показатель		5–9-е классы			
		Уроки с проведением профилактических мероприятий		Уроки без проведения профилактических мероприятий	
		начало урока	конец урока	начало урока	конец урока
Число исследований		199	199	197	197
Количество просмотренных знаков, $M \pm m$		$296,7 \pm 2,3$	$304,7 \pm 2,1$	$301,7 \pm 2,5$	$282,6 \pm 3,1$
Количество стандартизированных ошибок на 500 зн., $M \pm m$		$7,11 \pm 0,19$	$6,97 \pm 0,21$	$6,54 \pm 0,17$	$7,30 \pm 0,19$
Интегральный показатель работоспособности, усл. ед		0,95	1,25	1,51	0,96
Доля сдвигов УР с явным и выраженным утомлением, %			28,8		35,7
КЧСМ	Кол-во исследований	100	98	57	56
	$M \pm m$ , Гц	$26,8 \pm 0,21$	$26,4 \pm 0,22$	$31,5 \pm 0,31$	$27,6 \pm 0,29^*$
Аккомодация	Кол-во исследований	56	56	55	51
	Объем аккомодации, дптр	$13,9 \pm 0,30$	$13,5 \pm 0,30$	$14,2 \pm 0,30$	$12,8 \pm 0,30^{**}$
	Коэффициент утомляемости цилиарной мышцы глаза, %		+3,1		+9,7

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; УР – умственная работоспособность, КЧСМ – критическая частота слияния световых мельканий.

Таблица 4

Относительный риск возникновения выраженного утомления учащихся в зависимости от гигиенической рациональности школьного расписания

Показатель ФСО школьника (исход)	Фактор учебного процесса	<i>RR</i>	ДИ	<i>EF</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>
Сдвиги показателей УР, отражающие выраженное утомление учащихся	1. Несоответствие «кривой трудности» учебных предметов недельной динамике умственной работоспособности	2,13*	1,04–3,22	30,7	0,84	0,42
	2. Несоответствие «кривой трудности» учебных предметов дневной динамике умственной работоспособности	2,64*	2,13–3,27	53,3	0,29	0,96

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; *RR* – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; *EF* – этиологическая составляющая; *Se* – чувствительность метода, *Sp* – специфичность метода.

Метод заключается в балльной оценке учебного занятия по следующим позициям:

1. Учебная плотность урока (не более 90 %).
2. Количество смен видов учебной деятельности (не более 7).
3. Длительность непрерывного использования ЭСО (согласно возрастным регламентам).
4. Длительность суммарного (за урок) использования ЭСО (согласно возрастным регламентам).
5. Наличие комплекса профилактических мероприятий.

По каждому пункту при соответствии гигиеническим рекомендациям ставится один балл, при несоответствии – 0 баллов. Согласно итоговому (суммарному) баллу уроку присваивается один из уровней гигиенической рациональности: гигиенически рациональный урок – 5 баллов; недостаточно рациональный – 3–4 балла (при этом каждый из показателей урока № 1, № 3, № 4 должны быть оценены в один балл); а гигиенически нерациональный урок – 2 балла и менее.

Данный метод гигиенической оценки урока рекомендуется использовать как образовательной организации (администрации, педагогам, медицинским работникам) для «самоаудита» учебного процесса с целью снижения его утомительного влияния на организм школьника, так и специалистам органов Роспотребнадзора в ходе надзорных мероприятий.

Важным компонентом организации учебного процесса является расписание уроков.

Оценена взаимосвязь между воздействием нерационально, с гигиенических позиций, составленным расписанием и исходами – количеством школьников со сдвигами УР, отражающими выраженное утомление к концу учебного дня: установлены значимые величины относительного риска (табл. 4). Этиологическая составляющая фактора – нерациональность дневного расписания – 53,3 %, что оценивается как высокая степень связи между фактором и исходом. Этиологическую составляющую фактора, отражающего нерациональность недельного расписания (30,7 %), оценили как «среднюю» степень связи между фактором и исходом.

Распространенность показателей выраженного утомления учащихся увеличивается при обучении на фоне нерационально построенного школьного расписания занятий (без использования обновленной «шкалы трудности» учебных предметов, созданной с учетом широкого применения ЭСО на уроках).

**Выводы.** Широкое внедрение в современное школьное обучение электронных средств обуславливает возникновение новых рисков здоровью учащихся. Гигиеническая оценка «цифрового» фактора школьной среды наряду с характеристиками самого электронного средства обучения, условий его размещения и т.п. подразумевает и анализ организации учебного процесса: урока, расписания.

Обоснована оптимальная, с физиолого-гигиенических позиций, структура урока с использованием ЭСО. Доказаны значимые риски увеличения показателей явного и выраженного утомления школьников при плотности урока, превышающей 90 % ( $RR = 3,34$ ); частоте смен учебной деятельности более 7 ( $RR = 2,5$ ) и подтверждена эффективность профилактических мероприятий на уроке. Предложенный метод гигиенической оценки урока позволит своевременно скорректировать его организацию.

Установлены значимые риски возникновения неблагоприятных сдвигов умственной работоспособности в динамике обучения на фоне нерационального (без учета трудности учебных предметов с использованием обновленных шкал) недельного и дневного школьного расписания ( $RR = 2,13$  и  $RR = 2,64$  соответственно).

Гигиеническая оптимизация урока и школьного расписания в условиях цифровой среды, в том числе с помощью предложенного методического инструментария, будет способствовать сохранению благоприятной динамики функционального состояния организма учащихся, снижению рисков развития переутомления в процессе обучения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## Список литературы

1. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы здоровьесбережения обучающихся в Десятилетие детства в России // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 31–37.
2. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмцов П.И. Современные подходы к обеспечению гигиенической безопасности жизнедеятельности детей в гиперинформационном обществе // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2016. – № 3. – С. 22–27.
3. Hoge E., Bickham D., Cantor J. Digital Media, Anxiety, and Depression in Children // Pediatrics. – 2017. – Vol. 140, № 2. – P. 76–80. DOI: 10.1542/peds.2016-1758G
4. Reciprocal Relationships between Trajectories of Depressive Symptoms and Screen Media Use during Adolescence / S. Houghton, D. Lawrence, S.C. Hunter, M. Rosenberg, C. Zadow, L. Wood, T. Shilton // J. Youth. Adolesc. – 2018. – Vol. 47, № 11. – P. 2453–2467. DOI: 10.1007/s10964-018-0901-y
5. The Relationship between the Duration of Playing Gadget and Mental Emotional State of Elementary School Students / A.S. Wahyuni, F.B. Siahaan, M. Arfa, I. Alona, N. Nerdy // Open. Access. Maced. J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 148–151. DOI: 10.3889/oamjms.2019.037
6. Digital media may explain a substantial portion of the rise in depressive symptoms among adolescent girls: response to Daly / J.M. Twenge, T.E. Joiner, G. Martin, M.L. Rogers // Clin. Psychol. Sci. – 2018. – № 6. – P. 296–297. DOI: 10.1177/2167702618759321
7. Impact of frequency of internet use on development of brain structure and verbal intelligence: longitudinal analyses / H. Takeuchi, Y. Taki, K. Asano, M. Asano, Y. Sassa, S. Yokota, Y. Kotozaki, R. Nouchi, R. Kawashima // Hum. Brain. Mapp. – 2018. – Vol. 39, № 11. – P. 4471–4479. DOI: 10.1002/hbm.24286
8. Smahel D., Wright M., Cernikova M. The impact of digital media on health: children's perspectives // Int. J. Public. Health. – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 131–137. DOI: 10.1007/s00038-015-0649-z
9. Smartphone use can be addictive? A case report / A. Körmendi, Z. Brutóczi, B. Végh, R. Székely // J. Behav. Addict. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 548–552. DOI: 10.1556/2006.5.2016.033
10. Khundadze M., Geladze N., Kapanadze N. Impact of internet gambling on mental and psychological health of children of various ages // Georgian. Med. News. – 2017. – № 264. – P. 50–53.
11. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study // Environ. Res. – 2018. – № 164. – P. 149–157. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.015
12. Singh M. Compulsive Digital Gaming: An Emerging Mental Health Disorder in Children // Indian J. Pediatr. – 2019. – Vol. 86, № 2. – P. 171–173. DOI: 10.1007/s12098-018-2785-y
13. Риски здоровью детей в «цифровой среде»: пути профилактики / Х.Х. Лавинский, Н.А. Грекова, И.В. Арбузов, Ю.Н. Полянская // Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее: материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2017. – Т. 1. – С. 508–511.
14. Полянская Ю.Н., Карпович Н.В., Грекова Н.А. Оценка риска использования технических средств информатизации школьниками // Человек. Здоровье. Окружающая среда: сборник материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2019. – С. 195–198.
15. Платонова А.Г., Яцковська Н.Я., Джурінська С.М. Особливості формування робочої пози школярів при роботі з різними типами комп'ютерної техніки // Гігієна населених місць: Зб. наук. пр. – Киев, 2014. – Т. 63. – С. 255–263.
16. Полька Н.С., Платонова А.Г., Яцковська Н.Я. Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів використання планшетів та ноутбуків у школі // Гігієна населених місць: Зб. наук. пр. – Киев, 2015. – Т. 65. – С. 208–218.
17. Обоснование регламентов использования компьютеров с жидкокристаллическим монитором в процессе учебных занятий / М.И. Степанова, З.И. Сазанюк, Е.Д. Лапонова, Б.З. Воронова, И.П. Лашнева // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 1 – С. 108–110.
18. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе / М.И. Степанова, И.Э. Александрова, З.И. Сазанюк, Б.З. Воронова, И.П. Лашнева, Т.В. Шумкова, Н.О. Березина // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 64–68.
19. Александрова И.Э. Оптимизация гигиенической оценки учебного расписания в школе // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 269, № 8. – С. 24–27.
20. Психолого-педагогические и соматические переменные в деятельности современной школы: эффекты кольцевой детерминации / под ред. С.Ю. Степанова. – М.: МГПУ, 2017. – 292 с.
21. Концепция совершенствования (модернизации) единой информационной образовательной среды, обеспечивающей реализацию национальных стратегий развития Российской Федерации (проект) / А.М. Кондаков, А.А. Вавилова, С.Г. Григорьев, В.В. Гришкун // Педагогика. – 2018. – № 4. – С. 98–125.
22. Громбах С.М. Психогигиена учебных занятий в школе // Психогигиена детей и подростков / под ред. Г.Н. Сердюковской, Г. Гельниц. – М., 1985. – С. 92–114.
23. Степанова М.И. Гигиеническая оценка трудности уроков в начальной школе // Гигиена и санитария. – 1984. – № 12. – С. 67–69.
24. Гребняк Н.П. Интегральная оценка трудности учебных предметов // Гигиена и санитария. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 73–75.

*Александрова И.Э. Гигиеническая оптимизация учебного процесса в школе в условиях использования электронных средств обучения // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 47–54. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.05*

UDC 613.955

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.05.eng

Read  
online

## HYGIENIC OPTIMIZATION OF EDUCATIONAL PROCESS AT SCHOOL INVOLVING MASSIVE USE OF ELECTRONIC LEARNING DEVICES

**I.E. Aleksandrova**

National Medical Research Center for Children's, 2 Bld., 1 Lomonosovskii Ave., Moscow, 119991, Russian Federation

*Active use of electronic learning devices (ELD) in educational process increases its efficiency and makes knowledge more available to children; but at the same time it creates risks for schoolchildren's health. Intense visual and information loads can result in schoolchildren being over-exhausted.*

*Our research goal was to give scientific grounds for hygienic optimization of education process (a typical class and a schedule) that would allow preventing apparent exhaustion in schoolchildren studying in a digital environment.*

*To solve the fixed tasks, we applied hygienic, physiological and statistical research techniques. We analyzed factors occurring in school environment and components in education process structure; we examined parameters of body functional state (BFS) on a sampling made up of more than 600 schoolchildren attending 5–9<sup>th</sup> grades, namely, parameters that characterized their mental and visual working abilities.*

*Results were statistically processed with parametric and non-parametric analysis techniques. Relative risks of unfavorable outcomes in body functional state were calculated as per evidence-based medicine principles depending on how education process was organized (a structure of a class and classes schedules).*

*We developed methodical approaches to hygienically rational organization of a class and schedule provided that school environment was optimal (microclimate, luminance, electromagnetic fields, furniture in rooms, etc.) and electronic learning devices were applied according to age-related regulations.*

*Research results proved that implementation of suggested approaches would make for favorable dynamics of children's functional state as well as prevention of education-related diseases.*

**Key words:** schoolchildren, digital environment, over-exhaustion, hygienic optimization, class, schedule, body functional state, prevention of education-related diseases.

### References

1. Kuchma V.R. Medically-preventive foundations of health safety of pupils over the decade of childhood in Russia (2018–2027). *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 2018, vol. 21, no. 1, pp. 31–37 (in Russian).
2. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Khramtsov P.I. Modern approaches to the support of the hygiene safety of children's life in hyperinformational society. *Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya*, 2016, no 3, pp. 22–27 (in Russian).
3. Hoge E., Bickham D., Cantor J. Digital Media, Anxiety, and Depression in Children. *Pediatrics*, 2017, vol. 140, no. 2, pp. 76–80. DOI: 10.1542/peds.2016-1758G
4. Houghton S., Lawrence D., Hunter S.C., Rosenberg M., Zadow C., Wood L., Shilton T. Reciprocal Relationships between Trajectories of Depressive Symptoms and Screen Media Use during Adolescence. *J. Youth Adolesc.*, 2018, vol. 47, no. 11, pp. 2453–2467. DOI: 10.1007/s10964-018-0901-y
5. Wahyuni A.S., Siahaan F.B., Arfa M., Alona I., Nerdy N. The Relationship between the Duration of Playing Gadget and Mental Emotional State of Elementary School Students. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 148–151. DOI: 10.3889/oamjms.2019.037
6. Twenge J.M., Joiner T.E., Martin G., Rogers M.L. Digital media may explain a substantial portion of the rise in depressive symptoms among adolescent girls: response to Daly. *Clin. Psychol. Sci.*, 2018, no. 6, pp. 296–297. DOI: 10.1177/2167702618759321
7. Takeuchi H., Taki Y., Asano K., Asano M., Sassa Y., Yokota S., Kotozaki Y., Nouchi R., Kawashima R. Impact of frequency of internet use on development of brain structure and verbal intelligence: longitudinal analyses. *Hum. Brain. Mapp.*, 2018, vol. 39, pp. 4471–4479. DOI: 10.1002/hbm.24286
8. Smahel D., Wright M., Cernikova M. The impact of digital media on health: children's perspectives. *Int J. Public. Health*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 131–137. DOI: 10.1007/s00038-015-0649-z
9. Körmendi A., Brutóczy Z., Végh B., Székely R. Smartphone use can be addictive? A case report. *J. Behav. Addict.*, 2016, vol. 5, no. 3, pp. 548–552. DOI: 10.1556/2006.5.2016.033
10. Khundadze M., Geladze N., Kapanadze N. Impact of internet gambling on mental and psychological health of children of various ages. *Georgian Med. News*, 2017, no. 264, pp. 50–53.

© Aleksandrova I.E., 2020

**Irina E. Aleksandrova** – Doctor of Medical Sciences, Chief researcher at the Laboratory for complex problems of children and teenagers hygiene (e-mail: accialex@yandex.ru; tel.: +7 (495) 917-10-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-1866>).

11. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res.*, 2018, vol. 164, pp. 149–157. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.015
12. Singh M. Compulsive Digital Gaming: An Emerging Mental Health Disorder in Children. *Indian J. Pediatr.*, 2019, vol. 86, no. 2, pp. 171–173. DOI: 10.1007/s12098-018-2785-y
13. Lavinskii Kh.Kh., Grekova N.A., Arbuzov I.V., Polyanskaya Yu.N. Riski zdorov'yu detei v «tsifrovoy srede»: puti profilaktiki [Risks for children's health in a «digital environment»: ways to prevent them]. *Rossiiskaya gigiena – razvivaya traditsii, ustremlyayemysya v budushchee: materialy XII Vserossiiskogo s"ezda gigienistov i sanitarnykh vrachei*. Moscow, 2017, vol. 1, pp. 508–511 (in Russian).
14. Polyanskaya Yu.N., Karpovich N.V., Grekova N.A. Otsenka riska ispol'zovaniya tekhnicheskikh sredstv informatizatsii shkol'nikami [Assessing risks related to use of technical informatization means by schoolchildren]. *Chelovek. Zdorov'e. Okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Minsk, 2019, pp. 195–198 (in Russian).
15. Platonova A.G., Yatskovs'ka N.Ya., Dzhurins'ka S.M. Osoblivosti formuvannya robochoi pozi shkolyariv pri roboti z riznimi tipami komp'yuternoï tekhniki [Peculiarities related to formation of a working posture when computers are used by schoolchildren]. *Gigiena naselenikh mist': Zb. nauk. pr.* Kiev, 2014, vol. 63, pp. 255–263 (in Ukrainian).
16. Pol'ka N.S., Platonova A.G., Yatskovs'ka N.Ya. Naukove obruntuvannya higienichnikh reglamentiv vikoristannya planshetiv ta noutbukiv u shkoli [Scientific substantiation for hygienic standards when laptops and pads are used in schools]. *Gigiena naselenikh mist': Zb. nauk. pr.* Kiev, 2015, vol. 65, pp. 208–218 (in Ukrainian).
17. Stepanova M.I., Sazanyuk Z. I., Laponova E.D., Voronova B.Z., Lashneva I.P. Justification of regulations for the use of computers with LCD monitor during academic studies. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 1, pp. 108–110 (in Russian).
18. Stepanova M.I., Alexandrova I.E., Sazanyuk Z.I., Voronova B.Z., Lashneva I.P., Shumkova T.V., Berezina N.O. Hygienic regulation of the use of electronic educational resources in the modern school. *Gigiena i sanitariya*, 2015, no. 7, pp. 64–66 (in Russian).
19. Aleksandrova I.E. Optimization of the hygienic assessment of the educational timetable at school. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, vol. 269, no. 8, pp. 24–27 (in Russian).
20. Psikhologo-pedagogicheskie i somaticheskie peremennye v deyatelnosti sovremennoi shkoly: efekty kol'tsevoi determinatsii [Psychological-educational and somatic variables in activities performed at a modern school: effects produced by ring determination]. In: S.Yu. Stepanov ed. Moscow, MGPU Publ., 2017, 292 p. (in Russian).
21. Kondakov A.M., Vavilov A.A., Grigoriev S.G., Grishkun V.V. Kontsepsiya sovershenstvovaniya (modernizatsii) edinoi informatsionnoi obrazovatel'noi sredy, obespechivayushchei realizatsiyu natsional'nykh strategii razvitiya Rossiiskoi Federatsii (proekt) [A concept for updating (modernizing) a unified information educational environment that provides implementation of national strategies in the Russian Federation (draft)]. *Pedagogika*, 2018, no. 4, pp. 98–125 (in Russian).
22. Grombakh S.M. Psikhogigiena uchebnykh zanyatii v shkole [Psychological hygiene of school classes]. *Psikhogigiena detei i podrostkov*. In: G.N. Serdyukovskaya, G. Gel'nits eds. Moscow, 1985, pp. 92–114 (in Russian).
23. Stepanova M.I. Hygienic assessment of the difficulty of lessons in primary school. *Gigiena i sanitariya*, 1984, no. 12, pp. 67–69 (in Russian).
24. Grebnyak N.P. Integral assessment of subject difficulties. *Gigiena i sanitariya*, 2010, no. 1, pp. 73–75 (in Russian).

Aleksandrova I.E. Hygienic optimization of educational process at school involving massive use of electronic learning devices. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 47–54. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.05.eng

Получена: 13.02.2020

Принята: 09.06.2020

Опубликована: 30.06.2020

УДК 331.461.2:616-089.168.86(470.57)  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.06

Читать  
онлайн



## РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ ОТ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Л.К. Каримова<sup>1</sup>, Н.А. Мулдашева<sup>1</sup>, А.Б. Бакиров<sup>1</sup>, З.Ф. Гимаева<sup>1,2</sup>, Л.Н. Маврина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

*Изучается актуальная проблема медицины труда – внезапная смерть на рабочем месте от общих заболеваний. Представлены статистические данные о случаях смерти работников на рабочих местах от общих заболеваний в различных организациях Республики Башкортостан, установлены основные причины смерти по данным судебно-медицинской экспертизы, проведено ранжирование отраслей экономики, профессий по уровню рисков смерти на рабочем месте.*

*Установлено, что количество пострадавших при несчастных случаях со смертельным исходом от общих заболеваний на предприятиях Республики Башкортостан за истекший период составило 268. Число погибших на рабочем месте от общих заболеваний за исследуемый период увеличивалось с 36 до 42 % от общего числа погибших на рабочем месте. Наибольшая частота внезапной смерти наблюдалась в возрастном диапазоне 56–60 лет у стажированных работников, имеющих рабочие профессии. В связи с этим можно предположить, что на их рабочих местах имелись вредные факторы рабочей среды и трудового процесса, которые на протяжении профессиональной деятельности могли оказывать воздействие на организм и быть усугубляющими факторами риска внезапной смерти.*

*Основным этиологическим фактором внезапной сердечной смерти является скрытая, не диагностированная при жизни патология сердца и сосудов или заболевание сердечно-сосудистой системы.*

*Определение основных заболеваний, послуживших причиной внезапной смерти, и групп риска диктует необходимость совершенствования периодических медицинских осмотров с расширением участия врачей-специалистов и арсенала применяемых диагностических методик. Авторами предложена программа по снижению риска смерти от общих заболеваний на рабочем месте, которая является базовой и отражает основной комплекс профилактических мероприятий, направленный на предупреждение или уменьшение вероятности развития внезапной смерти на рабочем месте.*

**Ключевые слова:** внезапная смерть, смертность, производство, общие заболевания, рабочее место, меры предупреждения, сердечно-сосудистая система, болезни системы кровообращения, условия труда.

Актуальность проблемы смертности на рабочем месте определяется оценками Международной организации труда (МОТ): около 2,3 млн мужчин и женщин ежегодно погибают в результате несчастных случаев на рабочем месте или связанных с работой заболеваний – в среднем 6000 человек ежедневно [1, 2].

Согласно сообщению, сделанному на IV Всероссийской неделе охраны труда (2016) генеральным секретарем Международной ассоциации соци-

ального обеспечения (МАСО) Хансом-Хорстом Конколеуски, ежегодно в мире погибают на рабочем месте 2,8 млн человек. При этом только 15 % смертей относятся к несчастным случаям, связанным с производством, а большая их часть происходит из-за проблем со здоровьем работников [3, 4]. Причиной внезапной смерти на рабочем месте в большинстве случаев являются болезни системы кровообращения, часто не диагностированные при жизни [5–9].

© Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Бакиров А.Б., Гимаева З.Ф., Маврина Л.Н., 2020

**Каримова Лилия Казымовна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: iao-karimova@rambler.ru; тел.: 8 (917) 458-88-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

**Мулдашева Надежда Алексеевна** – научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: muldasheva51@gmail.com; тел.: 8 (917) 416-44-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3518-3519>).

**Бакиров Ахат Бариевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан, директор (e-mail: fbun@uniimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Гимаева Зулфия Фиданевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: gzf-33@mail.ru; тел.: 8 (927) 312-11-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6668-2196>).

**Маврина Лiana Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: Liana-1981@mail.ru; тел.: 8 (903) 35-39-307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-2683>).



Первые случаи внезапной смерти на рабочем месте, получившие название «кароси», что означает внезапную смерть на рабочем месте от инсульта или инфаркта, вызванную усталостью, переутомлением и стрессом, были зафиксированы в 1969 г. в Японии [10–15]. Установлено, что в 90 % случаев погибшие перевыполняли месячную норму на 80 ч, в 50 % из них – на 100 ч и больше. В связи с этим в Японии в 2016 г. был принят закон, ограничивающий количество часов переработки (45 ч в месяц, 360 ч в год) для сотрудников крупных компаний [16].

Связь между продолжительностью рабочего дня и сердечно-сосудистой заболеваемостью была подтверждена многочисленными исследованиями, проведенными в странах Европы, Азии и США [17–20].

По прогнозным оценкам в ближайшие десятилетия в мире ожидается увеличение риска развития внезапной сердечной смерти среди трудоспособного населения вследствие роста распространенности таких факторов риска, как напряженность труда, интенсивный темп жизни [9, 21].

Отечественные исследования, посвященные выявлению частоты и клинико-морфологических проявлений внезапной смерти, касаются в основном работников опасных профессий: водителей транспорта, работников локомотивных бригад, авиапилотов, моряков, горнорабочих угольных шахт [22–27].

Наиболее полные данные представлены Росуглепрофом, согласно которым с 2000 по 2013 г. в шахтах произошло около 2 тысяч случаев острой сердечно-сосудистой смерти, при этом общее число умерших на рабочем месте в различные годы значительно превышало число погибших при взрывах метана в шахте. Установлено, что основной причиной внезапной смерти являлся инфаркт миокарда [28].

В связи с этим актуально проведение эпидемиологической оценки распространенности внезапной смерти на рабочем месте от естественных причин и выявление групп риска с последующей разработкой методов профилактики. Значимость данной проблемы диктует необходимость проведения крупномасштабных исследований по изучению частоты и особенностей развития случаев внезапной смерти на рабочем месте на предприятиях различных отраслей экономики [29].

**Цель исследования** – изучение причин смерти на рабочем месте от общих заболеваний и разработка научно обоснованной программы по их предупреждению и снижению на примере предприятий и организаций Республики Башкортостан.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач изучена база данных Государственной инспекции труда в Республике Башкортостан за период 2014–2018 гг.

Для всестороннего анализа внезапной смерти на рабочем месте проанализирован каждый случай внезапной смерти на рабочем месте от общего заболевания с подробным изучением конкретных об-

стоятельств и причин смерти по материалам расследования несчастного случая.

Случаи внезапной смерти на рабочем месте на отдельных предприятиях суммировали в разрезе видов экономической деятельности, что позволило получить абсолютные данные о числе пострадавших, составить перечень организаций с наибольшим количеством случаев внезапной смерти на рабочем месте от общего заболевания и обобщить данные по следующим показателям: по видам экономической деятельности в абсолютных показателях, по видам организационно-правовой формы предприятия, по категориям должностей, по полу, возрасту, дате и времени несчастного случая (месяц, день недели, время), классам условий труда в соответствии со специальной оценкой условий труда, режиму труда и отдыха, медицинским осмотрам, по причинам смерти (заболевания).

Для определения частоты внезапной смерти работников на рабочем месте на различных предприятиях проведены расчеты относительных показателей смертности на рабочем месте от общих заболеваний в разрезе видов экономической деятельности в Республике Башкортостан в пересчете на 1000 работников с учетом их среднесписочной численности согласно данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан.

Анализ смертности на рабочем месте от общего заболевания в зависимости от вида экономической деятельности проведен в соответствии с общероссийским классификатором видов экономической деятельности (ОКВЭД). При анализе данных за 2014–2016 гг. использовали старый классификатор – ОКВЭД (версия ОК029-201) за 2017–2018 гг. и новый классификатор ОКВЭД-2 (версия ОК029-2014). Далее данные были систематизированы в соответствии со сравнительной таблицей соотношения старых кодов к новым.

Причины смерти от общего заболевания классифицировали по Международной классификации болезней (МКБ-10).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что количество пострадавших при несчастных случаях со смертельным исходом от общих заболеваний на предприятиях Республики Башкортостан за истекший период составило 268. Тревожным можно считать факт, что число погибших на рабочем месте от общих заболеваний за исследуемый период увеличивалось и составляло от 36 до 42 % от общего числа погибших на рабочем месте.

Анализ случаев смерти на рабочем месте от общего заболевания в зависимости от организационно-правовой принадлежности предприятий, учреждений, в которых были зарегистрированы такие случаи, показал, что 40 % всех случаев приходится на общества с ограниченной ответственностью (ООО), далее следуют государственные и муниципальные организации – 29 %; 11 % случаев составляют открытые акционерные общества (ОАО), 8 % – акцио-

нерные общества (АО), 6 % – публичные акционерные общества (ПАО).

При расчете показателя смертности от общих заболеваний на 1000 работников установлено, что первое ранговое место за 2014–2016 гг. занимали такие виды экономической деятельности, как производство и распределение электроэнергии, газа и воды (0,11 %), а в 2017–2018 гг. – деятельность в области информации и связи (0,21 %).

За период наблюдения зарегистрировано 32 случая смерти водителей автотранспортных средств при выполнении ими служебных обязанностей. Общеизвестно, что условия труда водителей автотранспорта характеризуются высоким уровнем психоэмоционального напряжения в сочетании с гиподинамией, а также воздействием таких факторов рабочей среды, как вибрация, шум, загрязнение воздуха рабочей зоны вредными веществами.

За период наблюдения умерло на рабочем месте 13 машинистов передвижных средств (трактор, локомотив, бульдозер и др.). Специфику работы этой категории работников обуславливает воздействие факторов рабочей среды физической природы (шум, вибрация) и вынужденное положение тела, гиподинамия, сменный характер труда.

Приведенные данные демонстрируют повышенный риск внезапной смерти на рабочем месте у данных категорий работников.

При изучении гендерной структуры выявлено, что лица мужского пола умирали чаще, чем женского. Соотношение умерших на рабочем месте по причине естественной смерти представлено на рис. 1.

Установлено увеличение частоты внезапной смерти от общего заболевания в зависимости от возраста. Наибольшая частота внезапной смерти как среди мужчин, так и женщин наблюдалась в возрастном диапазоне 56–60 лет (рис. 2).

Достоверных различий по количеству случаев внезапной смерти по месяцам и дням недели не выявлено. При распределении случаев внезапной смерти по времени суток установлено, что наибольшее число случаев смерти приходилось на утренние (с 7 до 12 ч) и дневные часы (с 13 до 18 ч), что составляло соответственно 44,4 и 35,8 %. Несколько меньшее количество несчастных случаев зарегистрировано в вечернее и ночное время (10,8 %).

Выявлено, что в большинстве случаев (61,6 %) класс условий труда на рабочих местах умерших работников по данным специальной оценки условий труда (СОУТ) соответствовал допустимому. Во вредных условиях труда работало 22,3 %; в условиях труда, соответствующих подклассу 3.1, – 15,3 %, подклассу 3.2 – 6,3 %, подклассу 3.3 – 0,7 % умерших; у 16 % умерших работников сведения о классе условий труда отсутствовали (рис. 3).

Следует отметить, что наибольшая частота внезапной смерти наблюдалась у стажированных работников, подавляющее большинство которых (около 88 %) имели рабочие профессии. По данным



Рис. 1. Соотношение умерших на рабочем месте по причине естественной смерти мужчин и женщин, %



Рис. 2. Частота внезапной смерти от общего заболевания у мужчин и женщин в различных возрастных группах, %



Рис. 3. Данные специальной оценки условий труда умерших на рабочем месте от общего заболевания, %

анализа судебно-медицинских заключений установлено, что причинами внезапной смерти на рабочем месте были болезни системы кровообращения (91,4 %), органов дыхания (1,9 %), мочеполовой системы (0,4 %), анафилактический шок и гипотермия (0,8 и 0,45 % соответственно). Можно предположить, что на рабочих местах умерших имелись вредные факторы рабочей среды и трудового процесса, которые на протяжении профессиональной деятельности могли оказывать воздействие на их организм и являться усугубляющими факторами риска внезапной смерти. По результатам расследования несчастных случаев со смертельным исходом от общего заболе-

вания только 19 % умерших прошли обязательный предварительный медицинский осмотр при поступлении на работу и 42,2 % – периодические медицинские осмотры.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2011 г. № 302н контингенты работников, подлежащих медицинским осмотрам в зависимости от наличия вредных и/или опасных производственных факторов, определяются, как правило, на основании результатов СОУТ<sup>1</sup>.

Вместе с тем достоверность представленных данных о классе условий труда на рабочих местах умерших работников по результатам СОУТ вызывает сомнения, поскольку адекватная оценка условий труда по методике проведения СОУТ практически невозможна в связи с тем, что в ней необоснованно исключены отдельные показатели, которые искусственно занижают классы условий труда. Специальная оценка условий труда на рабочем месте проводится, за исключением отдельных случаев, не реже чем один раз в пять лет. Результаты производственного контроля, проводимые ежегодно, которые могли бы дать более исчерпывающую информацию о спектре и уровнях воздействия вредных производственных факторов, в материалах расследования отсутствуют.

Следовательно, занижение класса условий труда ведет к отсутствию необходимости прохождения обязательных медицинских осмотров работниками с целью определения соответствия состояния их здоровья поручаемой работе, своевременного выявления заболеваний, которые являются медицинскими противопоказаниями для продолжения работы, связанной с воздействием вредных факторов, начальных форм профессиональных заболеваний.

Для получения достоверных данных о классе условий труда требуется гармонизация законодательства о СОУТ и санитарно-гигиенических требований в части перечня факторов производственной среды и трудового процесса, подлежащих исследованиям, измерениям. В случае сомнения в качестве проведенной оценки условий труда считаем необходимым в рамках проведения расследования несчастного случая направление материалов СОУТ для проведения государственной экспертизы условий труда.

Затрудняют интерпретацию данных и разные подходы к формулировке диагнозов клиницистами, патологоанатомами, судмедэкспертами, несоответствие некоторых патолого-анатомических заключений Международной классификации болезней (МКБ-10).

Как видно из представленных выше данных, более чем в 90 % случаев причиной смерти на рабо-

чем месте явились болезни системы кровообращения (БСК). Детализация причин смерти от болезней системы кровообращения выявила некоторые гендерные отличия. Так, у мужчин основной причиной смерти были «Другие формы острой ИБС» (53,8 %), «Острый инфаркт миокарда» (11,5 %), «Другие формы хронической ИБС» (10,3 %), у женщин – «Другие формы острой ИБС» (47,4 %), «Внутричерепное кровоизлияние» (26,3 %) и «Инфаркт мозга» (10,4 %).

Следовательно, основным этиологическим фактором внезапной сердечной смерти является скрытая, не диагностированная при жизни патология сердца и сосудов или заболевание сердечно-сосудистой системы, компенсированное к моменту наступления смерти.

Можно предположить, что лица, имеющие заболевания сердечно-сосудистой системы, не были охвачены медицинскими осмотрами и в связи с этим были допущены к работе во вредных условиях труда.

Определение групп риска и основных заболеваний, послуживших причиной внезапной смерти, диктует необходимость совершенствования периодических медицинских осмотров с расширением участия врачей-специалистов и арсенала применяемых диагностических методик.

В материалах исследования отсутствуют данные о наличии или отсутствии часов переработки у умершего, об использовании ежегодных оплачиваемых и дополнительных отпусков за весь период его работы в данной организации, о работе во вредных условиях труда. Это не позволило установить связь внезапной смерти на рабочем месте от переутомления.

На основании исследований разработана «Программа по снижению риска смерти от общих заболеваний на рабочем месте», основными компонентами которой являются санитарно-гигиенические, лечебно-профилактические мероприятия, формирование здорового образа жизни, создание благоприятной социально-психологической среды в коллективе.

Данная программа может быть составной частью интегральной программы по обеспечению безопасных условий труда и сохранению здоровья работников, прежде всего, на предприятиях, относящихся к опасным производственным объектам, а также в организациях, где были зарегистрированы случаи внезапной смерти на рабочем месте.

Особое внимание должно быть уделено приближению медицинской помощи к рабочим объектам путем создания и развития объектов первой медицинской помощи в виде здравпунктов, расположенных на промышленных объектах и вахтовых поселках, оснащенных современной медицинской

<sup>1</sup> Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_120902/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/) (дата обращения: 19.01.2020).

аппаратурой (электрокардиограф, системы скринингового ультразвукового исследования состояния сосудов, дефибрилляторы), автомобилем скорой помощи.

Реализация программы позволит снизить величину экономического ущерба и предотвратить трудопотери от преждевременной смертности на рабочем месте от общих заболеваний.

#### Выводы:

1. Установлено, что в Республике Башкортостан ежегодно регистрируются случаи внезапной смерти на рабочем месте от общих заболеваний (268 случаев за 2014–2018 гг.).

2. Наибольшее число работников, умерших по причине внезапной смерти от общих заболеваний, было зарегистрировано в организациях таких видов экономической деятельности, как обрабатывающие производства – 23 %, транспортировка и хранение – 11,6 %, обеспечение электрической энергией, газом и паром – 10,8 %, строительство – 10,4 %, на долю которых приходится более 60 % всех смертей на рабочем месте от общих заболеваний.

3. Наиболее высокие показатели смертности от общих заболеваний на рабочем месте в пересчете на 1000 работников в разрезе видов экономической деятельности установлены для таких видов экономической деятельности, как производство и распределение электроэнергии, газа и воды – 0,1 %, добыча полезных ископаемых 0,11 %; строительство – 0,084 %, деятельность в области информации и связи – 0,21 %, водоснабжения и водоотведения – 0,17 %, административная деятельность – 0,14 %, деятельность по обеспечению энергетической энергией, газом и паром – 0,13 %.

4. Риск внезапной смерти на рабочем месте от общих заболеваний выше у лиц мужского пола. Доля мужчин в разные годы составляла от 90,5 до 96,0 %

от общего количества умерших. Наибольшая частота внезапной смерти как у мужчин, так и у женщин наблюдалась в возрастном диапазоне 56–60 лет.

5. Основными причинами внезапной смерти работников явились болезни системы кровообращения, на долю которых приходилось 91,4 % случаев. Средний возраст умерших от болезней системы кровообращения составил  $51,7 \pm 9,3$  г. Доля смертности от БСК в структуре общей смертности у мужчин составила 91,1 %, у женщин – 95,0 %.

6. Анализ полученных данных не позволяет в полной мере установить или опровергнуть наличие причинно-следственных связей между внезапной смертью на рабочем месте от общего заболевания и нарушениями требований охраны труда, воздействиями на работника в процессе трудовой деятельности вредных производственных факторов, нарушений труда и отдыха, которые могли повлиять на здоровье погибшего.

7. Научно обоснован комплекс мероприятий по предупреждению и снижению риска внезапной смерти от общих заболеваний на рабочем месте, включающий санитарно-гигиенические, медико-профилактические меры.

8. Целесообразно проведение мониторинга показателей внезапной смерти на рабочем месте от общего заболевания и экономического бремени в будущем, что позволит оценивать динамику показателя и экономические потери, а также эффективность инвестиций в профилактику внезапной смерти на рабочем месте.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### Список литературы

1. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
2. Условия труда как фактор риска повышения смертности в трудоспособном возрасте / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Г.И. Тихонова, А.Н. Чуранова, Т.Ю. Горчакова, М.С. Брылева, А.А. Крутко // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 43–49.
3. ВНОТ. Итоги. В Сочи прошла Всероссийская неделя охраны труда [Электронный ресурс] // Гетсиз.ру. – URL: <https://getsiz.ru/v-sochi-proshla-vserossiyskaya-nedelya-ohrany-truda.html> (дата обращения: 14.08.2019).
4. Внезапная сердечная смерть: эпидемиологические аспекты, возможности профилактических технологий / А.А. Пыко, Е.А. Григоренко, Т.В. Статкевич, А.В. Пыко, О.А. Мукалова, Н.П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 535–552.
5. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета / С.А. Бойцов, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, С.А. Акинина, Г.И. Фурменко // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 59–64.
6. Нарбут В.В. Смертность населения России в трудоспособном возрасте: гендерные и территориальные различия // Высшее образование сегодня. – 2016. – № 2. – С. 48–51.
7. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / S.G. Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti, N. Blom, M. Borggrefe, J. Camm, P.M. Elliott, D. Fitzsimons [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 41. – P. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
8. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы // Врач. – 2015. – № 3. – С. 7–10.
9. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2018. – 247 с.

10. The Concept, Status Quo and Forensic Pathology of Karoshi / B.F. Yang, J.Z. Shi, Q.J. Li, L.C. Xia, F. Zhang, Y.G. Yu, N. Xiao, D.R. Li [et al.] // *Fa Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 455–458. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.04.015
11. Li J. Karoshi: An international work-related hazard? // *Int. J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 1, № 206. – P. 139–140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.092
12. Karoshi May Be a Consequence of Overwork-Related Malignant Arrhythmia / N. Xiao, B.F. Yang, J.Z. Shi, Y.G. Yu, F. Zhang, Q. Miao, D.R. Li // *Med. Sci. Monit*. – 2019. – Vol. 12, № 25. – P. 357–364. DOI: 10.12659/MSM.911685
13. Nishiyama K., Johnson J.V. Karoshi-death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management // *Int. J. Health. Serv*. – 1997. – Vol. 27, № 4. – P. 625–641. DOI: 10.2190/1JPC-679V-DYNT-HJ6G
14. Wada K., Endo M., Smith D.R. New Reforms to Limit the Excessive Working Hours of Japanese Physicians and Help Prevent Karoshi // *J. Occup. Environ. Med*. – 2019. – Vol. 61, № 6. – P. e304–e305. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001595
15. Yang Z., Yang B., Li J. Perspectives on compensation and legislation of death due to work overload-karoshi // *QJM*. – 2015. – Vol. 108, № 4. – P. 349–350. DOI: 10.1093/qjmed/hcu207
16. Белая книга по профилактике кароси (смерть от переутомления) (на японском языке) [Электронный ресурс]. – Токио: Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии, 2016. – URL: <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/karoushi/16/dl/16-1.pdf> (дата обращения: 22.02.2019).
17. Working Hours and Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke Among Middle-Aged Japanese Men- The Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort II / R. Hayashi, H. Iso, K. Yamagishi, H. Yatsuya, I. Saito, Y. Kokubo, E.S. Eshak, N. Sawada, S. Tsugane // *Circ J*. – 2019. – Vol. 25, № 83 (5). – P. 1072–1079. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0842
18. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies / M.Y. Kang, H. Park, J.C. Seo, D. Kim, Y.H. Lim, S. Lim, S.H. Cho, Y.C. Hong // *J. Occup. Environ. Med*. – 2012. – Vol. 54, № 5. – P. 532–537. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31824fe192
19. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals / M. Kivimäki, M. Jokela, S.T. Nyberg, A. Singh-Manoux // *Lancet*. – 2015. – Vol. 31, № 386 (10005). – P. 1739–1746. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60295-1
20. The Impact of Working Hours on Cardiovascular Diseases and Moderating Effects of Sex and Type of Work: Results From a Longitudinal Analysis of the Korean Working Population / W. Lee, Y.J. Kang, T. Kim, J. Choi, M.Y. Kang // *J. Occup. Environ. Med*. – 2019. – Vol. 61, № 6. – P. e247–e252. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001588
21. Бухтияров И. В., Матюхин В.В., Рубцов М.Ю. Профессиональный стресс в свете реализации глобального плана действий по здоровью работающих // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2016. – Т. 3, № 45 (3). – С. 53–55.
22. Проблемы профилактики внезапной сердечной смерти в вооруженных силах Российской Федерации / В.В. Тыренко, Ю.В. Овчинников, С.Г. Бологов, С.Б. Игнатьев, В.А. Качнов, А.В. Кольцов // *Известия Российской военно-медицинской академии*. – 2017. – № 3. – С. 40–48.
23. Оценка скрининга для выявления острых сердечно-сосудистых заболеваний во время предрейсовых осмотров работников локомотивных бригад / С.Г. Горохова, В.С. Баркан, Е.М. Гутор, Е.Е. Лапкина, Е.В. Мурасеева, М.Л. Сасонко // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2017. – № 7. – С. 21–26.
24. Миролубова Т.В., Зубарев Н.Ю. Смертность населения как индикатор замедления социально-экономического развития региона // *Ars Adinistrandi. Искусство управления*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 16–31.
25. Результаты анализа причин внезапной смерти среди работников локомотивных бригад // Е.А. Жидкова, Н.Б. Найговзина, М.Р. Калинин, Е.М. Гутор, К.Г. Гуревич // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 42–47.
26. Соловьев В.Ю. Концепция выделения групп повышенного риска среди персонала производств с опасными условиями труда // *Анализ риска здоровью*. – 2013. – № 3. – С. 27–33. DOI: 10.21668/health.risk/2013.3.03
27. Серебряков П.В., Мелентьев А.В., Рушкевич О.П. Производственные шум и вибрация и их роль в регуляции сердечного ритма // *Профессиональное здоровье и трудовое долголетие: сборник материалов междунар. науч.-практ. конф.* – М.: Фонд науки и образования, 2018. – С. 151–153.
28. Ковалева Н.Н. Частота и клинико-морфологические проявления внезапной смерти у работников горно-химического производства и населения, проживающего в зоне его техногенного влияния // *Медицина катастроф*. – 2004. – № 3–4. – С. 33–36.
29. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, Н.Е. Гаврилова, Р.А. Еганян, А.М. Калинина, Н.С. Карамнова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.

*Риск внезапной смерти на рабочем месте от общих заболеваний в организациях Республики Башкортостан / Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева, А.Б. Бакиров, З.Ф. Гимаева, Л.Н. Маврина // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 55–62. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.06*

UDC 331.461.2:616-089.168.86(470.57)  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.06.eng

Read  
online



## RISK OF A SUDDEN DEATH AT A WORKPLACE CAUSED BY NON-OCCUPATIONAL DISEASES IN BASHKORTOSTAN

**L.K. Karimova<sup>1</sup>, N.A. Muldasheva<sup>1</sup>, A.B. Bakirov<sup>1</sup>, Z.F. Gimaeva<sup>1,2</sup>, L.N. Mavrina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

*The article deals with a pressing issue in occupational medicine, namely, examining sudden deaths at workplaces caused by non-occupational diseases. It contains statistical data on sudden deaths of workers at their workplaces caused by non-occupational diseases in different economic entities operating in Bashkortostan; there are data on basic death causes revealed via forensic medical examinations; economic branches are ranked as per levels of risks related to sudden deaths at workplaces.*

*We detected that 268 people died due to non-occupational diseases at enterprises located in Bashkortostan. Number of people who died due to non-occupational diseases at their workplaces increased from 36 to 42 % out of the whole number of people who died at their workplaces. Most frequently sudden deaths occurred among people aged 56–60, with long work experience and blue-collar occupations. Given that, we can assume that there were adverse factors related to working environment and labor process at their workplaces; those factors could produce certain effects on a body during the whole period of working and could aggravate risks of sudden death.*

*Hidden cardiovascular pathology or a cardiovascular disease that has not been diagnosed while a worker was still alive is a major etiologic factor of a sudden cardiac death.*

*Most common diseases that cause sudden deaths and risks groups have been determined, and it calls for the necessity to improve periodical medical examinations involving medical experts with necessary specializations and applying a wider range of diagnostic procedures. We have developed a program aimed at reducing risks of sudden deaths at a workplace caused by non-occupational diseases; the program includes a basic set of preventive activities aimed at preventing or reducing probability of a sudden death at a workplace.*

**Key words:** sudden death, mortality, production, non-occupational diseases, workplace, preventive activities, cardiovascular system, circulatory system diseases, working conditions.

### References

1. Professional'naya patologiya: natsional'noe rukovodstvo [Occupational pathology: a national guide]. In: N.F. Izmerov ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 784 p. (in Russian).
2. Bukhtiyarov I.V., Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S., Krutko A.A. Work conditions as a risk factor mortality increase in able-bodied population. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 8, pp. 43–49 (in Russian).
3. VNOT Itogi. V Sochi proshla Vserossiiskaya nedelya okhrany truda [RWLP: results. Russian Week of Labor Protection has been held in Sochi]. *Getsiz.ru*. Available at: <https://getsiz.ru/v-sochi-proshla-vserossiiskaya-nedelya-okhrany-truda.html> (14.08.2019) (in Russian).
4. Pyko A.A., Grigorenko E.A., Statkevich T.V., Pyko A.V., Mukalova O.A., Mit'kovskaya N.P. Sudden cardiac death: epidemiological aspects, possibilities of preventive technologies. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 535–552 (in Russian).
5. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological Study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2011, vol. 16, no. 2, pp. 59–64 (in Russian).
6. Narbut V.V. Smernost' naseleniya Rossii v trudospobnom voznraze: gendernye i territorial'nye razlichiya [Mortality among employable population in Russia: gender- and region-related differences]. *Vyshee obrazovanie segodnya*, 2016, no. 2, pp. 48–51 (in Russian).

© Karimova L.K., Muldasheva N.A., Bakirov A.B., Gimaeva Z.F., Mavrina L.N., 2020

**Liliya K. Karimova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Occupational Medicine Department (e-mail: [iao\\_karimova@rambler.ru](mailto:iao_karimova@rambler.ru); tel.: +7 (347) 255-57-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

**Nadezhda A. Muldasheva** – Researcher at the Occupational Medicine Department (e-mail: [muldasheva51@gmail.com](mailto:muldasheva51@gmail.com); tel.: +7 (917) 416-44-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3518-3519>).

**Akhat B. Bakirov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Bashkortostan Academy of Sciences Academician, Director (e-mail: [fbun@uniimtech.ru](mailto:fbun@uniimtech.ru); tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Zul'fiya F. Gimaeva** – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher, Associate Professor at the Department for Therapy and Occupational Diseases (e-mail: [gzf-33@mail.ru](mailto:gzf-33@mail.ru); tel.: +7 (927) 312-11-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6668-2196>).

**Liana N. Mavrina** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Occupational Medicine Department (e-mail: [Liana-1981@mail.ru](mailto:Liana-1981@mail.ru); tel.: +7 (903) 35-39-307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-2683>).

7. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D. [et al.]. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 41, pp. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
8. Babanov S.A., Baraeva R.A. Occupational lesions of the cardiovascular system. *Vrach*, 2015, no. 3, pp. 7–10 (in Russian).
9. Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti [National recommendations on determining risks and preventing sudden cardiac death]. The 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2018, 247 p. (in Russian).
10. Yang B.F., Shi J.Z., Li Q.J., Xia L.C., Zhang F., Yu Y.G., Xiao N., Li D.R. [et al.]. The Concept, Status Quo and Forensic Pathology of Karoshi. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2019, vol. 35, no. 4, pp. 455–458. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.04.015
11. Li J. Karoshi: An international work-related hazard? *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 1, no. 206, pp. 139–140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.092
12. Xiao N., Yang B.F., Shi J.Z., Yu Y.G., Zhang F., Miao Q., Li D.R. Karoshi May Be a Consequence of Overwork-Related Malignant Arrhythmia. *Med Sci Monit*, 2019, vol. 12, no. 25, pp. 357–364. DOI: 10.12659/MSM.911685
13. Nishiyama K., Johnson J.V. Karoshi-death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management. *Int J Health Serv*, 1997, vol. 27, no. 4, pp. 625–641. DOI: 10.2190/IJPC-679V-DYNT-HJ6G
14. Wada K., Endo M., Smith D.R. New Reforms to Limit the Excessive Working Hours of Japanese Physicians and Help Prevent Karoshi. *J. Occup. Environ. Med.*, 2019, vol. 61, no. 6, pp. e304–e305. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001595
15. Yang Z., Yang B., Li J. Perspectives on compensation and legislation of death due to work overload-karoshi. *QJM*, 2015, vol. 108, no. 4, pp. 349–350. DOI: 10.1093/qjmed/hcu207
16. Belaya kniga po profilaktike karoshi (smert' ot pereutomleniya) (na yaponskom yazyke) [White book on preventing karoshi (death from overwork) (in Japan)]. Tokio, Ministerstvo zdoravookhraneniya, truda i sotsial'nogo obespecheniya Yaponii Publ., 2016. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/karoshi/16/dl/16-1.pdf> (22.02.2019) (in Russian).
17. Hayashi R., Iso H., Yamagishi K., Yatsuya H., Saito I., Kokubo Y., Eshak E.S., Sawada N., Tsugane S. Working Hours and Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke Among Middle-Aged Japanese Men- The Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort II. *Circ J*, 2019, vol. 25, no. 83 (5), pp. 1072–1079. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0842
18. Kang M.Y., Park H., Seo J.C., Kim D., Lim Y.H., Lim S., Cho S.H., Hong Y.C. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J. Occup. Environ. Med.*, 2012, vol. 54, no. 5, pp. 532–537. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31824fe192
19. Kivimäki M., Jokela M., Nyberg S.T., Singh-Manoux A. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*, 2015, vol. 31, no. 386 (10005), pp. 1739–1746. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60295-1
20. Lee W., Kang Y.J., Kim T., Choi J., Kang M.Y. The Impact of Working Hours on Cardiovascular Diseases and Moderating Effects of Sex and Type of Work: Results from a Longitudinal Analysis of the Korean Working Population. *J. Occup. Environ. Med.*, 2019, vol. 61, no. 6, pp. e247–e252. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001588
21. Bukhtiyarov I.V., Matiukhin V.V., Rubtsov M.Yu. Occupational stress in light of who global plan of action on workers' health implementation *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2016, vol. 3, no. 45 (3), pp. 53–55 (in Russian).
22. Tyrenko V.V., Ovchinnikov Yu.V., Bologov S.G., Ignat'ev S.B., Kachnov V.A., Koltsov A.V. Problems of prevention of sudden cardiac death in armed forces of the Russian Federation. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, 2017, no. 3, pp. 40–48 (in Russian).
23. Gorokhova S.G., Barkan V.S., Gutor E.M., Lapkina E.E., Muraseeva E.V., Sasonko M.L. Evaluation of ECG screening for diagnosis of acute cardiovascular diseases during preliminary examinations in locomotive crew workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 7, pp. 21–26 (in Russian).
24. Mirolubova T.V., Zubarev N.Yu. Smertnost' naseleniya kak indikator zamedleniya sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya regiona [Population mortality as an indicator that socioeconomic development in a region slows down]. *Ars Administrandi. Iskustvo upravleniya*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 16–31 (in Russian).
25. Zhidkova E.A., Naigovzina N.B., Kalinin M.R., Gutor E.M., Gurevich K.G. The Analysis of the Causes of Sudden Deaths among Workers of Locomotive Crews. *Kardiologiya*, 2019, vol. 59, no. 6, pp. 42–47 (in Russian).
26. Solovyov V.Yu. A concept of identifying high risk groups of personnel at production facilities with hazardous working conditions. *Health Risk Analysis*, 2013, no. 3, pp. 27–33 (in Russian). DOI: 10.21668/health.risk/2013.3.03.eng
27. Serebryakov P.V., Melent'ev A.V., Rushkevich O.P. Proizvodstvennye shum i vibratsiya i ikh rol' v regulatsii serdechnogo ritma [In-plant noise and vibration and their role in heart rate regulation]. *Professional'noe zdorov'e i trudovoe dolgoletie: sbornik materialov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Moscow, Fond nauki i obrazovaniya Publ., 2018, pp. 151–153 (in Russian).
28. Kovaleva N.N. Chastota i kliniko-morfologicheskie proyavleniya vnezapnoi smerti u rabotnikov gorno-khimicheskogo proizvodstva i naseleniya, prozhivayushchego v zone ego tekhnogennogo vliyaniya [Frequency and clinical-morphological signs of sudden deaths among workers employed at mining-chemical production and among people living in a zone exposed to its technogenic influence]. *Meditsina katastrof*, 2004, no. 3–4, pp. 33–36 (in Russian).
29. Boitsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S. [et al.]. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. 7–122 (in Russian).

Karimova L.K., Muldasheva N.A., Bakirov A.B., Gimaeva Z.F., Mavrina L.N. Risk of a sudden death at a workplace caused by non-occupational diseases in Bashkortostan. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 55–62. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.06.eng

Получена: 19.02.2020

Принята: 02.06.2020

Опубликована: 30.06.2020





## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ

А.Е. Носов, Е.М. Власова, А.С. Байдина, О.Ю. Устинова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Проанализированы распространенность и структура метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия, особенности связи производственного стажа и компонентов метаболического синдрома, а также медицинского поведения работников при наличии факторов сердечно-сосудистого риска.*

*В исследование включены 292 оператора добычи нефти и газа (группа наблюдения), работающие под воздействием вредных факторов производства (химический фактор, шум, тяжесть труда, неблагоприятный микроклимат, и 65 представителей административно-управленческого персонала предприятия (группа сравнения). У работников определялись компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия, нарушение гликемии натощак), изучалась связь производственного стажа с вероятностью выявления данных компонентов у работника.*

*Синдром артериальной гипертензии в группе наблюдения регистрировался у 44,9 % операторов добычи нефти и газа, а в группе административного аппарата – у 36,9 % ( $RR = 1,22$  (95 %  $CI$  0,86–1,71)); абдоминальное ожирение выявлено у 53,8 % представителей группы наблюдения и у 50,8 % группы сравнения ( $RR = 1,06$  (95 %  $CI$  0,82–1,38)); дислипидемия зарегистрирована у 59,6 и у 58,5 % работников соответственно ( $RR = 1,02$  (95 %  $CI$  0,81–1,27)). Нарушения углеводного обмена зарегистрированы у 18,2 % операторов добычи нефти и газа и у 12,3 % административного аппарата ( $RR = 1,45$  (95 %  $CI$  0,72–2,89)). Выявлена зависимость вероятности развития артериальной гипертензии от производственного стажа у операторов добычи нефти и газа ( $b_0 = -2,5$ ;  $b_1 = 0,09$ ;  $F = 1224,3$ ;  $R^2 = 0,83$ ;  $p = 0,0001$ ) с наличием высокой степени ассоциации заболевания со стажем работы в условиях воздействия вредных производственных факторов, в то время как в группе административно-управленческого аппарата подобная связь отсутствовала. Обусловленность абдоминального ожирения, дислипидемии, гипергликемии производственным стажем также была выше в группе операторов добычи нефти и газа ( $R^2 = 0,43$ –0,56;  $p = 0,0001$ ), чем у административного аппарата ( $R^2 = 0,11$ –0,52;  $p = 0,02$ –0,0001). Операторы добычи нефти и газа характеризовались большей долей курящих работников, более высокими уровнями систолического, диастолического и пульсового артериального давления. Гипотензивные и гиполипидемические препараты работники обеих групп получали в недостаточном числе случаев, но административный персонал в 2,5 раза чаще достигал целевого артериального давления.*

**Ключевые слова:** нефтедобывающее предприятие, вредные производственные факторы, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, производственный стаж, производственно обусловленная патология.

Конец XX в. во всем мире ознаменовался значительным ростом заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Выполненное в конце XX – начале XXI в. научное обоснование прогностической значимости ряда факторов риска хронической неинфекционной (в том числе сердечно-сосудистой) патологии позволило коренным образом переломить негативную тенденцию роста заболеваемости и смертности [1, 2]. За прошедшие 15 лет общая смертность в России имеет отчетли-

вую тенденцию к снижению (с 16,1 ‰ в 2005 г. до 12,4 ‰ в 2018 г.), при этом смертность в трудоспособном возрасте снизилась с 8,3 ‰ в 2005 г. до 4,8 ‰ в 2018 г. За период 2000–2018 гг. смертность от сердечно-сосудистой патологии снизилась с 8,46 до 5,83 ‰<sup>1</sup>. При имеющейся положительной тенденции сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующую позицию в структуре смертности в России. Достигнутое снижение показателя смертности трудоспособного населения яв-

© Носов А.Е., Власова Е.М., Байдина А.С., Устинова О.Ю., 2020

**Носов Александр Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, заведующий стационаром, отделение профпатологии терапевтического профиля (e-mail: nosov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-87-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).

**Власова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, заведующий центром профессиональной патологии (e-mail: vlasovaem@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-85-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3344-3361>).

**Байдина Анастасия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения профпатологии терапевтического профиля (e-mail: anastasia\_baidina@mail.ru; тел.: 8 (342) 236-87-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3131-5868>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

<sup>1</sup> Российский статистический ежегодник. 2019: стат. сборник / Росстат. – М., 2019. – 708 с.

ляется недостаточным. Заболевания, определяющие основную структуру смертности, являются полиэтиологическими и в ряде случаев производственно обусловленными [3]. Факторами риска их развития являются как традиционные факторы образа жизни, так и производственные вредные факторы, которым на современном этапе уделяется недостаточное внимание [4]. Метаболический синдром (МС) – совокупность симптомов, объединяющая в себе ряд наиболее значимых факторов риска: артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [1, 3, 5]. В соответствии с клиническими рекомендациями диагноз МС может быть установлен при выявлении любых трех перечисленных признаков. Увеличение количества компонентов МС, диагностированных у одного пациента, ведет к значительному росту риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 6]. Работники нефтедобывающего предприятия в процессе производственной деятельности подвергаются воздействию ряда вредных производственных факторов (химические факторы, шум, вибрация, физические перегрузки, неблагоприятные метеосостояния), которые могут рассматриваться как факторы риска для развития МС и сердечно-сосудистой патологии [7–9]. В то же время производственная обусловленность компонентов МС у работников нефтедобывающих предприятий в настоящее время изучена недостаточно.

**Цель исследования** – установить распространенность и структуру метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия, особенности связи производственного стажа и компонентов метаболического синдрома, а также медицинского поведения работников при наличии факторов сердечно-сосудистого риска.

**Материалы и методы.** В исследование включены 292 оператора добычи нефти и газа (ДНГ), средний возраст которых составил  $39,43 \pm 10,6$  г., средний стаж:  $13,15 \pm 9,86$  г. (группа наблюдения). Группу сравнения (работающие без воздействия вредных производственных факторов) составили 65 руководителей и специалистов административно-управленческого персонала предприятия; средний возраст –  $40,28 \pm 9,83$  г., средний стаж –  $18,5 \pm 9,58$  г. Группы сопоставимы по возрасту, стажу, образу жизни, гендерному признаку (все мужчины). В ходе исследования обе группы были разделены на стажевые подгруппы (работники со стажем до 10 лет, 10 лет и более).

Условия труда работников, непосредственно связанных со сбором продукции скважин и предва-

рительной подготовкой нефти, характеризуются сочетанным воздействием производственного шума, вредных химических веществ и неблагоприятных параметров тяжести трудового процесса и микроклимата. Комплекс вредных производственных факторов химической природы представлен преимущественно веществами 2–4-го классов опасности (нефть и ее компоненты, а также сероводород).

Выполнение технологических операций сопровождается выделением в воздух рабочей зоны химических веществ, среди которых преобладающее значение имеют углеводороды алифатические предельные  $C_{1-10}$  (в пересчете на С), уровни не превышают гигиенических нормативов. Кроме того, в воздухе рабочей зоны присутствует диоксид серы, содержание которого в воздухе рабочей зоны превышает допустимый уровень на  $0,5-1,9$  мг/м<sup>3</sup> (класс условий труда 3.1–3.2). На рабочих местах операторов ДНГ уровень шума достигает 87–88 дБА, что на 7–8 дБА превышает предельно допустимый (класс условий труда 3.1). Тяжесть труда заключается в фиксированной рабочей позе стоя более 60 % рабочего времени и длительных переходах более 8 км (класс условий труда 3.1–3.2). Общая оценка трудового процесса характеризуется классом условий труда 3.2–3.3.

В целом по результатам проведенной в 2015 г. на предприятии специальной оценки условий труда (СОУТ) для операторов ДНГ установлено, что, согласно руководству Р 2.2.2006–05<sup>2</sup>, на 100,0 % рабочих мест группы наблюдения условия труда оценены как вредные.

Работники осматривались врачом-кардиологом по стандартному протоколу. Артериальное давление (АД) определялось с применением тонометра Little doctor аускультативным методом с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в положении сидя в покое, для анализа использовали среднюю величину двух измерений. Повышенным АД считали систолическое 140 мм рт. ст. и выше, диастолическое 90 мм рт. ст. и выше. Окружность талии измерялась на уровне пупка, на середине расстояния между верхним краем подвздошной кости и нижним краем реберной дуги. Увеличенной окружностью талии считали 94 см и более. Определялись натощак уровень глюкозы крови (повышенным уровнем считали 6,1 ммоль/л и выше), концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (повышенным уровнем считали 3,0 ммоль/л и выше), концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (пониженным уровнем считали 1,0 ммоль/л и ниже), триглицеридов (повышенным уровнем считали 1,7 ммоль/л и выше) по стандартным биохимическим методикам. При наличии отклонений от нормы любого из

<sup>2</sup> Р 2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 29 июля 2005 г. – М., 2005. – 142 с.

показателей липидограммы у работника диагностировалась дислипидемия.

Критерии диагностики метаболического синдрома:

1. Основной критерий:

– центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

2. Дополнительные критерии:

– АД (артериальное давление)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.);

– повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;

– снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ( $\leq 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин);

– повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности  $\geq 3,0$  ммоль/л;

– гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л);

– нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста толерантности к глюкозе в пределах  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев или любых трех компонентов является основанием для диагностирования у него МС [3, 10].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью специально разработанных ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» программных продуктов. Качественные бинарные признаки оценивались с использованием точного критерия Фишера, расчета относительного риска и доверительного интервала (результаты представлены в виде –  $RR$  (95 %  $CI$ ). Количественные признаки сравнивались по  $t$ -критерию Стьюдента ( $t > 0,2$ ) при критерии статистической значимости 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Для обоснования маркеров ответа проводили моделирование зависимостей вероятности отклонения показателя ответа от производственного стажа. Построение моделей выполняли отдельно для каждого показателя ответа методом нелинейного логистического регрессионного анализа, позволяющего оценить параметры модели, представленной формулой (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}, \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность отклонения лабораторного показателя ответа от физиологической нормы;  $x$  – производственный стаж;  $b_0$ ,  $b_1$  – параметры математической модели, определение которых произведено методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.), Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP)<sup>3</sup>. Программа исследования была одобрена этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 55 от 20.12.2018 г.). Все работники были информированы о цели проведения исследования, получено добровольное информированное согласие.

**Результаты и их обсуждение.** Распространенность компонентов МС у работников групп наблюдения и сравнения представлена в табл. 1. В результате проведенного исследования установлено, что

Таблица 1

Распространенность компонентов МС

Заболевание	Группа наблюдения, <i>n</i> = 292		Группа сравнения, <i>n</i> = 65		<i>RR</i> ( <i>CI</i> 95 %)
	абс.	%	абс.	%	
Заболеваемость в объединенных группах					
Синдром артериальной гипертензии, <i>n</i>	131	44,9	24	36,9	1,22 (0,86–1,71)
Нарушение углеводного обмена (R73.9)	53	18,2	8	12,3	1,45 (0,72–2,89)
Абдоминальное ожирение (E66)	157	53,8	33	50,8	1,06 (0,82–1,38)
Дислипидемия (E78)	174	59,6	38	58,5	1,02 (0,81–1,27)
Заболеваемость в группах со стажем до 10 лет					
Синдром артериальной гипертензии, <i>n</i>	43	31,2	8	28,6	1,09 (0,57–2,06)
Нарушение углеводного обмена (R73.9)	13	9,4	1	3,6	2,64 (0,35–19,35)
Абдоминальное ожирение (E66)	58	42,0	8	28,6	1,47 (0,79–2,73)
Дислипидемия (E78)	71	51,4	11	39,3	1,31 (0,80–2,13)
Заболеваемость в группах со стажем более 10 лет					
Синдром артериальной гипертензии, <i>n</i>	88	57,1	16	43,2	1,32 (0,89–1,96)
Нарушение углеводного обмена (R73.9)	40	25,9	7	18,9	1,37 (0,67–2,82)
Абдоминальное ожирение (E66)	99	64,3	25	67,6	0,95 (0,74–1,23)
Дислипидемия (E78)	103	66,9	27	72,9	0,91 (0,73–1,15)

<sup>3</sup> ГОСТ-Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика (ICH E6 GCP): Национальный стандарт РФ [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200041147> (дата обращения: 13.02.2020).

статистически значимых различий по относительному риску выявления компонентов МС в группах операторов ДНГ и инженерно-технических работников не установлено. В то же время необходимо отметить ряд особенностей представленной заболеваемости. Синдром АГ в группе наблюдения регистрировался у 44,9 % работников, а в группе сравнения – у 36,9 % ( $RR = 1,22$  (95 %  $CI$  0,86–1,71)). С увеличением стажа работы доля лиц с синдромом АГ увеличилась в группе наблюдения с 31,2 до 57,1 %, а в группе сравнения – с 28,6 до 43,2 %. Относительный риск развития синдрома АГ у операторов ДНГ увеличился с  $RR = 1,09$  (95 %  $CI$  0,57–2,06) при стаже работы до 10 лет до  $RR = 1,32$  (95 %  $CI$  0,89–1,96) при стаже более 10 лет.

Абдоминальное ожирение как определяющий компонент метаболического синдрома выявлено у 53,8 % работников группы наблюдения и у 50,8 % в группе сравнения ( $RR = 1,06$  (95 %  $CI$  0,82–1,38)). С увеличением стажа работы доля лиц с АО возросла в группе наблюдения с 42,0 до 64,3 %, а в группе сравнения – с 28,6 до 67,6 %. Относительный риск развития АО для группы операторов ДНГ со стажем до 10 лет составил 1,47 (95 %  $CI$  0,79–2,73), а со стажем более 10 лет –  $RR = 0,95$  (95 %  $CI$  0,74–1,23).

Дислипидемия зарегистрирована у 59,6 % в группе наблюдения и у 58,5 % в группе сравнения ( $RR = 1,02$  (95 %  $CI$  0,81–1,27)). С увеличением стажа доля лиц с дислипидемией возросла в группе наблюдения с 51,4 до 66,9 %, а в группе сравнения – с 39,3 до 72,9 %. Относительный риск развития дислипидемии для группы операторов ДНГ со стажем

до 10 лет составил 1,31 (95 %  $CI$  0,80–2,13), а со стажем более 10 лет – 0,91 (95 %  $CI$  0,73–1,15).

Нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии натощак зарегистрированы у 18,2 % в группе наблюдения и у 12,3 % в группе сравнения ( $RR = 1,45$  (95 %  $CI$  0,72–2,89)). С увеличением стажа доля лиц с гипергликемией натощак увеличилась в группе наблюдения с 9,4 до 25,9 %, а в группе сравнения – с 3,6 до 18,9 %. Относительный риск развития гипергликемии натощак для группы операторов ДНГ со стажем до 10 лет составил 2,64 (95 %  $CI$  0,35–19,35), а со стажем более 10 лет – 1,37 (95 %  $CI$  0,67–2,82).

Следующим этапом работы явилась оценка структуры МС по количеству его компонентов (коморбидности), выявленных у каждого обследованного работника предприятия (табл. 2). Группа операторов ДНГ характеризовалась несколько меньшей долей работников, не имеющих ни одного компонента МС, либо имеющих один компонент ( $RR = 0,76$  (95 %  $CI$  0,46–1,26) и  $RR = 0,89$  (95 %  $CI$  0,58–1,36) соответственно). Однако в группе наблюдения относительный риск выявления 2 или 3 компонентов имел тенденцию к повышению и составил  $RR = 1,46$  (95 %  $CI$  0,82–2,59) и  $RR = 1,11$  (95 %  $CI$  0,67–1,85) соответственно. Относительный риск выявления всех 4 компонентов МС был несколько ниже в группе наблюдения ( $RR = 0,85$  (95 %  $CI$  0,36–2,01)). Полный МС (3 компонента и более) установлен у 31,8 % в группе операторов ДНГ и у 30,8 % администрации предприятия ( $RR = 1,04$  (95 %  $CI$  0,69–1,55)).

Таблица 2

## Коморбидность компонентов метаболического синдрома

Количество компонентов	Группа наблюдения, <i>n</i> = 292		Группа сравнения, <i>n</i> = 65		<i>RR</i> ( <i>CI</i> 95 %)
	абс.	%	абс.	%	
<i>Коморбидность компонентов МС в объединенных группах</i>					
Отсутствуют	51	17,3	15	23,1	0,76 (0,46–1,26)
1 компонент	76	26,0	19	29,2	0,89 (0,58–1,36)
2 компонента	72	24,7	11	16,9	1,46 (0,82–2,59)
3 компонента	70	23,9	14	21,5	1,11 (0,67–1,85)
4 компонента	23	7,9	6	9,2	0,85 (0,36–2,01)
Полный МС	93	31,8	20	30,8	1,04 (0,69–1,55)
<i>Коморбидность компонентов МС в группах со стажем до 10 лет</i>					
Отсутствуют	37	26,8	12	42,8	0,63 (0,38–1,04)
1 компонент	46	33,3	8	28,6	1,17 (0,62–2,19)
2 компонента	29	21,0	3	10,7	1,96 (0,64–5,99)
3 компонента	22	15,9	5	17,8	0,89 (0,37–2,16)
4 компонента	4	2,9	0	0	–
Полный МС	26	18,8	5	17,9	1,06 (0,44–2,51)
<i>Коморбидность компонентов МС в группах со стажем более 10 лет</i>					
Отсутствуют	14	9,1	3	8,1	1,12 (0,34–3,70)
1 компонент	30	19,5	11	29,7	0,66 (0,36–1,18)
2 компонента	43	27,9	8	21,6	1,29 (0,67–2,51)
3 компонента	48	31,2	9	24,3	1,28 (0,69–2,38)
4 компонента	19	12,3	6	16,2	0,76 (0,33–1,77)
Полный МС	67	43,5	15	40,5	1,07 (0,69–1,65)

Таблица 3

Параметры логистической регрессии «Маркер экспозиции (стаж) – показатель ответа (заболевание)»

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	$b_0$	$b_1$	$F$	$R^2$	$p$
<i>Группа наблюдения</i>							
Стаж работы	Артериальная гипертензия	Повышение	-2,5	0,09	1224,3	0,83	0,0001
Стаж работы	Абдоминальное ожирение	Повышение	-1,85	0,05	211,2	0,43	0,0001
Стаж работы	Нарушение углеводного обмена	Повышение	-2,59	0,07	324,7	0,53	0,0001
Стаж работы	Дислипидемия	Повышение	-0,21	0,05	371,0	0,56	0,0001
<i>Группа сравнения</i>							
Стаж работы	Артериальная гипертензия	Повышение	–	–	–	–	–
Стаж работы	Абдоминальное ожирение	Повышение	-1,66	0,06	6,41	0,11	0,02
Стаж работы	Нарушение углеводного обмена	Повышение	-2,48	0,07	32,9	0,49	0,0001
Стаж работы	Дислипидемия	Повышение	-1,02	0,13	58,86	0,52	0,0001

Анализ коморбидности компонентов МС в группах со стажем до 10 лет также показал в группе наблюдения меньший относительный риск отсутствия компонентов МС ( $RR = 0,63$  (95 %  $CI$  0,38–1,04). Однако для наличия одного компонента МС в группе наблюдения относительный риск составил  $RR = 1,17$  (95 %  $CI$  0,62–2,19), а для 2 компонентов –  $RR = 1,96$  (95 %  $CI$  0,64–5,99). Наибольшее число компонентов МС среди работников с малым стажем зарегистрировано только в группе наблюдения в 2,9 % случаев при отсутствии таковых в группе сравнения. В группах со стажем более 10 лет относительный риск отсутствия и наличия одного компонента МС в группе наблюдения составил  $RR = 1,12$  (95 %  $CI$  0,34–3,70) и  $RR = 0,66$  (95 %  $CI$  0,36–1,18) соответственно. В то же время относительный риск наличия в группе наблюдения коморбидности 2 и 3 компонентов МС составил  $RR = 1,29$  (95 %  $CI$  0,67–2,51) и  $RR = 1,28$  (95 %  $CI$  0,69–2,38) соответственно. Коморбидность 4 компонентов МС регистрировалась в группе наблюдения у 12,3 % работников, а в группе сравнения – у 16,2 % ( $RR = 0,76$  (95 %  $CI$  0,33–1,77).

Результаты логистического регрессионного анализа вероятности развития компонентов МС от стажа работы по данной профессии в группах наблюдения и сравнения представлены в табл. 3. Выявлена статистически значимая зависимость производственного стажа у операторов ДНГ и вероятности развития АГ ( $b_0 = -2,5$ ;  $b_1 = 0,09$ ;  $F = 1224,3$ ;  $R^2 = 0,83$ ;  $p = 0,0001$ ) с наличием высокой степени ассоциации заболевания со стажем. Подобная взаимосвязь отсутствует в группе сравнения.

Обусловленность АО производственным стажем была выше в группе наблюдения ( $b_0 = -1,85$ ;  $b_1 = 0,05$ ;  $F = 211,2$ ;  $R^2 = 0,43$ ;  $p = 0,0001$ ), чем в группе сравнения ( $b_0 = -1,66$ ;  $b_1 = 0,06$ ;  $F = 6,41$ ;  $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,02$ ).

В обеих группах статистически значимо повышалась вероятность развития нарушения углеводного обмена, при этом обусловленность производственным стажем была выше в группе операторов ДНГ ( $b_0 = -2,59$ ;  $b_1 = 0,07$ ;  $F = 324,7$ ;  $R^2 = 0,53$ ;  $p = 0,0001$ ), чем в группе сравнения ( $b_0 = -2,48$ ;  $b_1 = 0,07$ ;  $F = 32,9$ ;  $R^2 = 0,49$ ;  $p = 0,0001$ ).

В группе операторов ДНГ также была выявлена более выраженная зависимость вероятности развития дислипидемии при увеличении производственного стажа ( $b_0 = -0,21$ ;  $b_1 = 0,05$ ;  $F = 371,0$ ;  $R^2 = 0,56$ ;  $p = 0,0001$ ), чем в группе сравнения ( $b_0 = -1,02$ ;  $b_1 = 0,13$ ;  $F = 58,8$ ;  $R^2 = 0,52$ ;  $p = 0,0001$ ).

Анамнестические особенности обследованных групп характеризовались тем, что в группе наблюдения курили 42 % работников, а в группе сравнения только 19 % ( $p = 0,0001$ ). Отказавшихся от курения к моменту обследования в группе наблюдения насчитывалось 25,0 %, а в группе сравнения – 24,1 % ( $p = 0,83$ ). Средняя длительность курения (либо текущего, либо в анамнезе) составляла в группе наблюдения 14,8 г. против 12,5 г. в группе сравнения ( $p = 0,15$ ). Группа наблюдения характеризовалась большим объемом ежедневной физической активности (96 % группы наблюдения и 74 % группы сравнения,  $p = 0,0003$ ).

В клинической картине работники группы наблюдения характеризовались статистически значимо более высокими уровнями как систолического ( $131,6 \pm 15,6$  против  $125,2 \pm 11,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ), так и диастолического АД ( $84,0 \pm 11,4$  против  $80,3 \pm 9,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,007$ ). Значения пульсового давления в группе наблюдения также были статистически значимо выше в группе наблюдения, чем в группе сравнения ( $47,82 \pm 1,19$  против  $45,48 \pm 1,86$  мм рт. ст.,  $p = 0,04$ ). Пульсовое артериальное давление более 60 мм рт. ст. как показатель повышенной артериальной жесткости также чаще фиксировалось в группе наблюдения: 16,8 против 7,6 % ( $p = 0,01$ ). Гипотензивные препараты принимали в группе наблюдения 19,1 %, а в группе сравнения 16,9 % работников ( $p = 0,66$ ). При этом работники группы сравнения в процессе лечения достигали целевого артериального давления в 66,7 % случаев, а в группе наблюдения – только в 27,9 % из получавших лечение ( $p = 0,014$ ). Постоянно принимали статины в группе наблюдения 3,5 %, а в группе сравнения – 2,6 % работников ( $p = 0,65$ ).

Метаболический синдром представляет собой комплекс клинических и метаболических нарушений, развивающихся на фоне инсулинорезистентности, ко-

торые являются одними из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

Г.А. Чумакова и соавт. [12] приводят данные о том, что распространенность МС в общей популяции в мире составляет 14–40 %. В американской популяции, по различным данным, МС присутствует у 23–25 % населения, а в России выявляется у 18,6 % мужчин до 40 лет и у 44,4 % – от 40 до 55 лет [2, 12].

По данным исследования О.П. Ротарь и соавт. [13], распространенность МС в четырех городах России (Санкт-Петербург, Оренбург, Калининград, Курск) составила от 48,1 до 53,1 %. Отдельные компоненты МС, согласно данному исследованию, регистрировались в этих городах следующим образом: АО – от 63,0 до 73,4 %, АГ – от 58,1 до 67,3 %, нарушение углеводного обмена – от 23,0 до 49,2 %, дислипидемия – от 23,6 до 58,7 %. Доля обследованных с наличием хотя бы одного критерия МС достигала 86,4–93,7 %. В исследовании Hwee-Soo Jeong [14] проводился анализ распространенности МС у работников, подвергающихся воздействию в процессе работы смазочных жидкостей, металлов, пыли, шума. Авторами диагностирован МС у 19,8 % рабочих. Статистически значимые различия по заболеваемости МС получены для группы, контактирующей со смазочными материалами ( $OR = 1,79$ ; 95 %  $CI$  1,06–3,01). Повышенную распространенность МС в данной группе авторы объясняют потенциальным развитием субклинического системного воспаления при ингаляции химических продуктов [14, 15]. В исследовании Ramin Mehrdad и et al. [16] оценивалась распространенность МС у работников автомобильного завода в Иране. Данное состояние диагностировано у достаточно небольшой доли трудящихся: у 7,3 % офисных работников; у 7,9 % занятых тяжелым физическим трудом и у 7,8 % подвергающихся воздействию химического фактора – без статистически значимых различий между группами. При этом авторы установили снижение содержания в крови липопротеидов высокой плотности у работников, контактирующих с химическими веществами, и повышение диастолического артериального давления у лиц физического труда. При этом авторы отмечают, что распространенность МС в Иране составляет от 10 до 60 % в зависимости от возраста, пола и региона проживания [17]. Данные различия исследователи объясняют эффектом «здорового рабочего», молодым возрастом работников и эффективностью периодических медицинских осмотров.

В исследовании M. Strauß и et al. [18] осуществлялось сравнение работников пожарной охраны в Германии (подвергающихся воздействию физических нагрузок, рабочего стресса) и офисных работников. Распространенность МС среди пожарных составила 14 %, тогда как среди офисных служащих – 33 %. В то же время в США распространенность МС среди данной категории работников составляет до 45 % [19].

Распространенность МС у работников предприятия нефтедобычи в исследовании А.С. Байдиной и соавт. в 2012–2013 г. составила 44 %, при этом АГ регистрировалась у 44,2 %, дислипидемия – у 55,2 %, гипергликемия натощак – у 20,0 %, гиперурикемия – у 42,0 %. Сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE в группе операторов ДНГ составил  $2,4 \pm 0,7$  %, а в группе инженерных работников –  $0,85 \pm 0,30$  % ( $p < 0,001$ ). Авторы делают заключение, что МС у данной категории работников является производственно обусловленным заболеванием ( $EF = 36,75$  % – средняя степень связи нарушения здоровья с работой) [20].

В исследованиях И.И. Логвиненко с соавт. [21, 22] среди 125 мужчин со средним возрастом 35,3 г. у 73,60 % выявлены различные компоненты МС: АО – у 32,8 %, АГ – у 23,2 %, гиперхолестеринемия – у 59,2 %. Сочетание данных признаков установлено в 52,17 % случаев.

В работах Г.Г. Гимрановой [8, 9] продемонстрировано увеличение распространенности АГ у трудящихся нефтедобывающего предприятия с 11,1 % в возрастной группе 20–29 лет до 62,7 % – в группе старше 50 лет (со средним показателем около 41 %). При стаже более 10 лет доля лиц с АГ достигала 50 %, а при стаже более 15 лет – 57 %. Авторами продемонстрирована высокая степень профессиональной обусловленности АГ в группе машинистов ( $RR = 2,8$ ;  $EF = 64,3$  %) и средняя – у бурильщиков ( $RR = 1,6$ ;  $EF = 37,5$  %).

В нашем исследовании МС (3 компонента и более) установлен у 31,8 % в группе операторов ДНГ и у 30,8 % администрации предприятия. При этом наличие хотя бы одного компонента МС зафиксировано у 82,5 % работников группы наблюдения и у 76,9 % работников группы сравнения. Различия по частоте встречаемости МС и его компонентов в приведенных исследованиях обусловлены, вероятно, тем, что изучались разные возрастные, этнические и профессиональные группы. Кроме того, при анализе могли применяться разные диагностические критерии МС. В целом полученные в нашем исследовании данные хорошо согласуются с работами отечественных ученых по распространенности компонентов МС у работников нефтедобывающей отрасли.

#### Выводы:

1. Работники нефтедобывающего предприятия характеризуются высокой распространенностью компонентов метаболического синдрома (артериальной гипертензии, абдоминального обмена, дислипидемии, нарушений углеводного обмена), которая растет с увеличением производственного стажа работы во вредных условиях труда. Среди операторов добычи нефти и газа и административного персонала предприятия около 80 % работников имеют один компонент метаболического синдрома и более, увеличивающих сердечно-сосудистый риск. Метаболический синдром зарегистрирован у 1/3 работников обеих групп.

2. В группе операторов добычи нефти и газа установлена более выраженная причинно-следственная связь производственного стажа и компонентов метаболического синдрома, при этом в отношении артериальной гипертензии она выявлена только в данной группе.

3. Операторы добычи нефти и газа характеризовались большей долей курящих работников, более высокими уровнями систолического, диастолического и пульсового артериального давления. Гипотензивные и гиполипидемические препараты работники обеих групп получали в недостаточном числе случаев, но административный персонал в 2,5 раза чаще достигал целевого артериального давления.

4. Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления лечебно-профилактической работы среди персонала нефтедобывающего предприятия, направленной на коррекцию факторов риска метаболического синдрома с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений в предпенсионном возрасте.

**Финансирование.** Работа выполнена в соответствии с планом основных мероприятий ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» на 2019 г.

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

### Список литературы

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, Н.Е. Гаврилова, Р.А. Еганян, А.М. Калинина, Н.С. Карамнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. – 10-th edition / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby eds. – 2015. – 2240 p.
3. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, С.А. Болдуева, О.Н. Барбараш, Н.П. Гарганеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
4. Особенности производственно обусловленных заболеваний у шахтеров, занятых подземной добычей хромовых руд / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, В.Б. Алексеев, Т.С. Уланова, Е.М. Власова, А.Е. Носов // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 10. – С. 6–12. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-10-6-12
5. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease // Prim Care. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 109–129. DOI: 10.1016/j.pop.2017.10.003
6. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology / D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert, A.B. Buroker, Z.D. Goldberger, E.J. Hahn, C.D. Himmelfarb, A. Khera // Circulation. – 2019. – Vol. 140, № 11. – P. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
7. Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г. Приоритетные направления научных исследований в нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей, нефтехимической промышленности // Медицина труда и экология человека. – 2016. – № 3. – С. 5–10.
8. Заболевания сердечно-сосудистой системы у рабочих основных профессий нефтедобывающей промышленности / Г.Г. Гимранова, А.Б. Бакиров, Э.Р. Уразаева, С.А. Галлямова // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2009. – № 1. – С. 68–72.
9. Факторы и показатели профессионального риска при добыче нефти / Г.Г. Гимранова, А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова, Н.А. Бейгул, Э.Р. Шайхлисламова // Вестник РГМУ. – 2014. – № 1. – С. 72–75.
10. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин, Н.В. Бакулина, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, С.А. Болдуева, Н.П. Гарганеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
11. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова, В.Ю. Зекцер, Н.Н. Виноградова, И.С. Ильгисонис, Г.А. Шакарьянц, М.В. Кожевникова, А.С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757–764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
12. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Грищенко, А.В. Отт // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 63–71.
13. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева, А.М. Ерина, Д.А. Шавшин, Е.В. Могучая, Е.П. Колесова, М.А. Бояринова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 94, № 2. – С. 55–62.
14. Jeong H.S. The relationship between workplace environment and metabolic syndrome // Int. J. Occup. Environ. Med. – 2018. – № 9. – P. 176–183. DOI: 10.15171/ijom.2018.1346
15. Van Greevenbroek M.J., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. Dysfunctional adipose tissue and low-grade inflammation in the management of the metabolic syndrome: current practices and future advances // F1000Res. – 2016. – № 5. – P. 1–10. DOI: 10.12688/f1000research.8971.1
16. Mehrdad R., Pouryaghoub G., Moradi M. Association between Metabolic Syndrome and Job Rank // The international journal of occupational and environmental medicine. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 45–51. DOI: 10.15171/ijom.2018.1197
17. Hajian-Tilaki K. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Iranian adults: A systematic review // Caspian J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 51–61.
18. Occupation and metabolic syndrome: is there correlation? A cross sectional study in different work activity occupations of German firefighters and office workers / M. Strauß, B. Przybylek, M. Horlitz, A. Lucia, F. Sanchis-Gomar, R. Leischik [et al.] // Diabetology & metabolic syndrome. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 57. DOI: 10.1186/s13098-016-0174-0
19. Baur D.M., Christophi C.A., Kales S.N. Metabolic Syndrome Is Inversely Related to Cardiorespiratory Fitness in Male Career Firefighters // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2012. – Vol. 26, № 9. – P. 2331–2337. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31823e9b19



20. Байдина А.С., Носов А.Е., Алексеев В.Б. Факторы риска метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия // Экология человека. – 2013. – № 12. – С. 44–47. DOI: 10.33396/1728-0869-2013-12-44-47

21. Основные компоненты метаболического синдрома и уровень лептина в крови у нефтяников, работающих вахтовым методом в условиях Западной Сибири / И.И. Логвиненко, Я.С. Коледа, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 69–73.

22. Связь уровня резистина в крови с основными компонентами метаболического синдрома у нефтяников в условиях Западной Сибири / И.И. Логвиненко, Я.С. Коледа, Ю.И. Рагино, Е.В. Каштанова // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 31–36.

*Особенности структуры метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия / А.Е. Носов, Е.М. Власова, А.С. Байдина, О.Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 63–71. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.07*

UDC 616.1

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.07.eng

Read  
online



## STRUCTURAL PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME IN WORKERS EMPLOYED AT OIL EXTRACTING ENTERPRISE

**A.E. Nosov, E.M. Vlasova, A.S. Baidina, O.Yu. Ustinova**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

*Our research goal was to establish prevalence and structure of metabolic syndrome in workers employed at an oil-extracting enterprise and peculiarities of a relation between working experience and metabolic syndrome components as well as medical behavior of workers given that there were cardiovascular risk factors.*

*Data and methods. We examined 292 oil and gas extraction operators (test group) who were exposed to adverse industrial factors (chemical factor, noise, labor hardness, and unfavorable microclimate) and 65 office workers employed at the same enterprise (reference group). We determined whether workers had metabolic syndrome components and if yes, which ones (arterial hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia, improper glycemia on an empty stomach); we also examined a relation between working experience and probability of these components being detected in a worker.*

*Results. Arterial hypertension syndrome was registered in 44.9 % oil and gas extraction operators and in 36.9 % office workers ( $RR=1.22$  (95 % CI 0.86–1.71)); abdominal obesity was detected in 53.8% workers in the test group and 50.8 % office workers from the reference group ( $RR=1.06$  (95 % CI 0.82–1.38)); dyslipidemia was registered in 59.6 % and in 58.5 % workers accordingly ( $RR=1.02$  (95 % CI 0.81–1.27)). Carbohydrate metabolism disorders were registered in 18.2% oil and gas extraction operators and in 12.3% office workers ( $RR=1.45$  (95% CI 0.72–2.89)). We detected dependence between probable AH occurrence and working experience in oil and gas extraction operators ( $b_0=-2.5$ ;  $b_1=0.09$ ;  $F=1,224.3$ ;  $R^2=0.83$ ;  $p=0.0001$ ) with a significant relation between the disease and working experience under exposure to adverse industrial factors; whereas there was no such dependence detected for office workers from the reference group. Dependency of abdominal obesity, dyslipidemia, and hyperglycemia on working experience was also more significant among oil and gas extraction operators ( $R^2=0.43-0.56$ ;  $p=0.0001$ ) than among office workers ( $R^2=0.11-0.52$ ;  $p=0.02-0.0001$ ). There was a greater % of smokers among oil and gas extraction operators, they tended to have higher systolic, diastolic, and pulse arterial pressure. Workers didn't receive hypotensive and hypolipidemic medications in sufficient number of cases but office workers managed to achieve normal blood pressure 2.5 times more frequently.*

**Key words:** oil-extracting enterprise, adverse industrial factors, metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, working experience, work-related pathology.

© Nosov A.E., Vlasova E.M., Baidina A.S., Ustinova O.Yu., 2020

**Aleksandr E. Nosov** – Candidate of Medical Sciences, Head of In-patient Clinic (Therapeutic Work-related Pathology Department) (e-mail: nosov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-87-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0539-569X>).

**Elena M. Vlasova** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Work-related Pathology Center (e-mail: vlasovaem@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-85-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3344-3361>).

**Anastasiya S. Baidina** – Candidate of Medical Sciences, cardiologist (Therapeutic Work-related Pathology Department) (e-mail: anastasiya\_baidina@mail.ru; tel.: +7 (342) 236-87-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3131-5868>).

**Ol'ga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for Clinical Work (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

## References

1. Boitsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S. [et al.]. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. 7–122 (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10-th edition. In: R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby eds. 2015, 2240 p.
3. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 5–56 (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
4. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Alekseev V.B., Ulanova T.S., Vlasova E.M., Nosov A.E. Peculiarities of production-related diseases in miners employed at deep mining of chromic ores. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2018, no. 10, pp. 6–12 (in Russian). DOI: 10.31089/1026-9428-2018-10-6-12
5. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. *Prim Care*, 2018, vol. 45, no. 1, pp. 109–129. DOI: 10.1016/j.pop.2017.10.003
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology. *Circulation*, 2019, vol. 140, no. 11, pp. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
7. Bakirov A.B., Gimranova G.G. Priority areas of science in extraction of oil, petroleum refining, petrochemical industry. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2016, no. 3, pp. 5–10 (in Russian).
8. Gimranova G.G., Bakirov A.B., Urazaeva E.R., Gallyamova S.A. Cardio-vascular diseases in workers of oil-extracting basic occupations. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2009, no. 1, pp. 68–72 (in Russian).
9. Gimranova G.G., Bakirov A.B., Karimova L.K., Beigul N.A., Shaikhislamova E.R. Factors and Indicators of Oil Extraction Occupational Risks. *Vestnik RGMU*, 2014, no. 1, pp. 72–75 (in Russian).
10. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P. [et al.]. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 5–66 (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
11. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shkar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 757–764 (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764
12. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Grishchenko O.V., Ott A.V. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2014, vol. 107, no. 3, pp. 63–71 (in Russian).
13. Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., Erina A.M., Shavshin D.A., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Boyarinova M.A. [et al.]. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2012, vol. 94, no. 2, pp. 55–62 (in Russian).
14. Jeong H.S. The relationship between workplace environment and metabolic syndrome. *Int. J. Occup. Environ. Med*, 2018, no. 9, pp. 176–183. DOI: 10.15171/ijoem.2018.1346
15. Van Greevenbroek M.J., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. Dysfunctional adipose tissue and low-grade inflammation in the management of the metabolic syndrome: current practices and future advances. *F1000Res*, 2016, no. 5, pp. 1–10. DOI: 10.12688/f1000research.8971.1
16. Mehrdad R., Pouryaghoub G., Moradi M. Association between Metabolic Syndrome and Job Rank. *The international journal of occupational and environmental medicine*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 45–51. DOI: 10.15171/ijoem.2018.1197
17. Hajian-Tilaki K. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Iranian adults: A systematic review. *Caspian J. Intern. Med*, 2015, vol. 6, no. 2, pp. 51–61.
18. Strauß M., Foshag P., Przybylek B., Horlitz M., Lucia A., Sanchis-Gomar F., Leischik R. [et al.]. Occupation and metabolic syndrome: is there correlation? A cross sectional study in different work activity occupations of German firefighters and office workers. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 57. DOI: 10.1186/s13098-016-0174-0
19. Baur D.M., Christophi C.A., Kales S.N. Metabolic Syndrome Is Inversely Related to Cardiorespiratory Fitness in Male Career Firefighters. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2012, vol. 26, no. 9, pp. 2331–2337. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31823e9b19
20. Baidina A.S., Nosov A.E., Alekseev V.B. Metabolic syndrome risk factors among oil production enterprise employees. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 12, pp. 44–47 (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2013-12-44-47
21. Logvinenko I.I., Koleda Ya.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Interrelation of leptin levels in blood and the main components of metabolic syndrome among oilmen working in the oil industry in Western Siberia. *Ateroskleroz*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 69–73 (in Russian).
22. Logvinenko I.I., Koleda Ya.S., Ragino Yu.I., Kashtanova E.V. Association of blood resistin levels and the main components of metabolic syndrome among oilmen in Western Siberia. *Ateroskleroz*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 31–36 (in Russian).

Nosov A.E., Vlasova E.M., Baidina A.S., Ustinova O.Yu. Structural peculiarities of metabolic syndrome in workers employed at oil extracting enterprise. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 63–71. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.07.eng

Получена: 18.05.2020

Принята: 04.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## КОРПОРАТИВНЫЕ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ РИСКОМ

О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, Е.М. Власова<sup>1</sup>, В.Г. Костарев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

<sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, Россия, 614016, г. Пермь, ул. Куйбышева, 50

*В современных социально-экономических условиях сохранение трудового долголетия является приоритетным направлением деятельности специалистов охраны и медицины труда. Опыт взаимодействия с работодателями, заинтересованными в сохранении высококвалифицированного персонала, показал, что внедрение на предприятии корпоративных профилактических программ позволяет снизить уровень профессионального и производственно обусловленного риска для здоровья работников.*

*Осуществлена оценка эффективности корпоративной профилактической программы с позиции управления профессиональным и производственно обусловленным риском.*

*Обследованы: группа наблюдения – 221 работник химических предприятий Пермского края, мужчины (возраст 55–40 лет, средний стаж 19,2 ± 7,8 г.), группа сравнения – 79 работников заводоуправления тех же предприятий (возраст – 55–39 лет, средний стаж 21,2 ± 7,6 г.). В ходе исследования были проведены: анализ результатов специальной оценки условий труда, медицинской документации, клиническое, лабораторное и инструментальные исследования, математическая обработка полученного материала с построением прогностических эволюционных моделей профессионального риска.*

*Априорный профессиональный риск у работников группы наблюдения соответствовал высокому (непереносимому) и среднему (существенный), группы сравнения – малому и пренебрежимо малому. Оценка степени причинно-следственной связи нарушения здоровья показала высокую производственную обусловленность артериальной гипертензии (EF = 66 %) и болезней органов дыхания (EF = 51 %). По результатам обследования выделены основные патогенетические звенья развития болезней системы кровообращения и органов дыхания – синдромы эндотелиальной дисфункции, субклинического воспаления и оксидативного стресса, с учетом чего разработана корпоративная программа профилактики нарушения здоровья работников.*

*Результаты реализации программы показали, что достоверно снизилось количество работников, у которых на момент профилактического медицинского осмотра зарегистрировано высокое артериальное давление (до реализации программы 38 % работников, после – 11 %,  $p < 0,05$ ), в 1,8 раза – количество работников с ограничениями к выполнению отдельных видов работ по причине выявленных болезней системы кровообращения (до реализации программы 14 работников, после – 8,  $p < 0,05$ ) и практически в три раза – по причине болезней органов дыхания (до реализации программы 32 работника, после – 11,  $p < 0,05$ ); уменьшилась обращаемость работников за медицинской помощью.*

**Ключевые слова:** профессиональный риск, управление риском, корпоративные профилактические программы, профилактика нарушений здоровья, оценка условий труда, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания.

В современных социально-экономических условиях сохранение трудового долголетия является приоритетным направлением деятельности специалистов охраны и медицины труда. Снижение веро-

ятности преждевременной смерти от неинфекционных заболеваний ведет к сохранению трудового потенциала [1]. Гарантии охраны здоровья и создание безопасных условий труда установлены законода-

© Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Власова Е.М., Костарев В.Г., 2020

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, доцент, заведующий кафедрой экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru); тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: [znv@fcrisk.ru](mailto:znv@fcrisk.ru); тел.: 8 (342) 233-11-25; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Власова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, заведующий центром профпатологии (e-mail: [vlasovaem@fcrisk.ru](mailto:vlasovaem@fcrisk.ru); тел.: 8 (342) 236-87-60; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3344-3361>).

**Костарев Виталий Геннадьевич** – кандидат медицинских наук, главный государственный санитарный врач по Пермскому краю, руководитель (e-mail: [urpn@59.rospotrebnadzor.ru](mailto:urpn@59.rospotrebnadzor.ru); тел.: 8 (342) 239-35-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5135-8385>).

тельно<sup>1</sup>, а также могут быть закреплены коллективным договором<sup>2</sup>. Любой труд несет потенциальный риск здоровью [2–4]. Производство химической промышленности характеризуется комплексным негативным воздействием производственных факторов на организм работающих. К ним относятся: производственный шум, производственная вибрация, микроклимат, содержание в воздухе рабочей зоны (ВРЗ) химических веществ, соответствующих профилю производства, промышленной пыли, превышающих предельно допустимые концентрации (ПДК), а также неблагоприятные условия труда (тяжесть, напряженность труда и производственный стресс). Воздействие химических веществ, используемых в технологическом процессе, носит интермиттирующий характер в течение смены [5]. Длительное постоянное сочетанное воздействие химических и физических факторов на фоне неблагоприятных условий труда приводит к снижению функциональных резервов организма, нарушению биохимических процессов (интенсификации неогликогенеза, атерогенеза, свободнорадикального повреждения клеточных мембран) и, как следствие, к возникновению патологических изменений со стороны органов и систем (чаще всего заболеваний сердечно-сосудистой системы) [5, 6]. В зависимости от тропности, механизма действия и интенсивности воздействия производственного фактора регистрируется четкая стадийность развития патологических изменений в организме [3]. Наиболее часто при воздействии химических веществ первично формируются неспецифические изменения в системах кровообращения и дыхания (артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз с поражением периферических и экстракраниальных артерий, а также мультифокальный атеросклероз, нарушение бронхиальной проводимости) [6, 7]. Профессиональный риск в зависимости от условий труда может быть категоризован от пренебрежимо малого до высокого. Воздействие промышленных аэрозолей достоверно повышает риск развития общесоматической патологии органов дыхания. Диагностика субклинических нарушений на этапе периодического медицинского осмотра (ПМО), в том числе у стажированных работников, позволит отсрочить формирование заболевания и сохранить профессиональную трудоспособность [7, 8].

Оценка и управление профессиональными и производственно обусловленными рисками является составной частью системы охраны труда, включающей сохранение жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности (установление связи нарушений здоровья с работой, поиск методик, позволяющих уточнить величину профессионального риска) [9–11].

На практике основным профилактическим мероприятием со стороны работодателя являются ПМО, регламентируемые приказом 302н<sup>3</sup>, которые направлены на выявление клинических форм заболеваний, являющихся медицинскими противопоказаниями к продолжению трудовой деятельности. Сложившийся подход не содержит ни медико-профилактической составляющей, ни элементов управления профессиональным риском.

Опыт взаимодействия с работодателями, заинтересованными в сохранении высококвалифицированного персонала, показал, что внедрение на предприятии корпоративных профилактических программ с учетом уровня риска развития заболеваний позволяет минимизировать риск для здоровья работников и сохранить профессиональную трудоспособность [7].

**Цель исследования** – оценка эффективности корпоративной профилактической программы с позиции управления профессиональным риском.

**Материалы и методы.** Для выполнения работы были сформированы: группа наблюдения – 221 работник химических предприятий Пермского края, мужчины (возраст 55–40 лет, средний стаж  $19,2 \pm 7,8$  г.), группа сравнения – 79 работников заводоуправления тех же предприятий (возраст – 55–39 лет, средний стаж  $21,2 \pm 7,6$  г.). Основные профессии в группе наблюдения: хлораторщик, электролизник расплавленных солей, плавильщик расплавленных металлов, разлищик цветных металлов и сплавов, прокальщик. В группу сравнения вошли специалисты охраны труда и промышленной безопасности, инженеры, работающие без воздействия вредных производственных факторов. Группы сопоставимы по полу, социальному статусу, стажу и возрасту. Для анализа вклада производственных факторов в нарушение состояния с увеличением стажа работники обеих групп были ранжированы на

<sup>1</sup> Конституция Российской Федерации от 12 декабря 1993 г. Принята всенародным голосованием 12.12.1993 (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/) (дата обращения: 20.05.2020).

<sup>2</sup> Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 02.08.2019) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34683/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/) (дата обращения: 20.05.2020).

<sup>3</sup> Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302н (ред. от 18.05.2020) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_120902/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/) (дата обращения: 20.05.2020).

стажевые подгруппы: 0–5 лет; 5,1–10 лет; 10,1–15 лет; 15,1 лет и более.

В ходе исследования проведены: анализ результатов специальной оценки условий труда (СОУТ) рабочих мест обследуемого контингента, медицинской документации, заключительных актов по результатам ПМО; клинический осмотр врачами-специалистами с оценкой состояния системы кровообращения и органов дыхания; лабораторное и инструментальное исследование; математическая обработка полученного материала с построением прогностических эволюционных моделей профессионального риска [12].

Социологическое исследование распространенности непрофессиональных факторов риска, влияющих на развитие болезней системы кровообращения (БСК) и болезней органов дыхания (БОД), осуществлено методом раздаточного анкетирования; способ отбора респондентов – целевой [13].

Для оценки функциональной активности эндотелия сосудов выполнялась проба потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации плечевой артерии с использованием аппарата ультразвукового исследования (УЗИ) Vivid q (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) линейным датчиком 4–13 МГц (D.S. Celermajer).

Оценка морфологической структуры экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) осуществлялось на ультразвуковом сканере Vivid q (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия) линейным датчиком с диапазоном частот 4–13 МГц. Оценивалась толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ).

Кардиоинтервалография с оценкой баланса звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) проводилась по стандартной методике (Р.М. Баевский, 1979; Д. Жемайтис, 1989) в программе «Поли-Спектр-8/ЕХ» («Нейрософт», Россия).

Анализ функции внешнего дыхания выполнен методом спирографии (СПГ) на компьютерном спирографе Schiller SP-10 с применением датчика SP-20 (Schiller AG, Швейцария).

Лабораторные исследования включали тесты, выполненные унифицированными гематологическими, биохимическими и иммуноферментными методами, позволяющими оценить функциональное состояние органов-мишеней. Лабораторная диагностика проведена с использованием автоматических анализаторов (гематологического – А<sup>т</sup>5diff AL,

США, Backman, Франция; биохимического – Konelab 20, ThermoFisher, Финляндия, и иммуноферментного – Infinite F50 Tesa, Австрия).

Оценка риска проводилась в соответствии с Р 2.2.1766-03<sup>4</sup>. Связь нарушения здоровья с условиями труда устанавливалась на основании показателей относительного риска (*RR*), доверительного интервала (*CI*) и этиологической доли ответов, обусловленных воздействием фактора профессионального риска (*EF*), с помощью электронного калькулятора [9].

Статистическую обработку осуществляли с помощью методов вариационной статистики. Проверка статистических гипотез относительно параметров моделей проводилась с использованием критериев Стьюдента и хи-квадрат ( $\chi^2$ ). При нормальном распределении и использовании критерия Стьюдента данные представлены в виде среднего (*S*) и стандартного отклонения (*SD*) и в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) при распределении, отличном от нормального. Уровень значимости –  $p = 0,05$  ( $p < 0,05$ ). Обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ SPSS 16.0, Stata/SE 12.1 for Windows, программного модуля, выполненного в виде макроса MS Excel. Было выполнено ситуационное моделирование [14–16].

Исследование осуществлено в рамках научных мероприятий ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» на 2018 г. в соответствии с нормами, изложенными в Хельсинкской декларации (редакция 2008 г.), и правилами ICHGCP, а также в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Программа исследования утверждена на заседании локального этического комитета (протокол № 33 от 12.02.2018 г.).

**Результаты и их обсуждение.** Условия труда работников основных профессий химических предприятий определяет сочетанное воздействие химического (хлор и его соединения, сера и ее соединения), физического (шум, вибрация, микроклимат) факторов и тяжести труда. Согласно результатам СОУТ на 100 % рабочих мест работников группы наблюдения условия труда оценены как «вредные», у работников группы наблюдения – «допустимые» (табл. 1).

Таблица 1

Ранжирование рабочих мест работников групп наблюдения и сравнения по классу условий труда по результатам специальной оценки условий труда, %

Группа	Удельный вес рабочих мест по классу условий труда				
	1 и 2	3.1.	3.2.	3.3.	3.4.
Наблюдения	0	30	55	15	0
Сравнения	100	0	0	0	0

<sup>4</sup> Руководство по оценке риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. 2.2. Гигиена труда [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901902053> (дата обращения: 20.05.2020).

Таблица 2

Категории профессионального риска работников основных профессий химических производств по контингентам (Р 2.2.1766-03)

Группа наблюдения		Группа сравнения	
Рабочее место	Профессиональный риск	Рабочее место	Профессиональный риск
Хлораторщик	Высокий (непереносимый)	Мастер	Малый (умеренный)
Электролизник расплавленных солей	Средний (существенный)	Старший мастер	Малый (умеренный)
Разливщик цветных металлов и сплавов	Средний (существенный)	Начальник отделения	Пренебрежимо малый
Плавильщик	Средний (существенный)	Заместитель начальника цеха	Пренебрежимо малый
Прокальщик	Средний (существенный)	Начальник цеха	Пренебрежимо малый

Априорный профессиональный риск у работников группы наблюдения соответствовал высокому (непереносимому) и среднему (существенный), группы сравнения – малому и пренебрежимо малому (табл. 2).

Анализ распространенности поведенческих факторов риска показал, что между группами отсутствуют статистически достоверные различия ( $p > 0,05$ ). В частности, доля курящих работников в группах наблюдения и сравнения составила 31 и 27 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Длительность употребления табака достигала в среднем 20 лет в группе наблюдения (среднее количество выкуриваемых сигарет 15 в день); в группе сравнения – 18 лет (13 сигарет в день,  $p > 0,05$ ). Анализ употребления алкогольных напитков также не выявил достоверных различий. Установлено, что основная масса обследованных работников употребляет алкоголь до двух раз в месяц (86 % работников группы наблюдения, 77 % – группы сравнения,  $p > 0,05$ ). На выбор алкоголя влияет уровень образования. Работники с высшим образованием в 62,2 % случаев отдадут предпочтение слабому алкоголю (вино),  $V$  Cramers = 0,464,  $p < 0,05$ . Лица с начальным и средним образованием предпочитают крепленые вина, крепкие напитки,  $V$  Cramers = 0,469,  $p < 0,05$ . Выявлена слабая связь ( $r = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ) между возрастом работника и употреблением пива: работники в возрасте до 30 лет употребляют пиво раз в неделю и чаще в количестве более 1 л (43,7 % в группе наблюдения и 38,2 % в группе сравнения;  $V$  Cramers = 0,469,  $p < 0,05$ ).

Опрос работников группы наблюдения показал либо отсутствие жалоб вследствие «синдрома здорового работника», либо их неспецифичность, что затрудняет раннюю диагностику и прогнозирование дальнейшей трудоспособности. В ходе клинического обследования установлено, что ведущим клиническим синдромом был астеновегетативный (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, лабильность настроения и нарушение сна) различной степени выраженности, выявленный практически у всех обследованных группы наблюдения.

Артериальная гипертензия (АГ) по уровню офисного артериального давления (АД) наблюдалась в 33 % случаев у работников группы наблюдения, в 18 % – группы сравнения ( $\chi^2 = 6,7$ ;  $p = 0,01$ ;

$RR = 1,7$ ; 95 %  $CI = 1,1-3,1$ ;  $EF = 66$  %). Отмечалось увеличение работников с верифицированным диагнозом в зависимости от стажа. У работников группы наблюдения при стаже более 10 лет в 3,5 раза чаще верифицировалась АГ ( $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,03$ ), при стаже более 15 лет – в 2,7 раза ( $\chi^2 = 6,7$ ,  $p = 0,01$ ). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от стажа работы в группах наблюдения и сравнения, %

Группа	Стаж, лет			
	0–5	5,1–10	10,1–15	более 15
Наблюдения	12,7	17,6	30,6	59,6
Сравнения	4,0	5,0	9,0	22,3
$p^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: \* $p$  – достоверность различий между значениями в группах наблюдения и сравнения.

Болезни органов дыхания (БОД) с обструктивными нарушениями на уровне нижних отделов также чаще встречались у работников группы наблюдения: показатель в три раза превышает данные группы сравнения ( $\chi^2 = 17,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $RR = 3,2$ ; 95 %  $CI = 1,7-5,8$ ;  $EF = 51$  %). При стаже 15 лет и более у 19,1 % работников была диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких, а в группе наблюдения только в 5 % случаев ( $p < 0,05$ ). Одной из особенностей формирования патологии органов дыхания у работников химических производств являлся длительный латентный период развития заболевания и сохранение функции внешнего дыхания в пределах условной нормы за счет функциональных резервов.

Согласно литературным данным, профессиональные факторы могут выступать в качестве триггеров, запуская патогенетические механизмы развития и прогрессирования общих заболеваний. Неблагоприятные профессиональные факторы (физические, химические и психофизиологические) приводят к дисбалансу оксидантной и антиоксидантной систем [17–20].

Оценка функциональной активности эндотелия плечевой артерии в пробе эндотелийзависимой вазодилатации показала, что у 85,5 % работников

группы наблюдения отмечалась патологическая реакция, а в группе сравнения подобная реакция была отмечена только у 3,7 % ( $\chi^2 = 168,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $RR = 22,5$ ; 95 %  $CI = 7,4-68,4$ ;  $EF = 85$  %). Прирост диаметра плечевой артерии после реокклюзии у работников группы наблюдения составил  $5,22 \pm 1,34$ , в группе сравнения –  $13,53 \pm 1,08$  ( $p < 0,001$ ), а среднее значение коэффициента чувствительности было в пять раз ниже у работников группы наблюдения, чем в группе сравнения ( $0,053 \pm 0,024$  и  $0,265 \pm 0,058$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты подтверждают положение о связи нарушения функциональной активности эндотелия с экспозицией вредных производственных факторов [21].

Результаты математического моделирования показали, что вероятность развития АГ преимущественно ассоциирована с производственным шумом ( $F = 1621$ ;  $R^2 = 0,95$ ;  $p = 0,001$ ,  $r = 0,3$ ), БОД – с повышением в ВРЗ концентрации хлора и его соединений ( $F = 296$ ;  $R^2 = 0,79$ ;  $p = 0,003$ ,  $r = 0,3$ ); вероятность эндотелиальной дисфункции и с производственным шумом ( $F = 3387$ ;  $R^2 = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,6$ ), и с содержанием в ВРЗ хлора и его соединений ( $F = 54$ ;  $R^2 = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ).

Признаки атеросклероза в виде локального увеличения ТКМ зарегистрированы практически у каждого третьего работника группы наблюдения (29 % у работников группы наблюдения, 15 % – группы сравнения,  $p = 0,05$ ;  $OR = 2,3$ ; 95 %  $CI = 1,2-4,4$ ;  $RR = 1,9$ ; 95 %  $CI = 1,1-3,3$ ). Результаты УЗИ БЦА на экстракраниальном уровне выявили достоверные различия по ТКМ: в группе наблюдения –  $0,99 \pm 0,02$  мм, в группе сравнения –  $0,77 \pm 0,05$  мм,  $p < 0,001$ . При этом темп прироста ТКМ у работников группы наблюдения при стаже более 10 лет составил  $0,016$  мм в год, при норме до  $0,0138$  мм в год.

Анализ данных кардиоинтервалографии показал глубокие нарушения компенсаторных механизмов у 35 % работников группы наблюдения и только у 12 % – группы сравнения, сопровождающиеся патологической стабилизацией модуляции сердечного ритма с переходом на нейрогуморальный уровень регуляции ( $\chi^2 = 15,6$ ;  $p < 0,01$ ;  $RR = 3,9$ , 95 %  $CI = 1,5-2,3$ ;  $EF = 46$  %). В ходе исследования установлено, что в группе наблюдения с возрастом мощность HF (дыхательные волны, отражающие активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга), характеризующих активность парасимпатического звена регуляции, снижалась значительно, чем мощность LF (отражающие активность симпатических центров продолговатого мозга, в том числе кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). Прослеживалась тесная связь между мощностью HF и временными показателями RMSSD (квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами) и pNN50 (количество пар соседних NN-интервалов), что свидетельствует в основном об активности парасимпатической системы. В норме в результате ослаб-

ления активности парасимпатических и повышения симпатических влияний снижение в структуре вариабельности ритма сердца (BPC) начинается после 50 лет. Среднее значение волн HF в покое (HF<sub>1</sub>, %) у работников группы наблюдения находились в пределах физиологических значений, но показатели были достоверно ниже аналогичных группы сравнения ( $33,2 \pm 3,4$  % – в группе наблюдения,  $27,9 \pm 3,1$  % – в группе сравнения,  $p = 0,026$ ), что указывает на большее включение центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов. Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF<sub>1</sub>) у работников группы наблюдения практически в два раза превышал аналогичный показатель у работников группы сравнения ( $1,9 \pm 0,5$  и  $1,0 \pm 0,3$  соответственно,  $p = 0,008$ ). При анализе временных параметров BPC в группе наблюдения отмечалось снижение SDNN<sub>1</sub> ( $50,5 \pm 5,9$  мс – в группе наблюдения,  $64,5 \pm 11,9$  мс – в группе сравнения,  $p = 0,042$ ); RMSSD<sub>1</sub> ( $43,0 \pm 7,7$  мс,  $66,1 \pm 16,7$  мс соответственно,  $p = 0,013$ ), что подтверждает снижение BPC, увеличение тонуса симпатической нервной системы на фоне снижения тонуса парасимпатической системы у работников группы наблюдения по отношению к группе сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Показатели временного и спектрального анализов вариабельности ритма сердца в покое у работников химических производств

Показатель	Норма	Группа		p*
		наблюдения	сравнения	
SDNN <sub>1</sub> , мс	54,5–65,1	$50,5 \pm 5,8$	$64,5 \pm 11,9$	<b>&lt; 0,05</b>
RMSSD <sub>1</sub> , мс	36,3–48,5	$42,9 \pm 7,6$	$66,2 \pm 16,6$	<b>&lt; 0,05</b>
TP <sub>1</sub> , мс <sup>2</sup>	1561–4754	$3021 \pm 673$	$5223 \pm 2212$	<b>&gt; 0,05</b>
VLF <sub>1</sub> , мс <sup>2</sup>	355,8–1175,1	$1138 \pm 222$	$1574 \pm 507$	<b>&gt; 0,05</b>
LF <sub>1</sub> , мс <sup>2</sup>	513,1–1425,5	$1040 \pm 280$	$1438 \pm 697$	<b>&gt; 0,05</b>
HF <sub>1</sub> , мс <sup>2</sup>	461,1–1618,0	$853 \pm 292$	$2213 \pm 1190$	<b>&lt; 0,05</b>
LF/HF <sub>1</sub>	0,5–2,3	$1,9 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	<b>&lt; 0,05</b>
VLF <sub>1</sub> , %	17,51–39,79	$41,4 \pm 4,2$	$37,2 \pm 4,3$	<b>&gt; 0,05</b>
LF <sub>1</sub> , %	24,63–42,72	$33,2 \pm 3,4$	$27,9 \pm 3,1$	<b>&lt; 0,05</b>
HF <sub>1</sub> , %	21,05–50,53	$25,6 \pm 4,1$	$34,9 \pm 5,1$	<b>&lt; 0,05</b>
LF <sub>1</sub> norm, n.u.	41,2–60,0	$57,5 \pm 4,9$	$46,3 \pm 5,4$	<b>&lt; 0,05</b>
HF <sub>1</sub> norm, n.u.	40,0–58,8	$42,4 \pm 4,7$	$53,7 \pm 5,5$	<b>&lt; 0,05</b>

Примечание: \*p – достоверность различий между группами наблюдения и сравнения.

Анализ полученных данных установил зависимость вероятности повышения индекса вагосимпатического равновесия (LF/HF<sub>1</sub>) от увеличения уровня производственного шума ( $F = 1257$ ;  $R^2 = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,6$ ), а также концентрации в ВРЗ хлора ( $F = 61$ ;  $R^2 = 0,3$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,3$ ) и гидрохлорида ( $F = 136$ ;  $R^2 = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,3$ ).

Анализ показателей СПГ не выявил отклонений от условной нормы у работников обеих групп. Однако при анализе показателей СПГ в динамике было уста-

новлено, что у 29 % работников группы наблюдения отмечалось ежегодное снижение объема форсированного выдоха за 1 с на  $39,2 \pm 5,8$  мл в год при допустимом – 30 мл в год; у работников группы сравнения ежегодное снижение объема форсированного выдоха за 1 с в среднем составляло  $31,5 \pm 3,1$  мл в год ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о субклиническом течении БОД.

Анализ результатов лабораторных исследований выявил у работников группы наблюдения ряд отклонений в показателях, отражающих субклинические нарушения в системе кровообращения и дыхания, а именно характеризующих наличие кардиориска ( $RR = 1,8$ ; 95 %  $CI = 1,2-2,8$ ;  $EF = 45$  %), а также признаки вторичного иммунодефицитного состояния и степень выраженности адаптационных реакций [21–23]. У работников группы наблюдения наблюдалось повышение концентрации мочевой кислоты до 378 [313; 420] мкмоль/дм<sup>3</sup> (в группе сравнения – 302 [251; 358] мкмоль/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ). Указанные изменения выявлены уже при стаже работы, начиная с 5,1–10 лет (389 [362; 421] мкмоль/дм<sup>3</sup> в группе наблюдения, 296 [239; 364] мкмоль/дм<sup>3</sup> в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Статистически значимым было повышение атерогенной фракции – липопротеидов низкой плотности – у работников в группе наблюдения: 4,2 [3,7; 5,5] ммоль/дм<sup>3</sup>, (3,2 [2,8; 3,6] ммоль/дм<sup>3</sup> – в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Уровень суперчувствительного С-реактивного белка у работников группы наблюдения (6,7 [6,2; 7,2] мг/дм<sup>3</sup>) достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения – 5,0 [4,5; 5,5] мг/дм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), а концентрация VEGF у работников группы наблюдения достигала 345 [242; 510] пг/дм<sup>3</sup> (в группе сравнения – 179 [90; 299] пг/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе данного показателя в стажевых группах максимальная его концентрация наблюдалась у работников при стаже 15,1 г. и более (471 [332; 695] пг/дм<sup>3</sup> в группе наблюдения и 106 [81; 259] пг/дм<sup>3</sup> в группе сравнения,  $p < 0,001$ ). Уровень гомоцистеина у работников группы наблюдения составил 12,5 [10,0; 14,4] мкмоль/дм<sup>3</sup>, в группе сравнения – 7,8 [4,6; 12,2] мкмоль/дм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), при этом статистически значимые различия были выявлены в группе со стажем 15,1 г. и более – 13,7 [10,8; 14,9] мкмоль/дм<sup>3</sup> у работников группы наблюдения и 8,5 [4,6; 13,6] мкмоль/дм<sup>3</sup> у работников группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание, что у работников группы наблюдения концентрация кортизола крови (287 [191; 487] нмоль/см<sup>3</sup>) превышала аналогичный показатель у работников группы сравнения (204 [178; 352] нмоль/см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ )).

Анализ иммунологического статуса и реактивности показал, что у работников группы наблюдения уровень лейкоцитов в крови достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения ( $6,6 [5,7; 8,5] \cdot 10^9/\text{дм}^3$  и  $5,9 [5,1; 7,2] \cdot 10^9/\text{дм}^3$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Наиболее выраженное межгрупповое различие зафиксировано у работников при стаже 15 лет и более ( $6,7 [5,6; 8,7] \cdot 10^9/\text{дм}^3$  – в группе

наблюдения;  $5,5 [4,7; 7,2] \cdot 10^9/\text{дм}^3$  – в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Нарушение фагоцитарного звена также наблюдалось преимущественно у работников группы наблюдения (абсолютный фагоцитоз в группе наблюдения –  $2,11 [1,54; 2,83] \cdot 10^9/\text{дм}^3$ , в группе сравнения –  $1,77 [1,40; 2,23] \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ,  $p < 0,05$ ), как и нарушение гуморального звена иммунитета (уровень IgA у работников группы наблюдения составил  $2,4 [1,93; 2,83] \text{ г/дм}^3$ , группы сравнения –  $1,79 [1,40; 2,16] \text{ г/дм}^3$ ,  $p < 0,001$ ), а также активация клеточного звена иммунитета (в группе наблюдения концентрация CD16+56+лимфоцитов составила  $0,32 [0,27; 0,60] \cdot 10^9/\text{л}$ , в группе сравнения –  $0,22 [0,21; 0,25] \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ; CD3+CD25+ в группе наблюдения –  $0,35 [0,24; 0,52] \cdot 10^9/\text{л}$ , в группе сравнения –  $0,14 [0,10; 0,16] \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ).

По результатам обследования выделены основные патогенетические звенья развития БСК и БОД – синдромы эндотелиальной дисфункции, субклинического воспаления и антиоксидантного стресса, с учетом чего разработана корпоративная программа профилактики нарушения здоровья работников [7].

Опыт работы с предприятиями показал, что эффективность реализации программы профилактики повышается при взаимодействии со специалистами охраны труда. Гигиенические мероприятия позволяют снизить уровень риска здоровью работника.

В результате построения математических моделей зависимости «экспозиция – стаж – ответ» установлена вероятность развития производственно обусловленных БОД в зависимости от уровня и длительности экспозиции производственных факторов. Уровень риска развития БОД у работников химических производств в существующих условиях труда сформирует 6 дополнительных случаев уже к концу первого года работы, а к 5 годам достигнет 14 случаев в год. В отношении производственно обусловленной АГ уровень риска к концу первого года работы составит 8 дополнительных случаев заболевания, а к 10 годам – 25 дополнительных случаев в год.

Ситуационное моделирование показало, что снижение концентрации хлора в воздухе рабочей зоны до уровня ПДК может способствовать уменьшению индивидуального риска развития БОД у стажированных работников (5 лет и более) на 42 % (с 14 до 6 случаев в год).

Учитывая полученные результаты, разработана корпоративная программа профилактики здоровья с ранжированием работников на группы риска:

– 1-я группа – работники, не предъявляющие жалобы, не имеющие клинических признаков БСК и / или БОД (стадия удовлетворительной адаптации или резистентности);

– 2-я группа – работники, не предъявляющие жалобы, но имеющие функциональные нарушения при отсутствии клинических симптомов (стадия неудовлетворительной адаптации);

– 3-я группа – работники, предъявляющие жалобы и имеющие лабораторные или функциональные признаки БСК и / или БОД (стадия напряжения адаптации);



– 4-я группа – работники с впервые установленными БСК и / или БОД, не имеющие противопоказаний к продолжению профессиональной деятельности (стадия срыва адаптации).

Группы риска были сформированы по результатам ПМО.

Корпоративные программы предполагают взаимодействие службы охраны труда и промышленной безопасности предприятия с медицинскими организациями и центрами профпатологии.

По результатам ПМО работодатель принимает решение о целесообразности разработки и реализации корпоративной профилактической программы и заключает договор с научным учреждением на оценку риска здоровью работников, на разработку и реализацию программы.

*Мероприятия, обеспечивающие сохранение трудовых ресурсов*, обеспечиваемые работодателем: модернизация производства, в том числе создание новых рабочих мест, соответствующих классу условий труда, «допустимые» для предпенсионных работников, имеющих медицинские противопоказания к выполнению работ во вредных условиях труда; информирование работника о профессиональном риске; ограничение влияния вредных факторов на работника (защита временем, дозой, расстоянием); использование современных средств индивидуальной защиты (активных шумопоглощающих наушников, полумасок со сменными фильтрами и т.п.); повышение качества ПМО.

В соответствии с ранжированием на группы риска по результатам предыдущего ПМО ежегодный медицинский осмотр у данного контингента работников проводился по программе углубленного обследования с расширением объема, регламентированного приказом 302н, в зависимости от этого осуществлено повторное ранжирование на группы риска с целью проведения медико-профилактических или медико-реабилитационных мероприятий.

Первичная профилактика болезней системы кровообращения и органов дыхания включала: информирование работника о вероятности развития БСК и БОД, краткое профилактическое консультирование; формирование мотивации на сохранение здоровья: самоконтроль АД, пульса, индекса массы тела, окружность талии и бедер, отказ от курения или исключение пассивного курения, отказ от употребления алкоголя, регулярные и умеренные физические нагрузки, занятия спортом, ежедневные прогулки на свежем воздухе, соблюдение режима дня и ночи (ночной сон не менее 8 ч), сбалансированное и рациональное питание, исключение стрессовых ситуаций.

Медицинские мероприятия включали расширенный объем регламентированных обследований на этапе ПМО для контингентов работников со средним и высоким риском; ежегодное обследование их в центре профпатологии.

Медико-реабилитационные мероприятия для работников 1-й группы риска включали информиро-

вание о профессиональных рисках здоровью; краткое профилактическое консультирование; неспецифическую сезонную иммунопрофилактику и формирование саногенной мотивации.

Для работников 2-й группы риска к общим мероприятиям дополнительно проводилось углубленное профилактическое консультирование; неспецифическая сезонная иммунопрофилактика и противогриппозная вакцинация; физическая профилактика: физиотерапия (аэроионизация), иглорефлексотерапия, массаж волосистой части головы и воротниковой зоны, лечебная физкультура – 10 сеансов, оздоровление в санатории-профилактории по программе профилактики 14 дней.

Программа для работников 3 группы была расширена вакцинацией трудящихся с частыми рецидивами БОД вакциной «Пневмо 23» и медикаментозной профилактикой: антиоксиданты, поливитаминные и полиминеральные комплексы курсами по 14 дней два раза в год. По показаниям – терапия БОД и / или БСК. Физическая профилактика включала лекарственный фонофорез и магнитотерапию – 10 сеансов, массаж грудной клетки и дыхательную гимнастику – 10 сеансов; антиоксидантную терапию, энергосберегающие препараты, бета-каротин с минеральными веществами – курс 30 дней.

Для работников 4-й группы проводилось информирование о профессиональных рисках и о трудовом прогнозе; формирование саногенной мотивации; физическая и медикаментозная профилактика, а также лечение основного заболевания (постоянная гипотензивная терапия и / или бронходилататоры и муколитические препараты и т.п.); оздоровление в санатории-профилактории по программе реабилитации 21 день.

Медико-профилактические и медико-реабилитационные мероприятия включают четыре этапа: *первый этап* – мероприятия по профилактике БОД и БСК у работников 1-й группы риска проводятся в условиях медицинского пункта предприятия; *второй этап* – мероприятия по профилактике БОД и БСК у работников 2-й группы риска, а также часто и длительно болеющих простудными заболеваниями путем организации диспансерного наблюдения в условиях медицинского пункта предприятия совместно с врачом-профпатологом медицинской организации; *третий этап* – регулярное оздоровление работников, имеющих начальные формы общего заболевания БОД и с выявленными предикторами БСК (3-я группа риска) в центре профпатологии с проведением экспертизы профпригодности; *четвертый этап* – медико-реабилитационные мероприятия работникам 4-й группы риска ежегодно в центре профпатологии, экспертиза профпригодности и связи заболевания с профессией.

Медико-профилактические и медико-реабилитационные мероприятия направлены на повышение качества жизни, улучшение переносимости физической нагрузки, сохранение трудоспособности,

устранение или снижение выраженности симптомов БСК и БОД, снижение количества рецидивов БОД или ухудшения БСК, снижение смертности.

Результаты обследования через год после реализации корпоративной программы показали, что при действии профилактической программы снизилась доля производственной обусловленности для болезней системы кровообращения ( $EF = 66\%$  до внедрения программы;  $EF = 47\%$  – после реализации программы) и болезней органов дыхания ( $EF = 51\%$  до внедрения программы;  $EF = 39\%$  – после реализации программы). В группе наблюдения достоверно уменьшилось количество работников, у которых на момент ПМО зарегистрировано высокое АД (до реализации программы  $33\%$  работников, после –  $11\%$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 1,1$ ;  $95\% CI = 1,0–3,3$ ;  $EF = 39\%$ ), в 1,8 раза уменьшилось количество работников с ограничениями к выполнению отдельных видов работ по результатам ПМО по причине БСК (до реализации программы 14 работников, после – 8,  $p < 0,05$ ) и практически в 3 раза – по причине болезней органов дыхания (до реализации программы 32 работника, после – 11,  $p < 0,05$ ); в 2,5 раза снизилась обращаемость работников за медицинской помощью по поводу БСК и болезней органов дыхания, в том числе ОРВИ; отмечено снижение количества нуждающихся в дообследовании (с 35 до 26 %) и представленных на экспертизу профпригодности (с 30 до 14 %); практически в 3 раза снизилась доля работников, имеющих медицинские противопоказания к продолжению трудовой деятельности (по причине АГ – с 33 до 11 %, по болезням органов дыхания – с 14,5 до 5,0 %). Наблюдалась положительная динамика при сравнительном анализе результатов обследования (табл. 5).

Анализ функциональной активности эндотелия плечевой артерии показал, что до реализации программы профилактики минимальный прирост диаметра составил 5 %, максимальный – 32 %, вариационный размах  $R = 27$ ; а после реализации – 10,42 и 28,57 % соответственно,  $R = 18,15\%$  (см. табл. 5).

Результаты по показателям УЗИ БЦА до и после реализации программы профилактики выявили уменьшение ТКМ, что также свидетельствует об улучшении структурного состояния эндотелия сосудов (см. табл. 5).

Оценка эффективности реализации программы профилактики показала, что для атерогенных фракций холестерина (ЛПНП) связь с условиями труда становится недостоверна ( $RR = 1,2$ ;  $95\% CI = 0,9–1,6$ ); а для уровня мочевой кислоты в крови ( $RR = 1,3$ ;  $95\% CI = 1,3–9,6$ ;  $EF = 32,5\%$ ) и функциональной активности эндотелия плечевой артерии ( $RR = 2,1$ ;  $95\% CI = 1,1–6,3$ ;  $EF = 33\%$ ) отмечено снижение этиологической доли и относительного риска, то есть снижается риск развития болезней системы кровообращения и органов дыхания.

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей до и после реализации программы профилактики

Показатель	До реализации программы профилактики	После реализации программы профилактики	$p^*$
<i>Лабораторные показатели</i>			
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/дм <sup>3</sup>	5,5 ± 0,5	4,9 ± 0,2	< 0,05
С-реактивного белка, суперчувствительного, мг/дм <sup>3</sup>	6,7 ± 2,2	4,7 ± 0,5	< 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	390 ± 82,7	267 ± 37,3	< 0,05
Гомоцистеин, мг/дм <sup>3</sup>	15,1 ± 3,2	8,9 ± 2,4	< 0,05
<i>Активность эндотелия плечевой артерии</i>			
Минимальный прирост диаметра плечевой артерии, %	5	10,42	< 0,05
Максимальный прирост диаметра плечевой артерии, %	32	28,57	< 0,05
Вариационный размах (разница максимального и минимального значений прироста диаметра, %)	27	18,15	< 0,05
<i>Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий</i>			
Толщина комплекса интима-медиа	1,2 ± 0,09	0,9 ± 0,07	< 0,05

Примечание: \* $p$  – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

#### Выводы:

1. У работников химических предприятий на фоне реализации профилактической программы установлено снижение производственной обусловленности для болезней системы кровообращения ( $EF = 66\%$  до внедрения программы;  $EF = 47\%$  – после) и органов дыхания ( $EF = 51\%$  до внедрения программы;  $EF = 39\%$  – после).

2. В результате реализации профилактической программы с учетом уровня риска практически в три раза снизилась доля работников, имеющих медицинские противопоказания к продолжению трудовой деятельности (по причине АГ – с 33 до 11 %, по болезням органов дыхания – с 14,5 до 5,0 %).

3. Внедрение на предприятиях корпоративных профилактических программ позволяет снизить риск развития болезней системы кровообращения и органов дыхания и сохранить работнику профессиональную трудоспособность, а работодателю трудовой потенциал предприятия.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 2. – С. 5–12.
2. Основные проблемы совершенствования правовых механизмов сохранения профессионального здоровья работающего населения // В.Л. Ромейко, Е.Л. Потеряева, Г.П. Ивлева, Н.В. Кругликова, Н.Л. Труфанова // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 307, № 10. – С. 46–49.
3. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса / Э.Т. Валеева, А.Б. Бакиров, В.А. Капцов, Л.К. Каримова, З.Ф. Гимаева, Р.Р. Галимова // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 3. – С. 88–97. DOI: 10.21668/health.risk/2016.3.10
4. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья сотрудников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 83–90. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.09
5. Гигиеническая оценка влияния условий труда на здоровье работников комплекса по производству фталевого ангидрида и фумаровой кислоты / В.Б. Алексеев, П.З. Шур, Д.М. Шляпников, В.Г. Костарев // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 54–58.
6. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности / Н.И. Панев, О.Ю. Коротенко, С.Н. Филимонов, Е.А. Семёнова, Р.Н. Панев // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 276–279.
7. Пономарева Т.А., Власова Е.М., Шкляев О.В. Распространенность, этиологические факторы и структура профессиональной бронхиальной астмы в различных отраслях промышленности Республики Башкортостан // Медицина труда и экология человека. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 43–48.
8. Опыт оценки профессионального риска, связанного с воздействием охлаждающего микроклимата, в условиях модернизации металлургического предприятия / Е.Л. Базарова, А.А. Федорук, Н.А. Рослая, И.С. Ошеров, А.Г. Бабенко // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – Т. 318, № 9. – С. 56–61.
9. Денисов Э.И., Степанян И.В., Челищева М.Ю. Статистическая оценка связи нарушений здоровья с работой (СОС) [Электронный ресурс] // Нейрокибернетика. – URL: <http://neurocomp.ru/cgi-bin/opr/sos/start.py> (дата обращения: 06.04.2020).
10. Опыт доказательств связи заболеваний с профессией на основе расчета показателей профессионального риска / И.В. Бойко, О.Н. Андреев, С.В. Гребеньков, Е.С. Шалухо, В.Н. Федоров, Г.П. Орлова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1239–1243.
11. Мещак Н.М., Шахметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 3. – С. 270–274.
12. Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, О.В. Долгих, К.П. Лужецкий // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – Т. 56, № 3. – С. 5–11.
13. Методические подходы к интегральной оценке функционального состояния организма горнорабочих / Т.С. Шушкова, А.В. Тулакин, Б.В. Устюшин, Б.Н. Сучалкин, Н.С. Кутакова, Т.И. Шубенкова // Санитарный врач. – 2013. – № 4. – С. 40–45.
14. Оценка связи разнородных факторов риска и заболеваемости работающего населения регионов России с различным фоном формирования здоровья / Н.А. Лебедева-Несевьера, А.О. Барг, М.Ю. Цинкер, В.Г. Костарев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 91–100. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.10
15. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей. Здоровье населения и среды обитания / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалудинов, М.Ю. Цинкер // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 1. – С. 4–6.
16. Чигвинцев В.М. Анализ математической модели регуляции работы иммунной и нейроэндокринной систем с учетом функциональных нарушений органов // Математическое моделирование в естественных науках. – 2017. – № 1. – С. 128–131.
17. Факторы риска и шансы развития метаболических нарушений у рабочих одного из предприятий ОАО «Ураласбест» / Н.И. Пряничникова, Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Т.Ю. Обухова, И.А. Чиркова // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 6. – С. 22–25.
18. Оценка окислительного стресса как критерия риска развития заболеваний у работающих разного возраста / Л.А. Страхова, Т.В. Блинова, В.В. Трошин, С.А. Колесов, Р.С. Рахманов, И.А. Умнягина // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 2. – С. 61–65.
19. Baradaran A., Nasri H., Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants // Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 358–367.
20. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? [Электронный ресурс] // BioMed research international. – 2014. – P. 598271. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271> (дата обращения: 05.09.2019).
21. Golbidi S., Frisbee J.C., Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2015. – Vol. 308, № 12. – P. 1476–1498. DOI: 10.1152/ajpheart.00859.2014
22. Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Total Stroke by Hypertensive Status Among Men / M.C. Jiménez, K.M. Rexrode, R.J. Glynn, P.M. Ridker, J.M. Gaziano, H.D. Sesso // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. e002073. DOI: 10.1161/JAHA.115.002073
23. Бушуева Т.В., Рослая Н.А., Рослый О.Ф. Сравнительный анализ иммунологического профиля рабочих металлургических предприятий // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 47–50.

*Корпоративные программы профилактики нарушения здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском / О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, Е.М. Власова, В.Г. Костарев // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 72–82. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.08*

UDC 616-02:613.63:669] -084  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.08.eng



## CORPORATE PROGRAMS FOR PREVENTING HEALTH DISORDERS AMONG WORKERS EMPLOYED AT ADVERSE PRODUCTIONS AS A TOOL FOR OCCUPATIONAL RISK MANAGEMENT

O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, E.M. Vlasova<sup>1</sup>, V.G. Kostarev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

<sup>2</sup>Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Service for Surveillance over Consumer Rights protection and Human Well-being, Perm regional office, 50 Kuibysheva Str., Perm, 614016, Russian Federation

*Given the existing social and economic conditions, a true priority in activities performed by specialists in occupational medicine and labor protection is to preserve workers health and to prolong periods of their working capability. Experience in cooperating with employers who were interested in preserving their highly qualified personnel revealed that implementation of corporate prevention programs at an enterprise allowed reducing work-related and occupational health risks for workers.*

*Our research goal was to assess efficiency of a corporate prevention program bearing in mind managing occupational and work-related risks.*

*Data and methods. Our test group included 221 male workers employed at chemical productions in Perm (aged 55–40, average working experience amounted to  $19.2 \pm 7.8$  years): our reference group was made up of 79 office workers employed at the same enterprises (aged 55–39, average working experience amounted to  $21.2 \pm 7.6$ ). The research involved analyzing result of specific assessment of working conditions; medical documentation analysis; clinical, laboratory, and instrumental research; mathematical processing of all obtained data with creating predictive evolution models of occupational risks.*

*Results. A priori occupational risks for workers from the test group were high (intolerable) and average (significant); risks for workers from the reference group were small and negligible. An assessment of a cause-and-affect relation between work and health disorders revealed that AH (EF=66 %) and respiratory organs diseases (EF=51 %) were to a great extent work-related. Basic pathogenetic mechanisms of circulatory system diseases and respiratory organs diseases were determined as per research results; they were syndromes of endothelial dysfunction, sub-clinic inflammation, and oxidative stress; given that, we developed a corporate prevention program aimed at preventing health disorders among workers.*

*Results of the program implementation revealed that there was an authentic decrease in number of workers who had high blood pressure at the moment of a periodical medical examination (38 % prior to the program implementation and 11 % after it had been implemented,  $p < 0.05$ ); there was 1.8 times decrease in number of workers who were not admitted to perform specific work tasks due to detected circulatory system diseases (14 workers prior the program implementation and 8 workers after it had been implemented,  $p < 0.05$ ) and practically 3 times decrease in number of workers who were not admitted due to respiratory organs diseases (32 workers prior the program implementation and 11 workers after it had been implemented,  $p < 0.05$ ); there was also a decrease in number of workers who applied for medical aid.*

**Key words:** occupational risk, risk management, corporate prevention programs, prevention of health disorders, assessment of working conditions, circulatory system diseases, respiratory organs diseases.

### References

1. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2019, no. 2, pp. 5–12 (in Russian).
2. Romeiko V.L., Poteryaeva E.L., Ivleva G.P., Kruglikova N.V., Trufanova N.L. The main problems concerning improvement for legal mechanisms of maintaining professional health of the working population. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 307, no. 10, pp. 46–49 (in Russian).
3. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kapsov V.A., Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R. Occupational risks for health of the workers of the chemical complex. *Health Risk Analysis*. 2016, no. 3, pp. 88–97. DOI: 10.21668/health.risk/2016.3.10.eng

© Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G., 2020

**Olga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Human Ecology and Life Safety Department (e-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**Nina V. Zaitseva** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: [znv@fcrisk.ru](mailto:znv@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Elena M. Vlasova** – Candidate of Medical Sciences, Head of Prevention Center (e-mail: [vlasovaem@fcrisk.ru](mailto:vlasovaem@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 236-87-60; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3344-3361>).

**Vitalii G. Kostarev** – Candidate of Medical Sciences, Chief State Sanitary inspector in Perm region, Head of Rospotrebnadzor office in Perm region (e-mail: [urpn@59.rospotrebnadzor.ru](mailto:urpn@59.rospotrebnadzor.ru); tel.: +7 (342) 239-35-63).

4. Titova E.Ya., Golub' S.A. Contemporary problems of health protection for workers employed at a large industrial enterprise and working under occupational hazards. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 4, pp. 83–90. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.09.eng
5. Alekseev V.B., Shur P.Z., Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G. Hygienic evaluation of the impact of working conditions on the health of workers of the complex for production of phthalic anhydride and fumaric acid. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 1, pp. 54–58 (in Russian).
6. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Prevalence of cardiovascular pathology in workers of the aluminum industry *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 3, pp. 276–279 (in Russian).
7. Ponomareva T.A., Vlasova E.M., Shklyayev O.V. Prevalence, etiological factors and structure of occupational bronchial asthma in diverse industrial sectors of the republic of Bashkortostan. *Medsitsina truda i ekologiya cheloveka*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 43–48 (in Russian).
8. Bazarova E.L., Fedoruk A.A., Roslaya N.A., Osheroev I.S., Babenko A.G. Experience of workplace hazard assessment connected with effect of the cooling microclimate in the conditions of modernization of the enterprise. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2019, vol. 318, no. 9, pp. 56–61 (in Russian).
9. Denisov E.I., Stepanyan I.V., Chelishcheva M.Yu. Statisticheskaya otsenka svyazi narushenii zdorov'ya s rabotoi (SOS) [Statistic assessment of a relation between health disorders and work (SAR)]. *Neirokibernetika*. Available at: <http://neurocomp.ru/cgi-bin/opr/sos/start.py> (06.04.2020) (in Russian).
10. Boiko I.V., Andreenko O.N., Greben'kov S.V., Shalukho E.S., Fedorov V.N., Orlova G.P. The experience of joint work of the clinic of occupational pathology (center of occupational pathology) and the department of the scientific support of sanitary and epidemiological surveillance and expertise to establish the connection of diseases with the occupation. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 12, pp. 1239–1243 (in Russian).
11. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P. The improvement of methodical approaches to the health risk assessment in workers exposed to the chemical factor. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 3, pp. 270–274 (in Russian).
12. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Chigvintsev V.M., Dolgikh O.V., Luzhetskiy K.P. Methodical approaches to calculating the probability of negative responses for personal human health risk assessment. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2015, vol. 56, no. 3, pp. 5–11 (in Russian).
13. Shushkova T.S., Tulakin A.V., Ustyushin B.V., Suchalkin B.N., Kutakova N.S., Shubenkova T.I. Metodicheskie podkhody k integral'noi otsenke funktsional'nogo sostoyaniya organizma gornorabochikh [Methodical approaches to integral assessment of miners' functional state]. *Sanitarnyi vrach*, 2013, no. 4, pp. 40–45 (in Russian).
14. Lebedeva-Neseyeva N.A., Barg A.O., Tsinker M.Yu., Kostarev V.G. Assessment of correlation between heterogeneous risk factors and morbidity among working population in Russian regions with different background of health formation. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 91–100. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.10.eng
15. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu. Methodical approaches for health population risk estimation based evolution models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, no. 1, pp. 4–6 (in Russian).
16. Chigvintsev V.M. Analiz matematicheskoi modeli regulyatsii raboty immunnogo i neuroendokrinnoy sistem s uchedom funktsional'nykh narushenii organov [Analysis of a mathematical model that describes immune and endocrine systems regulation taking into account functional disorders in organs]. *Matematicheskoe modelirovaniye v estestvennykh naukakh*, 2017, no. 1, pp. 128–131 (in Russian).
17. Pryanichnikova N.I., Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Obukhova T.Yu., Chirkova I.A. Risk factors and metabolic disorders possibility in workers at an enterprise included into «Uralasbest» public corporation. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2014, no. 6, pp. 22–25 (in Russian).
18. Strakhova L.A., Blinova T.V., Troshin V.V., Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Umnyagina I.A. The evaluation of oxidative stress as a criterion of the risk of disease development in working people of various ages. *Medsitsina truda i ekologiya cheloveka*, 2018, no. 2, pp. 61–65 (in Russian).
19. Baradaran A., Nasri H., Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 358–367.
20. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? *BioMed research international*, 2014, 598271 p. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271> (05.09.2019).
21. Golbidi S., Frisbee J.C., Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2015, vol. 308, no. 12, pp. 1476–1498. DOI: 10.1152/ajpheart.00859.2014
22. Jiménez M.C., Rexrode K.M., Glynn R.J., Ridker P.M., Gaziano J.M., Sesso H.D. Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Total Stroke by Hypertensive Status Among Men. *Journal of the American Heart Association*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. e002073. DOI: 10.1161/JAHA.115.002073
23. Bushueva T.V., Roslaya N.A., Roslyi O.F. Comparative analysis of the immune profile of metallurgical workers exposed to different chemical factors of production environment. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 47–50 (in Russian).

Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G. Corporate programs for preventing health disorders among workers employed at adverse productions as a tool for occupational risk management. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 72–82. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.08.eng

Получена: 23.04.2020

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ВСПЫШКИ COVID-19 ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ КОМПАРТМЕНТ-МОДЕЛИРОВАНИЯ

**В.Ф. Обеснюк**

Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Россия,  
456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

*Осуществлена оценка необходимого объема и качества дескриптивно-статистического описания эпидемической вспышки коронавируса. На примере развития инфекционной вспышки COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) показано, что существующая система дескриптивных эпидемиологических понятий, построенная на использовании показателей летальности, смертности и базового репродуктивного числа, может оказаться недостаточной для полноценного описания эпидемии и прогнозирования ее последствий. Указанная провинция выбрана в качестве объекта анализа в период начала развития вспышки, в течение которого мероприятия эпидемиологических исследований и принудительного ограничения контактов в популяции еще не дали ожидаемого результата.*

*Выявлено, что более высокое качество статистического описания инфекционных процессов в популяции может быть достигнуто уже в рамках сравнительно простой известной компартмент-модели, отклонение реальных эпидемиологических наблюдений от которой допустимо интерпретировать как сугубо стохастическое. Для улучшения предсказательных возможностей необходимо отказаться от использования традиционного эпидемиологического подхода, в котором смешивается действие двух совершенно различных биологических причин в одном или двух комбинированных показателях. Следует отдельно описывать процесс распространения эпидемии и ретроспективную связь риска смерти от распределения факторов риска в инфицированной части популяции за период эпидемии.*

*Неудовлетворительное понимание механизма развития инфекции в популяции и отсутствие контроля за динамикой могут препятствовать усилиям по ее сдерживанию. Модель эпидемического процесса может быть использована для целей развития индивидуального медицинского страхования и прогнозирования загруженности инфекционных госпиталей и обсерваторов.*

**Ключевые слова:** модель, SIR, SEIR, показатель, летальность, смертность, репродуктивное число, скрытые переменные, доверительный интервал.

Анализируется поиск правильного статистического описания инфекционных вспышек в интересах развития медицинского страхования [1], однако это было бы невозможно сделать без учета ряда конкретных деталей эпидемического процесса, которые мы рассмотрим на примере недавних событий.

Несмотря на ясные и недвусмысленные предупреждения [2, 3], масштабная эпидемия COVID-19 в Китае, вызванная коронавирусом 2019-nCoV (тип SARS-CoV-2), застала врасплох местные органы здравоохранения. Первые сообщения о заболевших и умерших в декабре 2019 г. не вызвали особой настороженности, так как все отмеченные случаи воспринимались в контексте сезонного роста показателей эндемических острых респираторных заболеваний. Только к середине января 2020 г. стало понятно, что более четырех десятков выявленных случаев тяжелой пневмонии неизвестной этиологии

не поддавались традиционному лечению, потому что больные незадолго до этого оказались носителями новой формы коронавируса.

Как полагают, вспышка новой коронавирусной инфекции началась в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) после обнаружения нескольких случаев острого респираторного синдрома, напоминающих по течению атипичную пневмонию (SARS) 2002–2003 гг. Однако в январе было установлено, что возбудитель – новый коронавирус, геном которого только примерно на 70 % был аналогичен SARS. Это позволило предположить наличие совершенно новых особенностей протекания эпидемии, и они не замедлили себя проявить.

Первые же исследования по схеме «случай – контроль» [4] позволили установить, что новый вирус отличается высокой степенью заразности и передается преимущественно воздушно-капельным путем.

© Обеснюк В.Ф., 2020

**Обеснюк Валерий Фёдорович** – кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник (e-mail: v-f-o@subi.su; тел.: 8 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

Начало заражения протекает со слабовыраженной симптоматикой и нечетко определенным инкубационным периодом от 2 до 20 дней. Наличие вируса в биологических жидкостях можно определить по результатам обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакции реального времени (ПЦР-теста), проводимой, как правило, уже после проявления типичных симптомов заболевания. Стандартно пробы отбираются из носоглотки, однако тест не гарантирует безошибочной работы. В сообщении [5] указывалось, что при проверке характеристик теста на группе носителей SARS-CoV-2 ложноотрицательные результаты наблюдались в 28–37 % случаев. Меньшую долю ложноотрицательных случаев (< 7 %) продемонстрировал анализ проб бронхоальвеолярной жидкости. В бессимптомный период обнаружить носителей вируса обычно не удавалось, однако зарегистрировано четыре подтвержденных случая передачи COVID-19 на территории Германии в результате контакта в период деловых переговоров с представителем китайского бизнеса, не имевшим симптомов заболевания [6]. Сообщения китайских врачей также подтверждают возможность такого способа заражения [7].

Установлено, что риску инфицирования наиболее подвержены лица с ослабленным иммунитетом или хроническими заболеваниями, несмотря на то, что шансы заражения новым вирусом имеют все, независимо от возраста. Большинство лиц с клиническими признаками имело возраст от 28 до 89 лет. Дети и молодежь в возрасте до 20 лет среди лиц с доказанной инфекцией почти отсутствовали. По данным на 28 января Всемирная организация здравоохранения отмечала, что примерно 80 % инфицированных переносит COVID-19 в легкой форме; 14 % – в тяжелой (пневмония с двусторонним диффузным поражением альвеол, образованием гиалиновых мембран, отеком легких и лейкопенией); 5 % – в критической (отказ дыхательных путей, отказ органов, септический шок). В качестве доказанных факторов риска отмечены: возраст старше 65 лет (относительный риск ОР = 2,15; 95%-ный ДИ: 1,11–4,14;  $p = 0,023$ ); тяжесть протекания заболевания (ОР = 11,12; 95%-ный ДИ: 4,63–26,68;  $p < 0,001$ ); скачок уровня нейтрофилов в начале болезни; диффузные затемнения на рентгенограмме грудной клетки при поступлении (ОР = 3,30; 95%-ный ДИ: 1,42–7,60;  $p = 0,005$ ) [4]. Фактически тот же набор факторов риска смерти был подтвержден позже в когортном исследовании [8]. При этом высокая температура ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) ассоциировалась с более высокой вероятностью развития острого респираторного синдрома (ОР = 1,77; 95%-ный ДИ: 1,11–2,84) и более низкой вероятностью смерти (ОР = 0,41; 95%-ный ДИ: 0,21–0,82). Как сообщил руководитель лечебных учреждений Чжан Динъюй агентству «Синьхуа» [9], в крови людей в городе Ухань, справившихся с заболеванием, были обнаружены антитела, которые подавляют развитие инфекции, предотвращают осложнения и даже способствуют

излечиванию тяжелых пациентов при переливании им плазмы переболевших. Другими противовирусными средствами, применяющимися в тяжелых случаях, являлись калетра (комбинация двух препаратов от ВИЧ-инфекции – лопинавира и ритонавира) и ремдесивир. Первый блокирует действие ферментов-протеаз, необходимых вирусам для заражения клеток, второй – блокирует работу геномного «корректора» ошибок вируса SARS-CoV-2. Для лечения часто применялся осельтамивир-124, а также антибактериальная терапия. Среди пациентов с острым респираторным синдромом применялось лечение метилпреднизолоном. Оно снижало риск летального исхода (ОР = 0,38; 95%-ный ДИ: 0,20–0,72) [8]. Применение указанных методов лечения не гарантировало стопроцентного выздоровления. Однако, невзирая на возможные ошибки методики ПЦР-тестов [10], достоверность наблюдения эпидемической вспышки не подлежит сомнению. Зараженными оказались также более тысячи медицинских работников, а несколько десятков из них умерло.

В связи с появлением нового заболевания возникает естественная задача оценки и контроля масштаба эпидемии или возможных последствий от ее повторения на основе имеющейся информации о характере заражения и передачи инфекции. Понимание механизма развития может также оказаться полезным для прогнозирования с учетом мер социальной и фармацевтической профилактики.

**Цель исследования** состояла в попытке оценки необходимого объема и качества дескриптивно-статистического описания эпидемической вспышки коронавируса. Сложившаяся до настоящего времени методология, основанная на использовании системы из двух-трех статистических показателей, в этой области знания представляется весьма примитивной в силу прямого заимствования средств описания из неинфекционной эпидемиологии. Прежде всего это касается понятий смертности и летальности. Смысловой путаницы этих русскоязычных терминов в период вспышки инфекции не избежали даже профессиональные работники Санэпиднадзора. Оба показателя применяются в одной из двух дихотомических схем: либо «больные – умершие», либо «инфицированные – умершие». Казалось бы, ни один из показателей даже не претендует на сколько-нибудь всесторонний анализ эпидемического процесса в целом, однако об их ограниченных возможностях вспоминают лишь при возникновении очередной эпидемии, не говоря уже о полном отсутствии у эпидемиологов-инфекционистов специальных показателей, характеризующих вероятность наступления неблагоприятного события при сочетании определенных условий. Более того, практика наблюдения, как на примере эпидемической вспышки в провинции Хубэй, так и на примере разворачивающейся пандемии в других странах, демонстрирует, что смертность и летальность вовсе не являются константными характеристиками определенного инфекционного заболевания,

а сами представляют собой изменчивый процесс, подверженный влиянию многих факторов.

Для достижения поставленной цели ставилась задача изучения иной технологии оценки развития эпидемического процесса на базе компартмент-моделирования, которая включала бы наглядность традиционного эпидемиологического постфактум-описания наряду с какими-либо причинно-следственными и предсказательными возможностями. За основу были приняты модели SIR (susceptible – infected – removed) [11] и SEIR (susceptible – exposed – infected – removed) [12], которые известны уже почти сто лет, однако их применение в практике работы эпидемиологов либо до сих пор стоит под вопросом, либо заканчивается отдельными спорадическими попытками<sup>1</sup>. В основном это направление исследований сегодня характеризуется скорее как «математическая эпидемиология» [13], что большинством практикующих эпидемиологов воспринимается как оксюморон. Между тем эпидемическая вспышка коронавируса в провинции Хубэй представляется уникальной в плане практической проверки эпидемиологических моделей в силу беспрецедентных мер китайских властей и народа по ограничению распространения инфекции как в эпицентре заражения – городе Ухань, так и во всем Китае. Это обстоятельство существенно локализовало вспышку и позволило оперировать понятием «компартмент». Непосредственно с компартмент-моделированием оказался связан и общественный мониторинг эпидемии [14, 15].

**Материалы и методы.** Статистический прогноз динамики возможен только на основе обобщения известных аналогов, наблюдений самой эпидемической вспышки и оценки ее количественных показателей. Прежде всего, это касается понятий смертности и летальности. Эпидемиологический словарь Дж. Ласта<sup>2</sup> определяет первый показатель как «... долю представителей группы, умерших за определенный период ...» (cumulative death rate). Второй – как отношение прироста числа «... случаев определенного заболевания, закончившихся летальным исходом за определенный период ... к числу диагностированных случаев болезни [за тот же период]» (case fatality rate). Из определений ясно, что в первом случае мы имеем дело с вероятностным когортным показателем для узко-специфических подгрупп населения (субкогорт); во втором – с отношением (ratio!) двух скоростей, то есть популяционным показателем, не связанным с вероятностной природой заболевания. Показатели характеризуют не только свойства вирусной активности, но и качество лечения, что затрудняет собственно прогнозирование динамики, когда методы лечения но-

вого заболевания еще не разработаны. Более того, и смертность, и летальность сами являются процессами. Это очевидным образом подтвердилось на примере китайского коронавируса. Отсюда ясно, что на их основе надежное предсказание последствий эпидемической вспышки невозможно.

Специфичность и ограниченность описания через названные показатели была осознана давно. Однако наблюдения демонстрируют, что переход к более детализированным схемам с числом состояний более двух, например, на базе известной нелинейной вероятностной модели SIR [11] – тоже не лишен недостатков, так как в рамках этой концепции зачастую получаются завышенные ожидания ущерба населению. Причина кроется в нечеткой определенности компартмента «восприимчивых» (susceptible) к инфекции на стадии первоначально почти экспоненциального роста числа инфицированных. Если последнее заметно превышает единичные случаи, то динамика должна неплохо описываться основным нелинейным дифференциальным уравнением модели SIR (1):

$$\frac{dI}{dt} = \alpha \cdot S \cdot I - \eta \cdot I, \quad (1)$$

где  $S, I$  – численности восприимчивых и инфицированных;  $t$  – календарное время;  $\alpha, \eta$  – вероятностные параметры процесса.

Нетрудно видеть, что в начале эпидемической вспышки, когда  $S(t) \approx N$ , где  $N$  – потенциальная численность всех участников эпидемического процесса, уравнение (1) действительно приводит к экспоненциальному росту для  $I$  по закону  $I(t) \sim \exp[(\alpha \cdot N - \eta)t]$  вместе с типичным периодом удвоения эффекта (doubling time)  $DT \approx \ln(2)/(\alpha \cdot N - \eta)$ , который можно было бы наблюдать эмпирически. Существование указанной фазы роста аналогично гипотезе об увеличении численности инфицированных по закону геометрической прогрессии. Однако определить одновременно и независимо скрытые параметры  $\alpha$  и  $N$  прямо из наблюдений единственной экспоненты начального этапа эпидемии невозможно, как и предсказать заранее величину  $N$ , поскольку последняя связана не столько со свойствами вирусной инфекции, сколько с социальными и нефармацевтическими мерами по созданию барьеров для распространения инфекции. По этой причине для оценки начальной фазы применяется раздельное наблюдение за скоростью появления новых случаев инфицирования и новых случаев выбытия вследствие смерти или выздоровления участников эпидемического процесса. Отношение таких скоростей  $R_0 = \alpha \cdot S/\eta \approx \alpha \cdot N/\eta$

<sup>1</sup> Способ анализа и прогноза эпидемической ситуации, вызываемой социально значимыми воздушно-капельными инфекциями: пат. RU-2572227-C2 Рос. Федерация / Н.А. Контаров, Ю.Б. Гришунина, С.А. Гришунина, Г.В. Архарова. № G01N33/50; заявл. 31.03.14; опубл. 27.12.15. Бюл. № 36. – 7 с.

<sup>2</sup> Эпидемиологический словарь. – 4-е изд. / под ред. Дж. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. – М.: ОИЗ, 2009. – 316 с.



в рамках этого подхода является почти постоянной величиной. Она носит название базового репродуктивного числа инфекции. Согласно справке, его можно рассматривать как ожидаемое число случаев заражения, непосредственно вызванных одним носителем инфекции в популяции, где все индивиды обладают восприимчивостью (при условии отсутствия какого-либо преднамеренного вмешательства в передачу болезни), в период экспоненциальной фазы роста [16]. По определению  $R_0$  не может быть изменен с помощью кампаний вакцинации, не является биологической константой для патогена, на него влияют различные факторы среды, а величина показателя может зависеть от используемой математической модели [16].

Пара оценок  $R_0$  или  $DT$  уже позволяет делать некоторые прогнозы, однако обзор практики подобного моделирования [17] показывает, что предсказываемые итоги вспышки коронавируса в провинции Хубэй должны были быть существенно более разрушительными, чем на самом деле [14, 15]. Действительно, модель SIR при значениях  $R_0 \approx 3-5$  приводит к ожиданию всего лишь  $\approx \exp(-R_0) < 2\%$  не затронутых инфекцией в эпицентре заражения, а для блокады эпидемической вспышки потребовалось бы предотвращение заражения для  $(1 - 1/R_0) > 75\%$  населения. При численности населения города Ухань 12 млн человек предел роста эпидемии должен был бы наблюдаться на уровне нескольких миллионов инфицированных, в то время как реально по всему Китаю к середине марта 2020 г. их количество не превосходило 200 тысяч человек. Важно отметить, что имеющаяся статистика наблюдений [14, 15] позволяет распространить компартмент-модель SIR не только на начальную фазу роста эпидемии, но и на ее середину, когда численность восприимчивых уже существенно отличается от  $N$ . Однако оказалось, что отклонение реальных наблюдений от предсказаний модели со статистической точки зрения не удается интерпретировать как случайное. Это обстоятельство прямо указывает на неадекватность трехкамерной модели SIR наряду с системой из показателей летальности и смертности.

В основу метода исследования, примененного в данной статье, была положена модифицированная версия другой известной модели – SEIR [12]. Она не только позволила интегрировать понятия смертности, летальности и аналога базового репродуктивного числа, но и обеспечила статистически значимое согласие наблюдений с результатами моделирования. Наблюдаемые на практике отклонения [14, 15] динамики численности инфицированных и выбывших от строго экспоненциальных законов позволили также получить разумные оценки общего числа участников инфекционного процесса. По нашему мнению, статистическое расхождение между известными эпидемиологическими моделями и реальностью прежде всего связано с неучтенной повышенной заразностью COVID-19 и с неопределенностью толкования понятия инкубационного периода. Имеющийся факт [6], источником которого является стра-

на с достаточно высоким уровнем состояния медицинской помощи и диагностики, свидетельствует о том, что носители вируса способны заражать других людей в бессимптомный период. Одновременно в этой же группе велика доля лиц, бессимптомно преодолевающих заболевание (persistent) и не попадающих в официальную статистику. Модифицированный нами вариант марковской структурной схемы модели приведен на рис. 1.

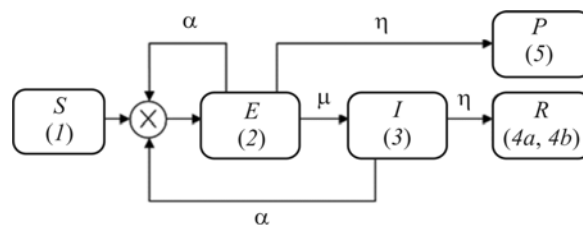


Рис. 1. Марковская схема состояний участников эпидемического процесса: 1 – восприимчивые; 2 – экспонированные; 3 – подтвержденная инфекция; 4a – выздоровевшие; 4b – умершие; 5 – устойчивые

Главное ее отличие от исходной SEIR-модели заключалось в том, что модифицированная модель допускала возможность заражения как от лиц с доказанной инфекцией, так и от бессимптомных носителей. Естественной смертностью от прочих причин и миграцией пренебрегали в силу кратковременности эпидемической вспышки и жестких ограничений на передвижение в пределах провинции (один очаг заражения – один эпидемический процесс). Пренебрегали также вероятностью повторного заражения в период вспышки. Из схемы ясно, что для полноценного описания динамики необходимо не менее пяти показателей (три параметра интенсивности переходов из состояния + два начальных условия для состояний «E» и «S»). Однако следует отметить, что статистика состояний «S», «E» и «P», к сожалению, практически недоступна при современных возможностях мониторинга эпидпроцесса. Не следует, однако, рассматривать данное моделирование как способ предсказания, поскольку в модели SEIR отсутствует априорный и прямой учет структуры социальных связей между индивидуумами, а вместе с ней и общее количество участников эпидемического процесса. Эта величина также оценивалась по эмпирическим данным как фактический параметр модели.

Чтобы получить количественное описание численно решалась система из трех основных дифференциальных уравнений (2)–(4):

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha \cdot (S + E) \cdot I, \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \alpha \cdot (S + E) \cdot I - \mu \cdot E - \eta \cdot E, \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \mu \cdot E - \eta \cdot I, \quad (4)$$

которая дополнялась еще тремя уравнениями, позволяющими по рассчитанным непрерывным скоростям процессов найти кумулятивные значения для вновь инфицированных  $C(t)$ , устойчивых  $P(t)$  и выбывших  $R(t)$ . По двум наблюдаемым на практике дискретно-значным кумулятивным процессам  $C_k$  и  $R_k$  производилась подгонка модели в соответствии с пятипараметрическим функционалом (5)

$$\Omega(\alpha, \mu, \eta, S_0, E_0) = \sum_{k=1}^{k_{\max}-1} \left[ \frac{(\ln(C_k) - \ln(C(t_k)))^2}{\sigma_C^2} + \frac{(\ln(R_k) - \ln(R(t_k)))^2}{\sigma_R^2} \right], \quad (5)$$

где  $\sigma_C$  и  $\sigma_R$  – параметры логнормального рассеяния наблюдений;  $C_k$  и  $R_k$  – эмпирически определенные по их стохастическим отклонениям от временного тренда в полул로그арифмических координатах.

Минимизация функционала (5) позволяет найти параметры интенсивности переходов  $\alpha, \mu, \eta$  вместе с начальными условиями  $S_0, E_0$ . Параметр  $\eta$  отвечал за интенсивность выбытия индивидуумов из компартментов «E» и «I». Он принят одинаковым в обоих случаях, поскольку не было оснований допускать обратное. То же относится и к параметру  $\alpha$ , являющемуся вкладом в интенсивность каждого нового инфицирования от отдельных представителей либо компартмента «E», либо компартмента «I». Начальные условия для мгновенных значений переменных  $I, R, P, C$  заимствованы из эмпирических наблюдений по состоянию на 15 января 2020 г.

Применение функционала (5) можно приближенно интерпретировать как байесовский метод оценки параметров модели в рамках предположения о логнормальном распределении кумулятивных величин  $C_k$  и  $R_k$  при условии выбора равномерного приора в наиболее значимой для практики части пространства логарифмических значений параметров. Операции логарифмирования применялись в силу необходимости работы с принципиально неотрицательными величинами, а также в целях аппроксимации. Такая интерпретация позволяет не только найти наилучшие значения параметров модели, но и оценить доверительные интервалы, несмотря на очевидную неполноту описания наблюдений. Она также позволяет оценить качество достигнутой аппроксимации по регистрации неизбежного минимального отклонения функционала  $\Omega$  от идеального нулевого значения за счет независимых случайных флуктуаций реального дискретно-значного процесса (аналог теста «хи-квадрат») при посуточном наблюдении.

**Результаты и их обсуждение.** Оказалось, что в рамках предложенной схемы удастся удовлетворительно описать имеющиеся данные по кумулятивной динамике инфицированных и выбывших, даже не привлекая дополнительной информации о влиянии выявленных факторов риска и возрастной структуры провинции Хубэй [14, 15].

В основу анализа были положены данные за 45 суток развития вспышки – с 15 января по 28 февраля. Результаты сопоставления модели и данных представлены на рис. 2, а полный прогноз эпидемической вспышки для провинции Хубэй дан на рис. 3, где показана динамика текущих численностей экспонированных и инфицированных на дату наблюдения.

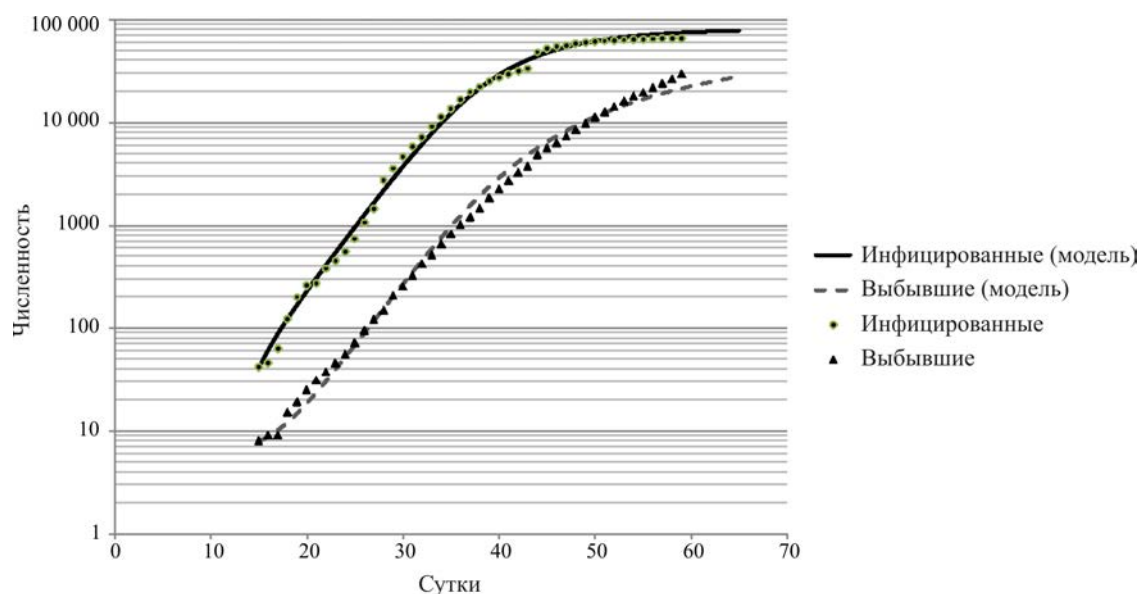


Рис. 2. Сопоставление кумулятивной динамики инфицированных и выбывших в результате смерти или выздоровления с расчетами по модели SEIR. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

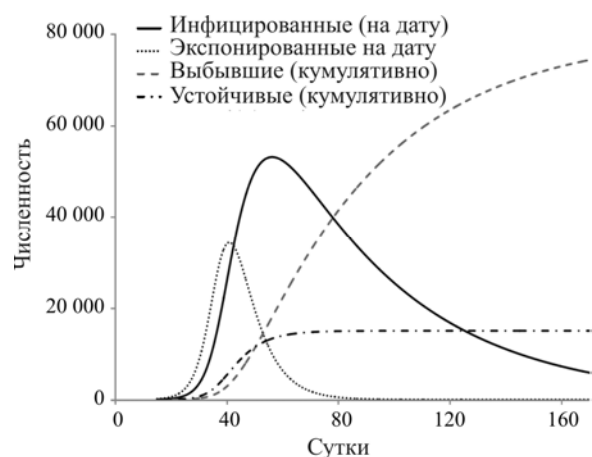


Рис. 3. Результат моделирования динамики заселенности различных компартментов. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

По прогнозу при условии беспрецедентного сохранения мер по изоляции населения провинции текущее количество инфицированных достигает своего пика в 53 тысячи человек 26 февраля 2020 г., однако эта величина должна довольно медленно снижаться практически в течение всей первой половины года. Общее количество инфицированных в провинции Хубэй за год не превысит 100 тысяч человек. Интересно отметить, что полученная оценка не противоречит экспертному мнению известного российско-американского полевого эпидемиолога — доктора медицинских наук М.О. Фаворова, который на основе личного опыта предсказал радикальные действия китайских эпидемиологов и ожидаемый масштаб последствий в интервью радиостанции «Эхо Москвы» 3 февраля 2020 г.: «Мы с коллегами ... профессорами советских времен, провели скайп-конференцию и пришли к выводу, что [будет] 100 тысяч immunized, очень грубо ... кто болел легко, кто болел тяжело ...» [18].

В результате расчетов получена оценка общего количества участников еще не закончившегося инфекционного процесса в провинции Хубэй  $N = 95$  тысяч человек (95%-ный ДИ: 64,4–140,3), а также параметры интенсивности процессов —  $\alpha = 3,2$  в сутки на миллион носителей вируса (95%-ный ДИ: 2,21–4,65);  $\eta = 0,021$  в сутки (95%-ный ДИ: 0,019–0,022);  $\mu = 0,113$  в сутки (95%-ный ДИ: 0,041–0,316). Заметим, что обратная по отношению к  $\mu$  величина может трактоваться как характерное время перехода между состояниями «E–I», которое будет частью инкубационного периода, то есть 8,9 суток (95%-ный ДИ: 3,2–24). Центральные значения в нашем случае близки к медианным оценкам.

Достигнутое экстремальное значение функционала оценки (5) составило 88,03 единицы, что не выходило за пределы 95%-ной доверительной области при имевшихся 83 степенях свободы функционала (5) и  $\chi^2_{кр} = 105,3$ . Для сравнения: это существенно лучше результата применения конкурирующей

трехпараметрической SIR-модели с минимальным значением функционала оценки  $\Omega_{\min} \approx 161,81$ . Очевидно, параметры  $\eta$  и  $\mu$  характеризуют как само заболевание, так и физиологические свойства инфицированной популяции; напротив, параметр  $\alpha$  несет в себе не только информацию о заразности вируса SARS-Cov-2, но и отражает присущую интенсивность социальных связей в китайской провинции. Знание может оказаться полезным для прогнозов в будущем, когда благодаря переходу эпидемии в стадию пандемии станет возможен возврат заболевания повторно на территорию Китая. Важно также отметить, что скрытая численность экспонированных на момент начала периода систематического наблюдения (15 января) по оценкам составила 165 человек (95%-ный ДИ: 87–312), то есть больше, чем официально подтвержденное суммарное количество инфицированных на эту дату. По постепенно открывающимся источникам в китайской прессе эта оценка начинает подтверждаться, хотя и не входит (уже не будет входить) в официальную статистику. Нет сомнения в том, что в других очагах инфекции — в городах Бергамо (Италия), Тэгу (Южная Корея), Кум (Иран) — резкая вспышка инфекционного процесса была обусловлена таким же обстоятельством.

Представляется важным также указать на ряд неожиданных особенностей компартмент-моделей, о существовании которых было трудно предположить, исходя из вида структурной схемы на рис. 1. Многие эпидемиологи, пристально следящие за поведением показателя летальности в различных странах в разные периоды эпидемических вспышек, отмечали, что летальность для одного и того же вируса заметно различается в разных регионах, а с течением времени ведет себя крайне немонотонно. Летальность как отношение двух кумулятивно определенных скоростей процесса за период имеет статистически значимый спад в начале эпидемии и статистически значимый рост к ее окончанию. Обычные объяснения, которые приводятся в этом случае, связывают первоначальный спад с адаптацией вируса к вирусоносителям прямо в процессе эпидемии, а последующий рост — с задержкой процессов гибели и выздоровления по отношению к процессам инфицирования. Последнее должно приводить к совпадению показателей летальности и смертности после окончания эпидемии, если кумулятивные показатели одинаково выражать в процентной форме [18]. Как оказалось в нашем случае, гипотеза об адаптации / дезадаптации здесь является излишней, потому что система уравнений (2)–(4) по существу описывает переходной процесс переключения популяции из одного почти стационарного состояния в другое. Немонотонная динамика определенной комбинации переменных состояния системы в этом случае может являться внутренне присущим ее свойством. Степень выраженности немонотонности зависит от соотношения начальных переменных, причем определенную роль в этом может сыграть наличие единич-

ных суперраспространителей (superspreaders) на старте эпидемии. Судя по модельным расчетам и их согласию с эмпирическими данными, это касается не только показателя летальности, но и эффективно-го репродуктивного числа (рис. 4, 5).

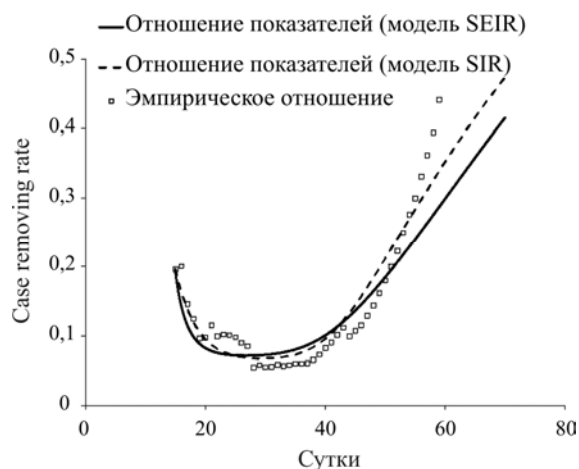


Рис. 4. Сопоставление модельной и эмпирической динамики кумулятивного показателя выбытия, введенного по аналогии с показателем летальности с учетом обеих причин выхода из эпидемического процесса. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

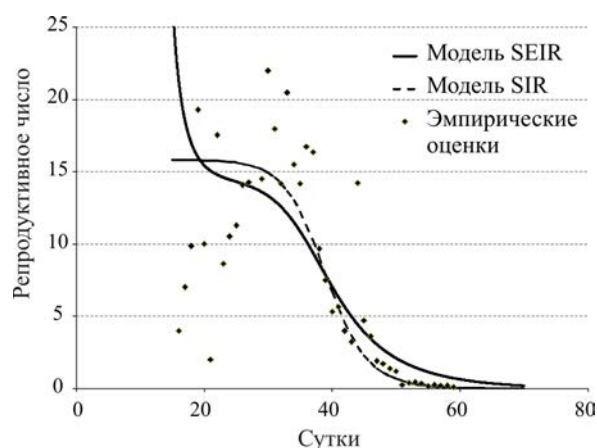


Рис. 5. Оценка эффективного репродуктивного числа в процессе эпидемии в рамках трех подходов. За нулевую абсциссу принято начало 2020 г.

Тренд показателя выбытия является ближайшим аналогом тренда кумулятивной летальности, но, в отличие от последнего, имеет в числителе не только число умерших, но и число выздоровевших. По аналогии с показателем case fatality rate/ratio его можно было бы назвать case removing ratio (CRR). Очевидно, он отражает не качество лечения больных, а динамику конкуренции потоков событий инфекционного процесса. Если известен показатель смертности, зависящий в существенной степени от усилий и квалификации врачей, то перейти от CRR к летальности можно простым умножением. Известно, например, что смертность от коронавируса в провинции Хубэй в начале эпидемии колебалась около 30–50 %, тогда из рис. 4 следует, что номинальный показатель летальности в конце января 2020 г. достигал 2–3 %, что хорошо соответствует зарегистрированной статистике.

**Выводы.** Таким образом, показано, что в условиях быстро развивающегося инфекционно-эпидемического процесса традиционное его статистическое описание с помощью показателей летальности и смертности не соответствует целям дескриптивной эпидемиологии, поскольку не позволяет оценить или спрогнозировать ожидаемые последствия и принять меры реагирования, адекватные обстановке. Привлечение дополнительного понятия базового репродуктивного числа эпидемии также не спасает ситуацию. При этом наблюдаемые значения  $R_0$  могут существенно расходиться с теоретически предполагаемыми. Основная динамика эпидемического процесса в рамках одного инфекционного очага может и должна описываться хотя бы в рамках простейших компартмент-моделей, не сводимых к 1–2 показателям. Описание перехода из стадии эпидемии в стадию пандемии потребует существенного усложнения дескриптивного языка за счет учета возрастной, социальной и географической стратификации населения стран, что неизбежно приведет в будущем к конвергенции средств традиционной и математической эпидемиологии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. В Казахстане начали страховать от коронавируса [Электронный ресурс] // Forbes. – URL: [https://forbes.kz/finances/insurance/v\\_kazahstane\\_nachali\\_strahovat\\_ot\\_koronavirusa](https://forbes.kz/finances/insurance/v_kazahstane_nachali_strahovat_ot_koronavirusa) (дата обращения: 25.02.2020).
2. Unterrichtung durch die Bundesregierung «Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Pandemie durch Virus Modi-SARS». – Berlin: Deutscher Bundestag, 2012. – 88 p.
3. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence / V.D. Menachery, B.L. Yount, K. Debbink // Nature medicine. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1508–1514. DOI: 10.1038/nm.3985
4. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Электронный ресурс] / G. Wei-jie, Z. Ni, Y. Hu, W.-H. Liang, C.-Q. Ou, J.-X. He [et al.] // Preprint MedRxiv. – 2020. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1.article-metrics> (дата обращения: 25.02.2020).
5. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu, W. Tan // JAMA. – 2020. – Vol. 11, № 323 (18). – P. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
6. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, G. Bretzel, G. Froeschl, C. Wallrauch, T. Zimmer, V. Thiel, C. Janke // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – P. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468

7. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei, F. Tian, D.-Y. Jin, L. Chen, M. Wang // JAMA. – 2020. – Vol. 21, № 323 (14). – P. 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
8. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, L. Zhang [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 13. – P. E1–E10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Информационное агентство «Синьхуа» [Электронный ресурс]. – URL: <http://russian.news.cn/> (дата обращения: 25.02.2020).
10. Sharfstein J.M., Becker S.J., Mello M.M. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus // JAMA. – 2020. – № 9. – P. E1–E2. DOI: 10.1001/jama.2020.3864
11. Kermack W.O., McKendrick A.G. Contribution to Mathematical Theory of epidemics-1927 // Bull. Math. Biol. – 1991. – Vol. 53, № 1–2. – P. 33–55. DOI: 10.1007/BF02464423
12. Lekone P.E., Finkenstädt B.F. Statistical Inference in a Stochastic Epidemic SEIR Model with Control Intervention: Ebola as a Case Study // Biometrics. – 2006. – Vol. 62, № 4. – P. 1170–1177. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00609.x
13. Brauer F., Castillo-Chavez C., Feng Zh. Mathematical models in epidemiology. – NY: Springer, 2019. – 619 p.
14. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 25.02.2020).
15. Tracking the epidemic [Электронный ресурс] // China CDC Weekly. – URL: <http://weekly.chinacdc.cn/news/TrackingtheEpidemic.htm> (дата обращения: 29.02.2020).
16. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K.S.M. Leung [et al.] // The new England journal of medicine. – 2020. – № 26. – P. 1–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
17. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions / J.M. Read, J.R.E. Bridgen, D.A.T. Cummings, A. Ho, C.P. Jewell // MedRxiv. – 2020. – № 28. – P. 1–11. DOI: 10.1101/2020.01.23.20018549
18. Изнанка. Эпидемиолог [Электронный ресурс] // Радио «Эхо Москвы». – URL: <https://echo.msk.ru/programs/iznanka/2581122-echo/> (дата обращения: 29.02.2020).

Обеснюк В.Ф. Динамика локальной эпидемической вспышки COVID-19 через призму компартмент-моделирования // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 83–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09

UDC 57.032; 614.446.3

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09.eng



## DYNAMICS OF LOCAL EPIDEMIC COVID-19 OUTBREAK THROUGH THE PRISM OF COMPARTMENT MODELING

V.F. Obesnyuk

The Southern Urals Biophysics Institute of the RF Federal Medical and Biological Agency, 19 Ozerskoe drive, Ozersk, 456780, Russian Federation

*Our research goal was to tentatively assess necessary volumes and quality of statistic description necessary for describing coronavirus epidemic outbreak. We took COVID-19 epidemics development in Hubei (China) as an example and showed that an existing system of descriptive epidemiologic concepts based on lethality, mortality and the basic reproduction number can turn out to be insufficient for full-fledged description of an epidemic and prediction of its outcomes. The said province was chosen as an object for analysis at a period when the outbreak was just starting; during that period activities aimed at epidemiologic investigations and coercive limitations of contacts between people didn't yet yield expected results.*

*Data and methods. We revealed that more qualitative statistic description given for infectious processes in a population could be gained with a relatively simple and well-known compartment-model; deviations of actual epidemiologic observations from its parameters can be interpreted as being purely stochastic ones.*

© Obesnyuk V.F., 2020

**Valerii F. Obesnyuk** – Candidate of Physical-Mathematical Sciences, Associate Professor, Senior researcher (e-mail: [v-f-o@subi.su](mailto:v-f-o@subi.su); tel.: +7 (35130) 7-52-36; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-4390>).

*Results. To improve prediction abilities, it is necessary to abandon a conventional epidemiologic approach as it is based on a mixture of effects produced by two completely different biological factors in one or two combined parameters. It is advisable to separately describe a process of epidemic spread and a retrospect relation between risks of death and risk factors spread among an infected part of a population over a period of epidemic.*

*Unsatisfactory insight into a mechanism of infection development in a population and absence of control over its dynamics can impede efforts aimed at suppressing it. A model of an epidemic process can be applied when individual medical insurance schemes are developed and utilized capacities of infectious hospitals and observators are predicted.*

**Key words:** model, SIR, SEIR, parameter, lethality, mortality, reproduction number, hidden variables, confidence interval.

## References

1. V Kazakhstane nachali strakhovat' ot koronavirusa [Medical insurance against coronavirus is now being provided in Kazakhstan]. *Forbes*. Available at: [https://forbes.kz/finances/insurance/v\\_kazakhstane\\_nachali\\_strahovat\\_ot\\_koronavirusa](https://forbes.kz/finances/insurance/v_kazakhstane_nachali_strahovat_ot_koronavirusa) (25.02.2020) (in Russian).
2. Unterrichtung durch die Bundesregierung «Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Pandemie durch Virus Modi-SARS». Berlin, Deutscher Bundestag Publ., 2012, 88 p.
3. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature medicine*, 2015, vol. 21, no. 12, pp. 1508–1514. DOI: 10.1038/nm.3985
4. Wei-jie G., Ni Z., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. [et al.]. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Preprint Med Rxiv*, 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1.article-metrics> (25.02.2020).
5. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, vol. 11, no. 323 (18), pp. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
6. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, pp. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
7. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.-Y., Chen L., Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 21, no. 323 (14), pp. 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
8. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L. [et al.]. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 13, pp. E1–E10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Informationsnoe agentstvo «Sin'khua» [Xinhua News Agency]. Available at: <http://russian.news.cn/> (25.02.2020) (in Russian).
10. Sharfstein J.M., Becker S.J., Mello M.M. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA*, 2020, no. 9, pp. E1–E2. DOI: 10.1001/jama.2020.3864
11. Kermack W.O., McKendrick A.G. Contribution to Mathematical Theory of epidemics-1927. *Bull Math Biol*, 1991, vol. 53, no. 1–2, pp. 33–55. DOI: 10.1007/BF02464423
12. Lekone P.E., Finkenstädt B.F. Statistical Inference in a Stochastic Epidemic SEIR Model with Control Intervention: Ebola as a Case Study. *Biometrics*, 2006, vol. 62, no. 4, pp. 1170–1177. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00609.x
13. Brauer F., Castillo-Chavez C., Feng Zh. Mathematical models in epidemiology. New-York, Springer Publ., 2019, 619 p.
14. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (25.02.2020).
15. Tracking the epidemic. *China CDC Weekly*. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/news/TrackingtheEpidemic.htm> (29.02.2020).
16. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M. [et al.]. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 2020, no. 26, pp. 1–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
17. Read J.M., Bridgen J.R.E., Cummings D.A.T., Ho A., Jewell C.P. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *Med Rxiv*, 2020, no. 28, pp. 1–11. DOI: 10.1101/2020.01.23.20018549
18. Iznanka. Epidemiolog [Inside. Epidemiologist]. *Radio «Ekho Moskvy»*. Available at: <https://echo.msk.ru/programs/iznanka/2581122-echo/> (29.02.2020) (in Russian).

*Obesnyuk V.F. Dynamics of local epidemic covid-19 outbreak through the prism of compartment modeling. Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 83–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.09.eng

Получена: 04.05.2020

Принята: 04.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ИЗОЛЯТОВ МИКРОБИОТЫ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ: ФАКТОРЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ

Н.В. Дудчик<sup>1</sup>, С.И. Сычик<sup>1</sup>, О.Е. Нежвинская<sup>1</sup>, Н.Д. Коломиец<sup>2</sup>,  
Е.В. Федоренко<sup>1</sup>, Е.В. Дроздова<sup>1</sup>, О.В. Тонко<sup>2</sup>, О.А. Емельянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

<sup>2</sup>Белорусская академия последилового образования, 220013, г. Минск, Республика Беларусь,  
ул. П. Бровки, 3

Произведена оценка бактериальных профилей микробиоты технологического оборудования пищевых производств, объектов лечебно-профилактических учреждений и водных объектов в зонах рекреации, исследование фенотипических признаков изолятов условно-патогенных бактерий как факторов идентификации опасности в рамках концепции оценки риска.

Объектом исследования послужили штаммы родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* и *Serratia*, выделенные во время гигиенического мониторинга с 2013 по 2017 г.

Для взятия проб использовали методы смывов, прямого посева, мембранной фильтрации, инструментальный аспирационный метод. Микробный статус анализировали культуральными и биохимическими методами на питательных и дифференциально-диагностических средах с последующим подтверждением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Фенотипические особенности изучали *in vitro* стандартными биохимическими и микробиологическими методами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики.

Выявлены особенности микробных профилей условно-патогенной микробиоты разных объектов среды обитания. Наиболее многочисленными группами являются: в воздушной среде лечебных учреждений 1–4-го классов чистоты – стафилококки (44 %), в смывах с объектов производства и лечебно-профилактических учреждений – бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (64 и 69 % соответственно), в водных объектах – бактерии рода *Pseudomonas* (46 %); 60 (36 %) изолятов из изученных 167 проявляли модифицированные морфологические и тинкториальные признаки в отношении типичных для рода. Большинство изолятов обладали комплексом модифицированных или атипичных метаболических признаков, таких как гемолитическая и лецитиназная активность, выраженные факторы персистенции, способность образовывать биопленки. Наиболее потенциально агрессивны штаммы условно-патогенных бактерий, выделенные из смывов пищевых производств и лечебно-профилактических учреждений. Изоляты этих же родов, выделенные из водных объектов зон рекреации и воздушной среды лечебно-профилактических учреждений, демонстрировали менее выраженные фенотипические свойства, характеризующие потенциал патогенности. Полученные экспериментальные данные дают материал для изучения феномена модификации фенотипических свойств и использования на этапах выявления и составления профиля опасности и минимизации неопределенности в рамках концепции анализа микробиологического риска.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, микробиота, микробный статус, загрязнение, биомаркеры, формирование биопленки, методы восстановления, анализ микробиологического риска.

© Дудчик Н.В., Сычик С.И., Нежвинская О.Е., Коломиец Н.Д., Федоренко Е.В., Дроздова Е.В., Тонко О.В., Емельянова О.А., 2020

Дудчик Наталья Владимировна – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией микробиологии (e-mail: n\_dudchik@mail.ru, n\_dudchik@tut.by; тел.: +375 (17) 284-13-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>).

Сычик Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

Нежвинская Ольга Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории микробиологии (e-mail: rscph@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-5922>).

Коломиец Наталья Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии (e-mail: ndkolomiets@mail.ru; тел.: +375 (17) 265-33-41; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4837-5181>).

Федоренко Екатерина Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, докторант, заместитель директора по сопровождению практического и санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК (e-mail: rscph@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-70, +375 (17) 284-03-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

Дроздова Елена Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент, докторант, заместитель директора по научной работе (e-mail: rscph@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-70, +375 (17) 284-03-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

Тонко Оксана Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии (e-mail: oxana\_tonko@tut.by; тел.: +375 (17) 265-33-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>).

Емельянова Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии (e-mail: rscph@rspch.by; тел.: +375 (17) 284-13-70, +375 (17) 284-03-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6853-3431>).



Современные медико-биологические технологии и лабораторные практики обеспечивают изучение свойств микроорганизмов как на фенотипическом, так и на генотипическом уровне, способствуя обеспечению гигиенической безопасности среды обитания человека в экологических, физиологических и популяционных аспектах. Использование прогностических биомаркеров как значимых инструментов обеспечивает понимание и изучение механизмов формирования патогенного потенциала штаммов с учетом антропогенной нагрузки на микробиоту объектов среды обитания. Такой подход обоснован положениями эффективной биомедицинской биотехнологии «омикс» (omics). В последние годы были предприняты инициативы научного сообщества, цель которых – создать основу для конструктивного обсуждения, понимания, интегрирования и использования данных omics в концепции микробиологического риска в пищевых и водных матрицах. Интеграция направлена на решение ряда задач при проведении оценки микробиологического риска: изучение фенотипической и генотипической вариабельности и изменчивости микроорганизмов, разнонаправленные взаимодействия с биотическими и абиотическими факторами среды, в том числе изменение совокупности биомаркеров, формирующих потенциал патогенности и вирулентности. Это обеспечивает наиболее полную идентификацию микробиологических опасностей, составление объективного профиля риска и минимизирует неопределенности при проведении анализа риска [1, 2].

Феномен оппортунистических и эмерджентных инфекций, который сформировался в самостоятельную медико-биологическую проблему, может быть объяснен модификацией фенотипических и генотипических признаков, в том числе этиологических и патогенетических свойств условно-патогенных микроорганизмов под воздействием качественно и количественно изменяющихся антропогенных факторов [3, 4]. Пищевые продукты, технологические процессы их производства, водные рекреационные объекты, среда лечебно-профилактических учреждений представляются как качественно новые экологические ниши, сформировавшиеся в условиях развитого индустриального производства и значительных антропогенных нагрузок. Указанное формирует необходимость углубленного изучения свойств микробиоты отдельных элементов среды обитания человека, особенно в условиях широкого и систематического применения модифицирующих факторов (дезинфектантов, консервантов, физических факторов) для разработки эффективных мер по управлению микробиологическим рисками.

**Цель работы** – экспериментальное установление бактериальных профилей изолятов условно-патогенной микробиоты отдельных элементов среды обитания человека, изучение физиолого-биохимических, тинкториальных, морфологических биомаркеров потенциала патогенности с целью их дальнейшего ис-

пользования при формировании профиля микробиологического риска.

**Материалы и методы.** *Метод выявления микроорганизмов на поверхностях технологического оборудования пищевых производств и с объектов лечебно-профилактических учреждений.* Использовали метод смывов как наиболее широко признанный и используемый в полевых условиях. Взятие смывов производили с помощью стерильных увлажненных ватных тампонов. Репрезентативной считали пробу, снятую с поверхности 10×10 см (площадь 100 см<sup>2</sup>).

*Метод выявления микроорганизмов из поверхностных водных объектов, используемых в рекреационных целях.* Использовали методы прямого посева и мембранной фильтрации водных проб.

*Метод выявления микроорганизмов из воздушной среды помещений лечебно-профилактических учреждений разных классов чистоты.* Отбор проб воздуха объемом 100–500 дм<sup>3</sup> проводили инструментальным аспирационным методом на контактные чашки Петри с питательной или дифференциально-диагностической средами.

*Микробный статус* отобранных проб анализировали культуральными методами на питательных и дифференциально-диагностических средах, проводя инкубацию при оптимальных для выявления микроорганизма условиях. Учитывали все сформированные колонии на поверхности и в толще агара.

*Идентификацию* до вида чистых культур проводили с использованием микробиологического анализатора VITEK (*Biomérieux*) после окраски по Граму с последующей верификацией методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на принципах GLP.

*Оценку гемолитической, лецитиназной активности и способности к персистенции* проводили на чистой суточной культуре, после культивирования на питательном агаре в течение 18–24 ч при оптимальной температуре в соответствии с методикой [5, 6]. Способность к пленкообразованию изучали оптическим методом при культивировании на планшетах и детекцией при  $\lambda = 540$  нм с интерпретацией результатов по критерию *Stepanovic* [6].

В работе использовали средства измерений и испытательное оборудование, должным образом поверенное и калиброванное.

**Результаты и их обсуждение.** Изучены бактериальные профили объектов пищевых производств и лечебно-профилактических учреждений, воздушной среды лечебно-профилактических учреждений, водных объектов в зонах рекреации.

Необходимо отметить, что обоснованный выбор методов выявления бактериальных штаммов из объектов среды обитания и изучения их фенотипических признаков является критическим в проведении репрезентативного микробиологического мониторинга. Приемлемость таких методов основана на оценке типа, природы и микробной контаминации объектов мониторинга [7].



Микробиота играет важную роль как в поддержании экологического равновесия, так и в обеспечении гигиенической безопасности объектов среды обитания человека, поэтому определение профиля бактериального сообщества может дать дополнительную информацию о потенциальном риске [8, 9].

В исследовании определен бактериальный профиль и изучены фенотипические свойства представителей микробиоты зон рекреации трех водохранилищ Минского района в весенне-летний период. В этот период выделены и изучены более 100 бактериальных изолятов, при этом основная их часть проявляла свойства психрофильных или мезофильных сапрофитных бактерий (69 %), а структура микробного сообщества в значительной степени зависела от температурного режима. Наши данные соответствуют выводам ряда работ по изучению микробиома пресных источников [10, 11]. В работе S.L. Chang et al. [10] авторы отмечают в водных объектах наличие бактерий родов *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Finnegoldia*, *Burkholderia*, *Clostridia*, *Bacilli* и *Klebsiella*, а в работе T. Gorham et al. [11] – достаточно высокий уровень контаминации индикатором фекального загрязнения *Escherichia coli*.

Микробный статус воздушной среды и объектов лечебно-профилактических учреждений изучен в ходе гигиенического мониторинга помещений I–4-го классов чистоты лечебно-профилактических учреждений г. Минска в течение 2016–2018 гг. Среди 250 изолированных штаммов более 70 % составляли психротрофные сапрофитные, менее значительную часть – мезофильные условно-патогенные бактерии, что подтверждается результатами ряда исследований [12–14]. В работах S. Lax et al. и F. Bolookat et al. [12, 13] приведены данные о частых случаях выявления в воздухе лечебно-профилактических учреждений бактерий родов *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* и менее значительной части – родов *Acinetobacter* и *Pseudomonas*, *Micrococcus* и *Prevotella*, ассоциированных с нормальной микробиотой кожных покровов и слизистых человека. В работе S. Fujiyoshi et al. [14] также приводятся данные метаанализа микробиоты лечебных учреждений. С нормальной микробиотой человека ассоциированы роды *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, а с открытой воздушной средой – *Streptophyta*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Sphingomonas*.

Микробиота пищевых предприятий изучалась на трех предприятиях пищевой промышленности в ходе гигиенического мониторинга в 2013–2015 гг. В ряде работ сообщалось, что представители бактериальной микробиоты могут не только выживать, но и увеличивать численность популяции на широком спектре поверхностей, таких как пластик, нержавеющая сталь, стекло, керамика и дерево. Это может приводить к перекрестной контаминации между готовым пищевым продуктом, продовольственным

сырьем и персоналом. По мнению ряда авторов, динамический контроль микробной контаминации является одним из инструментов для гигиенического контроля условий производства пищевой продукции и снижения рисков контаминации [15–18].

Бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* и *Serratia* являются широко распространенными микробными контаминантами, составляя часть микробиоты пищевых производств, лечебно-профилактических учреждений и водных рекреационных объектов, представляя ареал эмерджентных и оппортунистических инфекций с пищевым, водным и воздушным путями передачи. В ходе работы были изолированы, идентифицированы и изучены 167 бактериальных штаммов условно-патогенных микроорганизмов. С поверхностей технологического оборудования пищевых производств изолировано 59 изолятов, с объектов лечебно-профилактических учреждений – 35, из воздушной среды помещений лечебно-профилактических учреждений разных классов чистоты – 34, из поверхностных водных объектов, используемых в рекреационных целях, – 39.

Кроме бактериальных изолятов, отмечено более 90 случаев контаминации образцов дрожжевыми грибами рода *Candida*, плесневыми грибами родов *Penicillium* и *Aspergillus*, в одной из водных проб выявлена патогенная бактерия рода *Legionella*, патогенные бактерии родов *Salmonella* и *Listeria* не обнаружены в смывах пищевых производств (данные не приведены).

Экспериментальные данные представлены в таблице.

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* встречались наиболее часто в смывах с объектов пищевых производств и лечебно-профилактических учреждений, составляя 64 и 69 % от всего числа условно-патогенных бактерий соответственно. В воздушной среде лечебно-профилактических учреждений этот показатель составлял 24 %, в водных объектах – 33 %. Стафилококки являлись преобладающим родом среди условно-патогенных микроорганизмов воздушной среды лечебно-профилактических учреждений (44 %). В водных объектах наиболее многочисленны были бактерии рода *Pseudomonas* (46 %).

В нашей работе 60 изолятов условно-патогенных бактерий из изученных 167 (36 %) проявляли морфологические и тинкториальные признаки, модифицированные в отношении типичных для рода, в том числе варибельность окраски по Граму, внутрипопуляционный полиморфизм клеток, который выражался в размерах, форме клеток и колоний и др.

В ряде исследований отмечено, что вирулентность и патогенность микробных контаминантов усиливаются экзогенной секрецией ряда ферментов и токсинов, продуцируемыми бактериями [19–21]. В нашей работе выявлено, что изоляты условно-патогенных бактерий среды лечебно-профилактических учреждений, пищевых производств и водных

Фенотипические признаки бактериальных изолятов, выделенных из смывов объектов пищевых производств, объектов и воздушной среды лечебно-профилактических учреждений, водных объектов

Род	Фенотипический признак					
	гемолиз	антилиз- цимная активность	антиинтер- фероновая активность	лецитиназная активность	пленкооб- разование	морфологические и тинкториальные признаки
<i>Смывы объектов пищевых производств</i>						
<i>Escherichia</i> (18 изолятов)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные
<i>Klebsiella</i> (6 изолятов)	γ	+/-	+/-	+/-	max	Вариабельные
<i>Serratia</i> (6 изолятов)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные
<i>Enterobacter</i> (5 изолятов)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные
<i>Citrobacter</i> (3 изолята)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные
<i>Staphylococcus</i> (11 изолятов)	α/β	+/-	+/-	+/-	min	Вариабельные / стабильные
<i>Pseudomonas</i> (10 изолятов)	α/β	+/-	+/-	+/-	+	Вариабельные / стабильные
<i>Смывы с объектов лечебно-профилактических учреждений</i>						
<i>Escherichia</i> (9 изолятов)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Klebsiella</i> (4 изолята)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Serratia</i> (3 изолята)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Enterobacter</i> (4 изолята)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Citrobacter</i> (4 изолята)	γ	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Staphylococcus</i> (6 изолятов)	α/β	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Pseudomonas</i> (5 изолятов)	α	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Пробы воздушной среды лечебно-профилактических учреждений</i>						
<i>Escherichia</i> (3 изолята)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Стабильные
<i>Klebsiella</i> (один изолят)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Стабильные
<i>Serratia</i> (один изолят)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Enterobacter</i> (один изолят)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Citrobacter</i> (2 изолята)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Стабильные
<i>Staphylococcus</i> (15 изолятов)	α/β	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Pseudomonas</i> (12 изолятов)	α	+/-	+/-	+/-	+/-	Стабильные
<i>Пробы водных объектов в зонах рекреации</i>						
<i>Escherichia</i> (6 изолятов)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Klebsiella</i> (2 изолята)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Serratia</i> (один изолят)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Enterobacter</i> (2 изолята)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Citrobacter</i> (2 изолята)	γ	+/-	+/-	—	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Staphylococcus</i> (8 изолятов)	α/β	+/-	+/-	+/-	+/-	Вариабельные / стабильные
<i>Pseudomonas</i> (18 изолятов)	α	+/-	+/-	+/-	max	Вариабельные / стабильные

рекреационных объектов проявляли атипичные или модифицированные свойства, такие как гемолитическая и лецитиназная активность, сильные факторы персистенции, способность образовывать биопленки.

β-гемолитическая активность выявлена для всех изученных изолятов *S. aureus*, из воздушной среды выделен ряд изолятов *Staphylococcus spp.*, с неполной гемолитической активностью; α-гемолитическая активность продемонстрирована изоля-

тами *P. aeruginosa*, выявленными из водных объектов и смывов с технологического оборудования, а некоторые изоляты рода *Pseudomonas* проявили способность к полному гемолизу, в том числе при повышенной температуре, что может указывать на продуцирование гемолизина двух типов – термолабильной фосфолипазы С и термостабильного гликолипида. Изоляты семейства *Enterobacteriaceae* демонстрировали  $\gamma$ -гемолитическую активность.

100 % изученных штаммов *Staphylococcus aureus* проявляли лецитиназную активность. Антиинтерфероновая и антилизотическая активности как факторы персистенции направлены на инактивацию механизмов защиты хозяина. Эти фенотипические признаки наиболее полно проявлялись для изолятов рода *Staphylococcus*, при этом природа объекта, из которой были выделены изоляты, существенным образом не влияла на выраженность комплекса признаков персистенции. Из 39 штаммов *Staphylococcus* 15 проявили антилизотическую активность при концентрации лизоцима 4 мг/мл или менее, 23 штамма – антиинтерфероновую активность при концентрации интерферона 2 усл.ед./мл, остальные штаммы – при концентрации 1 усл.ед./мл. Этот феномен коррелирует с хорошим ростом штаммов *Staphylococci* на питательном агаре с фузидином при концентрации фузидина 0,00015–0,0003 мг/мл.

Бактерии рода *Pseudomonas* продуцировали пигменты групп пиоцианина и пиовердина, в то время как пигментообразование группы пиомеланина отмечено лишь для нескольких изолятов, при этом интенсивность пигментообразования была весьма различна. Выделены 5 штаммов, продуцирующих одновременно два пигмента, большинство изолятов продуцируют пигменты одной группы, выделен также беспигментный изолят. В настоящее время мутации, приводящие к уменьшению способности к продукции пигментов, рассматриваются рядом исследователей как механизмы повышения патогенного потенциала этой бактерии, в частности, при полимикробной инфекции.

Однако самой совершенной и сложной стратегией защиты бактерий в ответ на воздействие факторов окружающей среды является образование биопленок. Изученные штаммы имели различную способность к образованию биопленок в монокультуре. Все штаммы *Klebsiella pneumoniae* проявили высокую степень способности к пленкообразованию в соответствии с критерием *Stepanovic*. Коагулазонегативные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. sciuri*, *S. epidermidis*) проявляли минимальную активность в отношении пленкообразования. Коагулазопозитивные стафилококки были более активны в отношении образования биопленок в модельном эксперименте, что подкрепляется недавними исследованиями о том, что гемолизин участвует в формировании био-

пленки *S. aureus* [21]. Способность бактерий образовывать биопленки интересна ввиду того, что многие микроорганизмы могут менять свои характеристики, а консорциум микроорганизмов в виде биопленки – приобретать новые свойства, не свойственные составляющим его штаммам. По мнению ряда авторов, межвидовые коммуникации у бактерий могут служить для синхронизации специализированных функций видов в группе. Фенотипические признаки штаммов в биопленке в значительной степени отличаются от типичных признаков рода и вида микроорганизма. Это относится к параметрам метаболической активности, способности продуцировать экзогенные ферменты, устойчивости / чувствительности к антибиотикам, сульфаниламидным препаратам, дезинфицирующим средствам, устойчивости к воздействию неблагоприятных физических факторов внешней среды (температура, pH, осмотическая нагрузка, излучение), наличию эпидемически значимых маркеров и т.д.

Современным и весьма эффективным подходом дальнейшего развития методологии оценки микробиологического риска является использование принципов «омикс», в том числе направленных на изучение фенотипической вариативности для минимизации неопределенности при проведении анализа риска. Авторы такого подхода уверены, что технологии «омикс» обеспечивают использование биомаркеров как инструментов для понимания значимости динамики фенотипических параметров микроорганизмов для формирования патогенеза штаммов. Некоторые патогены существуют в форме квазивидов, являющихся флуктуирующими популяциями генетически разнородных вариантов, существующих в одном объекте [1, 2].

Популяция, сообщество и экосистема представляют динамические уровни, характеризующие микробиоту различных объектов среды обитания человека. Микробные патогены проявляют комплекс взаимодействий с представителями своего вида, других видов и абиотической среды обитания. Так, представители микробиоты конкурируют за ресурсы, приводя к усилению факторов патогенности и вирулентности у условно-патогенных микроорганизмов, что может значительно усложнять экологическую динамику их распространения и распределения.

Изоляты условно-патогенных микроорганизмов с модифицированными фенотипическими свойствами, выделенные из объектов среды обитания, могут являться эффективными тест-моделями для выявления и количественной оценки антимикробных воздействий и гигиенической регламентации факторов среды химической, физической или биологической природы, так как демонстрируют высокую специфичность и чувствительность в модельном эксперименте. В исследовании выявлены зависимости между чувствительностью микроор-

ганизмов к неблагоприятным химическим воздействиям и их способностью к пленкообразованию. По нашему мнению, дальнейшее развитие этого направления исследований может лежать в области оценки биологического действия факторов среды обитания химической, физической, биологической и комплексной природы [22].

#### Выводы:

1. Микробный профиль условно-патогенной микробиоты различен для разных объектов среды обитания человека. Так, наиболее многочисленными группами являются: в воздушной среде лечебных учреждений 1–4-го классов чистоты стафилококки (44 %), в смывах с объектов производства и лечебно-профилактических учреждений – бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (64 и 69 % от всего числа условно-патогенных бактерий соответственно), в водных объектах – бактерии рода *Pseudomonas* (46 %).

2. В данном исследовании 60 изолятов условно-патогенных бактерий из изученных 167 (36 %) проявляли модифицированные в отношении типичных для рода морфологические и тинкториальные признаки, в том числе вариабельность окраски по Граму, полиморфизм клеток и др. Большинство изолятов среды лечебно-профилактических учреждений, пищевых производств и водных рекреационных объектов обладали комплексом модифицированных признаков потенциала патогенности, таких как гемолитическая и лецитиназная активность, выраженные факторы персистенции, способность образовывать биопленки. Различия показателей потенциала патогенности условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из различных объектов среды обитания, могут быть обусловлены количественными параметрами составляющих его биомаркеров в зависимости от множественности и сложности взаимодействия антропогенных факторов отбора в среде.

3. Проведенный анализ показал, что наиболее потенциально агрессивны штаммы условно-патогенных бактерий, выделенные из смывов пищевых производств и лечебно-профилактических медицинских учреждений. Изоляты этих же родов, выделенные из водных объектов зон рекреации и воздушной среды лечебно-профилактических учреждений, демонстрировали менее выраженные фенотипические свойства, характеризующие потенциал патогенности.

Феномен модификации фенотипических свойств микроорганизмов под действием антропо-

генных факторов среды отмечен в ряде работ, однако сравнение признаков изолятов условно-патогенных бактерий, выделенных из различных объектов среды обитания человека, ранее не проводилось. Представленные в работе экспериментальные данные дают материал для изучения и анализа этого феномена, что весьма важно учитывать на этапах выявления и составления профиля опасности и минимизации неопределенности в рамках концепции анализа микробиологического риска. Выявлены особенности микробных профилей и комплекса фенотипических признаков представителей условно-патогенной микробиоты объектов среды обитания. Показано, что 60 изолятов (36 %) из изученных 167 проявляли модифицированные гемолитическую и лецитиназную активности, выраженные факторы персистенции, способность образовывать биопленки. Структура микробиоты изученных объектов различалась: в воздушной среде лечебных учреждений наиболее многочисленными были стафилококки (44 %), в смывах с объектов производства и лечебно-профилактических учреждений – бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (64 и 69 % соответственно), в водных объектах – бактерии рода *Pseudomonas* (46 %). Потенциал агрессивных штаммов условно-патогенных бактерий из смывов пищевых производств и лечебно-профилактических учреждений был наиболее выражен. Дальнейшее изучение феномена модификации фенотипических признаков микробиоты среды обитания человека может уточнить и расширить список оппортунистических и эмергентных условно-патогенных бактерий, научно обосновать разработку наиболее эффективных мер по управлению микробиологическими рисками, ассоциированными с различными факторами среды обитания. Кроме того, штаммы микроорганизмов с выраженным потенциалом агрессии представляют собой эффективные и релевантные тест-модели для выявления и количественной оценки антимикробных воздействий, создавая аггравированные условия высокой микробной нагрузки в модельном эксперименте.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы

1. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for exposure assessment / H.M.W. Den Besten, A. Amézquita, S. Bover-Cid, S. Dagnas, M. Ellouze, S. Guillou, G. Nychas, C. O'Mahony [et al.] // Int. J. of Food Microbiol. – 2018. – Vol. 20, № 287. – P. 18–27. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.006
2. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for hazard characterization / N. Haddad, N. Johnson, S. Kathariou, A. Métris, T. Phister, A. Pielaat, C. Tassou [et al.] // Int. J. of Food Microbiol. – 2018. – Vol. 20, № 287. – P. 28–39. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.015
3. Vouga M., Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond // Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 12–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.010

4. Fournier P.E., Drancourt M., Raoult D. New laboratory tools for emerging bacterial challenges // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 15, № 65 (1). – P. S39–S49. DOI: 10.1093/cid/cix405
5. Методы общей бактериологии / под ред. Ф. Герхардта [и др.]. – М.: Мир, 1984. – Т. 3. – 536 с.
6. Методы оценки эпидемиологической значимости условно патогенной микрофлоры / О.Е. Нежвинская, Н.В. Дудчик, Н.Д. Коломиец, О.В. Тонко, Е.В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда: сборник научных трудов / под ред. С.И. Сычика. – Минск: РНМБ, 2015. – Т. 1, № 25. – С. 69–71.
7. Methods for recovering microorganisms from solid surfaces used in the food industry: a review of the literature / R. Ismail, F. Aviat, V. Michel, I. Le Bayon, P. Gay-Perret, M. Kutnik, M. Fédérighi // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2013. – Vol. 10, № 11. – P. 6169–6183. DOI: 10.3390/ijerph10116169
8. Fungal and Bacterial Communities in Indoor Dust Follow Different Environmental Determinants / F. Weigl, C. Tischer, A.J. Probst, J. Heinrich, I. Markevych, S. Jochner, K. Pritsch // PLoS One. – 2016. – Vol. 21, № 11 (4). – P. e0154131. DOI: 10.1371/journal.pone.0154131
9. Shift in the microbial community composition of surface water and sediment along an urban river / L. Wang, J. Zhang, H. Li, H. Yang, C. Peng, Z. Peng, L. Lu // Science of The Total Environ. – 2018. – Vol. 15, № 627. – P. 600–612. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.203
10. The microbiota of recreational freshwaters and the implications for environmental and public health / C.S. Lee, M. Kim, C. Lee, Z. Yu, J. Lee // Front. Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 1826. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01826
11. Gorham T., Lee J. Pathogen loading from Canada geese faeces in freshwater: potential risks to human health through recreational water exposure // Zoonoses Public Health. – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 177–190. DOI: 10.1111/zph.12227
12. Colonization and succession of hospital-associated microbiota / S. Lax, D. Smith, N. Sangwan, K. Handley, P. Larsen, M. Richardson, S. Taylor, E. Landon [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2017. – Vol. 9, № 391. – P. eaah6500. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah6500
13. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: A case study in Tehran / F. Bolookat, M.S. Hassanvand, S. Faridi, M. Hadei, M. Rahmatinia, M. Alimohammadi // MethodsX. – 2018. – Vol. 5. – P. 1588–1596. DOI: 10.1016/j.mex.2018.11.021
14. Fujiyoshi S., Tanaka D., Maruyama F. Transmission of airborne bacteria across built environments and its measurement standards: a review // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 2336. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02336
15. Detection of alpha-toxin and other virulence factors in biofilms of *Staphylococcus aureus* on polystyrene and a human epidermal model / P.M. Den Reijer, E.M. Haisma, N.A. Lemmens-den Toom, J. Willemse, R.I. Koning, J.A. Demmers, D.H. Dekkers, E. Rijkers [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – P. e0145722. DOI: 10.1371/journal.pone.0145722
16. Identification and characterization of *Staphylococcus aureus* strains with an incomplete hemolytic phenotype / H. Zhang, Y. Zheng, H. Gao, P. Xu, M. Wang, A. Li, M. Miao, X. Xie [et al.] // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2016. – Vol. 6. – P. 146. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00146
17. A new perspective on microbial landscapes within food production / N.A. Bokulich, Z.T. Lewis, K. Boundy-Mills, D.A. Mills // Curr. Opin. Biotechnol. – 2016. – Vol. 37. – P. 182–189. DOI: 10.1016/j.copbio.2015.12.008
18. Environmental microbiota drives microbial succession and metabolic profiles during chinese liquor fermentation / X. Wang, H. Du, Y. Zhang, Y. Xu // Appl. Environ. Microbiol. – 2018. – Vol. 84, № 4. – P. e02369–e02417. DOI: 10.1128/AEM.02369-17
19. Карташова О.Л., Уткина Т.М. Регуляция персистентных свойств микроорганизмов факторами различной природы (обзор) // Бюллетень Оренбургского науч. центра УрО РАН. – 2013. – С. 1–11.
20. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment / A. Brauner, O. Fridman, O. Gefen, N.Q. Balaban // Nat. Rev. Microbiol. – 2016. – Vol. 14. – P. 320–330.
21. Human pathogens in plant biofilms: formation, physiology, and detection / E. Ximenes, L. Hoagland, S. Ku, X. Li, M. Ladisch // Biotechnol. Bioeng. – 2017. – Vol. 114, № 7. – P. 1403–1418. DOI: 10.1002/bit.26247
22. Дудчик Н.В. Изучение свойств консорциума почвенных микроорганизмов как тест-объектов для оценки интегральной токсичности // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 82–84.

*Бактериальные профили и фенотипические биомаркеры изолятов микробиоты среды обитания: факторы идентификации опасности / Н.В. Дудчик, С.И. Сычик, О.Е. Нежвинская, Н.Д. Коломиец, Е.В. Федоренко, Е.В. Дроздова, О.В. Тонко, О.А. Емельянова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.10*

UDC 613.2+614.31+613.636

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.10.eng

Read  
online**BACTERIAL PROFILES AND PHENOTYPIC BIOMARKERS OF MICROBIOTA ISOLATES IN HABITAT: HAZARD IDENTIFICATION FACTORS****N.V. Dudchik<sup>1</sup>, S.I. Sychik<sup>1</sup>, O.E. Nezhvinskaya<sup>1</sup>, N.D. Kolomiets<sup>2</sup>, E.V. Fedorenko<sup>1</sup>, E.V. Drozdova<sup>1</sup>, O.V. Tonko<sup>2</sup>, O.A. Emel'yanova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Scientific Practical Centre of Hygiene, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus<sup>2</sup>Belarus Medical Academy for Post-graduate Studies, 3/3 P. Brovki Str., Minsk, 220013, Belarus

*The present work focuses on assessing bacterial profiles of microbiota existing on technological equipment applied in food products manufacturing, objects located inside medical and preventive facilities, and water objects in recreation zones; another goal was to examine phenotypic properties of opportunistic pathogenic bacteria isolates as hazard identification factors within the framework of risk assessment concept.*

*Our research objects were strains of Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus, Pseudomonas, Citrobacter and Serratia families that were detected and extracted due to hygienic monitoring activities performed in 2013–2017.*

*Samples were taken via washing, direct inoculation, membrane filtration, and instrumental aspiration technique. Microbial status was analyzed with cultural and biochemical techniques on nutrient and differential-diagnostic media with subsequent confirmation with polymerase chain reaction (PCR). Phenotypic peculiarities were examined in vitro with conventional biochemical and microbiological techniques in conformity with the requirement fixed in Good Laboratory Practice.*

*We revealed peculiarities of microbial profiles belonging to opportunistic pathogenic microbiota on different objects in habitats. The greatest groups included staphylococci detected in the air inside medical organizations with 1–4 cleanliness degree (44 %); Enterobacteriaceae family bacteria, in washes off objects located in manufacturing and medical and prevention facilities (64 % and 69 % accordingly); Pseudomonas family bacteria, in water objects (46 %). 60 (36 %) isolates out of 167 examined ones had modified morphological and tinctorial signs regarding those typical for a family. Most isolates had a set of modified or atypical metabolomic signs such as hemolytic and lecithinase activities, apparent persistent factors, and ability to create biofilms. Opportunistic pathogenic bacteria strains extracted from washes off objects located inside food products manufacturing and medical and preventive facilities were the most potentially aggressive. Isolates from the same families extracted from water objects in recreation zones and air inside medical and preventive facilities had less apparent phenotypic properties that characterized their pathogenic potential. Our experimental data provide useful materials for examining a phenomenon related to changes in phenotypic properties; they can be applied during revealing and drawing up a hazard profile and for minimizing uncertainty within the concept of microbiological risk analysis.*

**Key words:** microorganisms, microbiota, microbial status, contamination, biomarkers, biofilms creation, recovery techniques, microbiologic risk analysis.

© Dudchik N.V., Sychik S.I., Nezhvinskaya O.E., Kolomiets N.D., Fedorenko E.V., Drozdova E.V., Tonko O.V., Emel'yanova O.A., 2020

**Natal'ya V. Dudchik** – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Microbiology Laboratory (e-mail: n\_dudchik@mail.ru, n\_dudchik@tut.by; tel.: +375 (17) 284-13-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>).

**Sergei I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: rspch@rspch.by; tel.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

**Ol'ga E. Nezhvinskaya** – Junior researcher at the Laboratory of Microbiology (e-mail: rscph@rscph.by; tel.: +375 (17) 284-13-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-5922>).

**Natal'ya D. Kolomiets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Epidemiology and Microbiology (e-mail: ndkolomiets@mail.ru; tel.: +375 (17) 265-33-41; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4837-5181>).

**Ekaterina V. Fedorenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, doctoral candidate, Deputy Director responsible for support of practical sanitary-epidemiologic surveillance and work with the Eurasian Economic Commission (e-mail: rscph@rscph.by; tel.: +375 (17) 284-13-70; +375 (17) 284-03-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

**Elena V. Drozdova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, doctoral candidate, Deputy Director responsible for research (e-mail: rscph@rscph.by; tel.: +375 (17) 284-13-70, +375 (17) 284-03-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

**Oksana V. Tonko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department for Epidemiology and Microbiology (e-mail: oxana\_tonko@tut.by; tel.: +375 (17) 265-33-41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>).

**Ol'ga A. Emel'yanova** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Laboratory of Microbiology (e-mail: rscph@rscph.by; tel.: +375 (17) 284-13-70, +375 (17) 284-03-45; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6853-3431>).

## References

1. Den Besten H.M.W., Amézquita A., Bover-Cid S., Dagnas S., Ellouze M., Guillou S., Nychas G., O'Mahony C. [et al.]. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for exposure assessment. *Int. J. of Food Microbiol.*, 2018, vol. 20, no. 287, pp. 18–27. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.006
2. Haddad N., Johnson N., Kathariou S., Métris A., Phister T., Pielaat A., Tassou C. [et al.]. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for hazard characterization. *Int. J. of Food Microbiol.*, 2018, vol. 20, no. 287, pp. 28–39. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.015
3. Vouga M., Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 12–21. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.010
4. Fournier P.E., Drancourt M., Raoult D. New laboratory tools for emerging bacterial challenges. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 15, no. 65 (1), pp. S39–S49. DOI: 10.1093/cid/cix405
5. Metody obshchei bakteriologii [General bacteriology techniques]. In: F. Gerkhardt [et al.] eds. Moscow, Mir Publ., 1984, vol. 3, 536 p. (in Russian).
6. Nezhvinskaya O.E., Dudchik N.V., Kolomiets N.D., Tonko O.V., Drozdova E.V. Metody otsenki epidemiologicheskoi znachimosti uslovnopatogennoi mikroflory [Techniques for assessing epidemiologic significance of opportunistic pathogenic microflora]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik nauchnykh trudov*. In: S.I. Sychik ed. Minsk, RNMB Publ., 2015, vol. 1, no. 25, pp. 69–71 (in Russian).
7. Ismail R., Aviat F., Michel V., Le Bayon I., Gay-Perret P., Kutnik M., Fédérighi M. Methods for recovering microorganisms from solid surfaces used in the food industry: a review of the literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2013, vol. 10, no. 11, pp. 6169–6183. DOI: 10.3390/ijerph10116169
8. Weigl F., Tischer C., Probst A.J., Heinrich J., Markevych I., Jochner S., Pritsch K. Fungal and Bacterial Communities in Indoor Dust Follow Different Environmental Determinants. *PLoS One*, 2016, vol. 21, no. 11 (4), pp. e0154131. DOI: 10.1371/journal.pone.0154131
9. Wang L., Zhang J., Li H., Yang H., Peng C., Peng Z., Lu L. Shift in the microbial community composition of surface water and sediment along an urban river. *Science of The Total Environ.*, 2018, vol. 15, no. 627, pp. 600–612. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.203
10. Lee C.S., Kim M., Lee C., Yu Z., Lee J. The microbiota of recreational freshwaters and the implications for environmental and public health. *Front. Microbiol.*, 2016, vol. 7, pp. 1826. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01826
11. Gorham T., Lee J. Pathogen loading from Canada geese faeces in freshwater: potential risks to human health through recreational water exposure. *Zoonoses Public Health*, 2016, vol. 63, no. 3, pp. 177–190. DOI: 10.1111/zph.12227
12. Lax S., Smith D., Sangwan N., Handley K., Larsen P., Richardson M., Taylor S., Landon E. [et al.]. Colonization and succession of hospital-associated microbiota. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 391, pp. eaah6500. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah6500
13. Bolookat F., Hassanvand M.S., Faridi S., Hadei M., Rahmatinia M., Alimohammadi M. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: A case study in Tehran. *Methods X*, 2018, vol. 5, pp. 1588–1596. DOI: 10.1016/j.mex.2018.11.021
14. Fujiyoshi S., Tanaka D., Maruyama F. Transmission of airborne bacteria across built environments and its measurement standards: a review. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, pp. 2336. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02336
15. Den Reijer P.M., Haisma E.M., Lemmens-den Toom N.A., Willemse J., Koning R.I., Demmers J.A., Dekkers D.H., Rijkers E. [et al.]. Detection of alpha-toxin and other virulence factors in biofilms of *Staphylococcus aureus* on polystyrene and a human epidermal model. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, pp. e0145722. DOI: 10.1371/journal.pone.0145722
16. Zhang H., Zheng Y., Gao H., Xu P., Wang M., Li A., Miao M., Xie X. [et al.]. Identification and characterization of *Staphylococcus aureus* strains with an incomplete hemolytic phenotype. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2016, vol. 6, pp. 146. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00146
17. Bokulich N.A., Lewis Z.T., Boundy-Mills K., Mills D.A. A new perspective on microbial landscapes within food production. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2016, vol. 37, pp. 182–189. DOI: 10.1016/j.copbio.2015.12.008
18. Wang X., Du H., Zhang Y., Xu Y. Environmental microbiota drives microbial succession and metabolic profiles during chinese liquor fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2018, vol. 84, no. 4, pp. e02369–e02417. DOI: 10.1128/AEM.02369-17
19. Kartashova O.L., Utkina T.M. Regulyatsiya persistentnykh svoystv mikroorganizmov faktorami razlichnoi prirody (obzor) [Persistent properties of microorganisms: regulation by different factors (review)]. *Byulleten' Orenburgskogo nauch. tsentra UrO RAN*, 2013, pp. 1–11 (in Russian).
20. Brauner A., Fridman O., Gefen O., Balaban N.Q. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016, vol. 14, pp. 320–330.
21. Ximenes E., Hoagland L., Ku S., Li X., Ladisch M. Human pathogens in plant biofilms: formation, physiology, and detection. *Biotechnol. Bioeng.*, 2017, vol. 114, no. 7, pp. 1403–1418. DOI: 10.1002/bit.26247
22. Dudchik N.V. Investigation of the properties of the soil microbial consortium as a test objects for estimation of integral toxicity. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 82–84 (in Russian).

Dudchik N.V., Sychik S.I., Nezhvinskaya O.E., Kolomiets N.D., Fedorenko E.V., Drozdova E.V., Tonko O.V., Emel'yanova O.A. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.10.eng

Получена: 17.05.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 612.017.2 + 517

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11

Читать  
онлайн



## ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТА НАПРЯЖЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ СЕВЕРА

Е.А. Луговая, И.В. Аверьянова

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, Россия, 685000, г. Магадан, пр. Карла Маркса, 24

*При районировании северных территорий традиционно принят географический подход. Однако, по мнению ряда ученых, этот вопрос нужно рассматривать комплексно. Специалистами НИЦ «Арктика» ДВО РАН предложен метод определения степени дискомфорта среды, включающий оценку ряда факторов: природно-климатического, экономико-географического, социально-экономического и риска проживания (пригодность территории для проживания населения).*

*В связи с этим осуществлена оценка степени коэффициентов напряжения основных физиологических систем функционального состояния у молодых жителей Севера, проживающих в различных субъектах Дальневосточного региона.*

*Методом случайной выборки были обследованы 1632 юноши в возрасте от 17 до 21 года, постоянных жителей Магаданской области. Аналогичная группа юношей-европеоидов была обследована в г. Сусумане (n = 88) и г. Анадыре Чукотского автономного округа (n = 65). Проанализированы основные показатели сердечно-сосудистой системы, микроциркуляции, функции внешнего дыхания и газоанализа, биохимического и микроэлементного профиля организма.*

*Сравнительный анализ собственных данных показал, что по медико-биологическим показателям с расчетом коэффициента дискомфорта (напряжения физиологических систем – «цены адаптации») территория г. Магадана, которая относится к Крайнему Северу, не менее, а в некоторых случаях более дискомфортна по сравнению с субарктической территорией Магаданской области (г. Сусуман) и Арктической зоной (Чукотский автономный округ). Соответственно, коэффициенты дискомфорта суммарно составили в г. Магадане 3,21 усл. ед., в г. Сусумане – 3,42 усл. ед, в г. Анадыре (ЧАО) – 2,90 усл. ед., в центральных районах страны – 0,46 усл. ед.*

*На основании вышеизложенного считаем, что территорию Магаданской области можно назвать зоной сильной дискомфорта.*

**Ключевые слова:** юноши, проживающие на Северо-Востоке России, функциональные резервы, адаптация, сердечно-сосудистая система, внешнее дыхание, газоанализ, микроэлементы.

Эколого-климатические условия Севера накладывают особый отпечаток на работу функциональных систем, предъявляя высокие требования к сохранению постоянства внутренней среды организма человека. Отдельное внимание следует уделить системе внешнего дыхания, которая первой подвергается негативному воздействию холодного воздуха, а также возможным перестройкам метаболизма у лиц, длительно проживающих в экстремальных климатических условиях. Одной из важнейших систем, отражающих степень адаптированности организма человека к экстремальным условиям Севера, является сердечно-сосудистая система.

Сердечно-сосудистая система является сложной транспортной системой, основная функция которой – снабжение кислородом метаболизирующих тканей. Микроциркуляция направлена на обеспечение доставки кислорода в соответствии с метаболическими потребностями всего организма, при этом перфузионное давление является ключевым элементом микроциркуляторной системы [1]. Функциональные свойства микроциркуляции в решающей степени зависят от ее ангиоархитектуры (расположения и морфологии сосудов). Микроциркуляция подвергается непрерывной динамической структурной адаптации (ремоделированию), кон-

© Луговая Е.А., Аверьянова И.В., 2019

**Луговая Елена Александровна** – кандидат биологических наук, доцент, временно исполняющий обязанности директора (e-mail: elena\_plant@mail.ru; тел.: 8 (914) 853-93-44; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-4175>).

**Аверьянова Инесса Владиславовна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний (e-mail: Inessa1382@mail.ru; тел.: 8 (924) 691-11-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>).



тролируемой гемодинамическими и метаболическими стимулами [2]. Функциональное состояние капиллярного русла и лабильность динамических характеристик микроциркуляции создает условия для адаптации кровотока к внешним нагрузкам [3].

Жизнедеятельность человека тесно связана с химическим составом среды обитания и содержанием в ней различных макро- и микроэлементов, которые участвуют в формировании ряда важнейших адаптивных механизмов организма человека [4]. Оценка состояния обмена химических элементов в организме позволяет с достаточной точностью судить об эффективности работы его морфологических систем и риске развития тех или иных патологических состояний. Последнее должно приводить к использованию такой оценки в качестве средства донозологической диагностики [5].

При этом необходимо учитывать различную степень воздействия факторов среды – от умеренного холодового прессинга до экстремального сочетанного влияния на организм в целом. Особый климат северных регионов, несомненно, значительно повышает «цену адаптации», реализация которой не у всех происходит успешно [6]. Северо-Восток России представляет собой обширную территорию, значительно различающуюся по эколого-климатическим условиям, а также степени воздействия абиотических факторов на человека. Магаданская область (МО) может быть разделена на существенно различающиеся подзоны. Можно выделить приморскую часть (г. Магадан), являющуюся циклональной, для которой характерны постоянные ветра и относительно высокая температура воздуха в зимний период ( $-15^{\circ}\text{C}$ ), и континентальную часть (г. Суусман) с почти полным отсутствием ветрового воздействия, но экстремальными пиками температур как в летний ( $+36^{\circ}\text{C}$ ), так и в зимний ( $-53^{\circ}\text{C}$ ) периоды, а также относительно низкой влажностью [7]. Отдельно следует отметить приморскую зону Чукотского автономного округа (ЧАО, г. Анадырь), относящуюся к субарктическому климатическому поясу [8, 9]. Эти неблагоприятные условия вынуждают человека использовать дополнительные средства защиты от влияния факторов окружающей среды [10].

Со второй половины прошлого века на Северо-Востоке России наметилась отчетливая тенденция к формированию устойчивой популяции уроженцев из числа пришедших восточных славян. Современная демографическая ситуация в Магаданской области обусловлена двумя явлениями: с одной стороны – продолжающиеся процессы снижения численности населения в Магаданской области (с 2014 по 2019 г. – на 6,04 %); с другой стороны – формирование постоянного населения, что является положительным демографическим фактором в процессах жизнедеятельности и развития производительных сил Магаданской области.

Молодые мужчины (в возрасте 17–23 лет), не имеющие медицинских диагнозов, половое созревание

которых уже стабилизировалось, а общее состояние физического здоровья можно рассматривать как «условно здоровое», представляют для исследователей наибольший интерес в качестве модели для оценки влияния комплекса природно-социальных факторов для всей северной популяции жителей.

Таким образом, **целью данной работы** явилось проведение оценки степени коэффициентов напряжения основных физиологических систем функционального состояния у молодых жителей Севера, проживающих в различных субъектах Дальневосточного региона.

**Материалы и методы.** Методом случайной выборки были обследованы 1632 юноши в возрасте от 17 до 21 года, постоянных жителей Магаданской области. Аналогичная группа юношей-европеоидов была обследована в г. Суусмане ( $n = 88$ ) и г. Анадыре Чукотского автономного округа ( $n = 65$ ).

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировали в открытой системе по принципу «объем – поток» с помощью компьютерного спироанализатора КМ АР 01 «Диамант-С» (Россия). Должные величины рассчитывали в соответствии с общепринятым в Российской Федерации стандартом оценки спирографических проб [11]. Выраженность напряжения в деятельности дыхательной системы оценивали по следующим показателям: МОС25 % – мгновенная объемная скорость на участке 25 % от ФЖЕЛ, МОС50 % – мгновенная объемная скорость на участке 50 % от ФЖЕЛ, МОС75 % – мгновенная объемная скорость на участке 75 % от ФЖЕЛ, соотношенными с должными величинами с помощью компьютерного спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (ЗАО «Диамант», г. Санкт-Петербург).

Для оценки напряжения в системе показателей газообмена у юношей в состоянии покоя использовали метабологграф MedGraphics VO2000 (США), принцип работы которого основан на методе «непрямой калориметрии» [12]. Определяли энерготраты в состоянии покоя в сутки (REE, ккал/сут) и соотносили к должному уровню (REE/Ped, %).

Степень напряжения в деятельности сердечно-сосудистой системы оценивали на основе показателей сердечно-сосудистой системы путем измерения систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления автоматическим тонометром Nesei DS-1862 (Япония), а также на основе изучения структуры капилляров и микроциркуляции в зоне эпонихия (кожного валика) ногтевого ложа с использованием компьютерного видеокапилляроскопа «Капилляроскан-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Сколково, г. Москва), оснащенного оптическим зондом с 200–400-кратным увеличением. Все записи сделаны в положении сидя при комфортной температуре окружающей среды от 22 до 25  $^{\circ}\text{C}$ , с положением руки на уровне сердца [13]. Расчет морфометрических характеристик проводили на основе программного обеспечения прибора. Проанализированы сле-

дующие морфофункциональные показатели сосудов микроциркуляторного русла: диаметр артериального отдела (мкм), диаметр венозного отдела (мкм), длина капилляра (мкм), коэффициент деформации (усл. ед.).

Степень напряжения биохимического профиля оценивали на основе определения глюкозы (ммоль/л) в капиллярной крови, взятой в утренние часы натощак, спустя 10–12 ч после последнего приема пищи, с использованием портативного биохимического экспресс-анализатора CardioChek PA (США).

Изучение элементного «портрета» населения отдельных биогеохимических регионов с целью научной разработки и внедрения мероприятий по устранению выявленных микроэлементозов является перспективным направлением современной медицины [14]. Кратковременные по экспозиции и значительные по степени отклонения элементного статуса изменения отражаются в их концентрации в жидких средах организма. Твердые ткани (волосы, ногти, кости) представляют элементный статус, формирующийся в течение длительного времени (недели, месяцы, годы) и также пригодны для целей клинической и гигиенической донозологической диагностики, в том числе для оценки и мониторинга на популяционном уровне.

Оценку дефицитного и избыточного содержания химических элементов в организме проводили по изучению концентрации следующих микро- и макроэлементов (МЭ): Ca, Mg, Cr, I, Mn, Co, Se, Zn, Cu, Fe, K – в волосах с затылочной части головы спектрометрическим методом с индуктивно связанной плазмой на приборе NexION 300 ICP-MS (Perkin Elmer, Shelton, CT, USA) в лаборатории ООО «Микронутриенты» (г. Москва).

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартного пакета Microsoft Excel, пакетов прикладных статистических программ StatSoft Statistica 6.0, Statistica 7.0, IBM SPSS Statistica 21. Рассчитывали средние величины показателей ( $M$ ), ошибки средней ( $\pm m$ ), медианы ( $Me$ ). Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро – Уилка. Значимость различий оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни для выборок с ненормальным распределением. Все показатели отклонений были приведены для удобства к единообразию и измерялись в % от физиологической нормы или общепринятых референтных значений. Далее коэффициенты «цены адаптации» рассчитывали по суммарной доле отклонений для каждой функциональной системы в отдельности и по регионам в целом.

Для сравнения в расчет были включены литературные данные по регионам центральных районов страны: Московской, Ярославской, Влади-

мирской, Тамбовской областей, а также городов Казань и Грозный [15–20].

Все исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и в соответствии с ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 г. № 323<sup>1</sup>, ФЗ от 27.07.2006 г. № 152 «О персональных данных»<sup>2</sup>. До включения в исследование у всех участников оформлено письменное информированное согласие о добровольном участии.

**Результаты и их обсуждение.** Для изучения проявления напряжения в деятельности сердечно-сосудистой системы на основе уровня артериального давления всех обследованных разделили на четыре группы в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. [21]. Распределение юношей г. Магадана по уровню артериального давления показало, что 19 % обследованных характеризовались оптимальным уровнем артериального давления; 30 % – нормальным уровнем; 27 % – высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и у 24 % молодых людей была выявлена артериальная гипертензия I степени. В группе юношей г. Сусумана оптимальное артериальное давление было зафиксировано в 21 % случаев, нормальное артериальное давление – у 42 %, у 21 % – ВНАД и для 16 % характерна артериальная гипертензия I степени. Оптимальное и нормальное артериальное давление – по 29 % обследованных г. Анадыря, высокое нормальное давление – у 34 %, и 8 % имели признаки артериальной гипертензии I степени. Частота встречаемости лиц с ВНАД и артериальной гипертензией I степени была нами расценена как степень напряжения в деятельности сердечно-сосудистой системы и составила в группе юношей г. Магадана 51 %, у молодых людей г. Сусумана – 37 % и у обследованных из г. Анадыря – 42 %, что представлено на рис. 1, а.

Оценка напряжения в структуре капилляров и микроциркуляции проведена путем соотнесения полученных результатов с нормативными величинами, представленными в следующих работах [13, 22], где в качестве нормативных диапазонов приведены следующие показатели: диаметр артериального отдела – 7 до 17 мкм (в среднем  $11,91 \pm 1,87$  мкм), диаметр венозного отдела – от 11,0 до 20,6 мкм (в среднем  $15,0 \pm 2,42$  мкм), длина капилляра – от 92 до 295 мкм (в среднем  $240,0 \pm 38,3$  мкм).

У обследованных юношей-магаданцев диаметр артериального отдела составил  $8,4 \pm 0,1$  мкм, что ниже на 29 % нормативного диапазона, представленного выше. Диаметр венозного отдела составил  $12,1 \pm 0,2$ , 0 мкм, что ниже нормы на 19 %, при этом отмечено увеличение длины капилляра ( $310,0 \pm 5,3$  мкм) на 30 %, что наблюдалось на фоне коэффициента

<sup>1</sup> Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 09.01.2020).

<sup>2</sup> О персональных данных: Федеральный закон от 27.07.2006 № 152 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_61801/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/) (дата обращения: 09.01.2020).

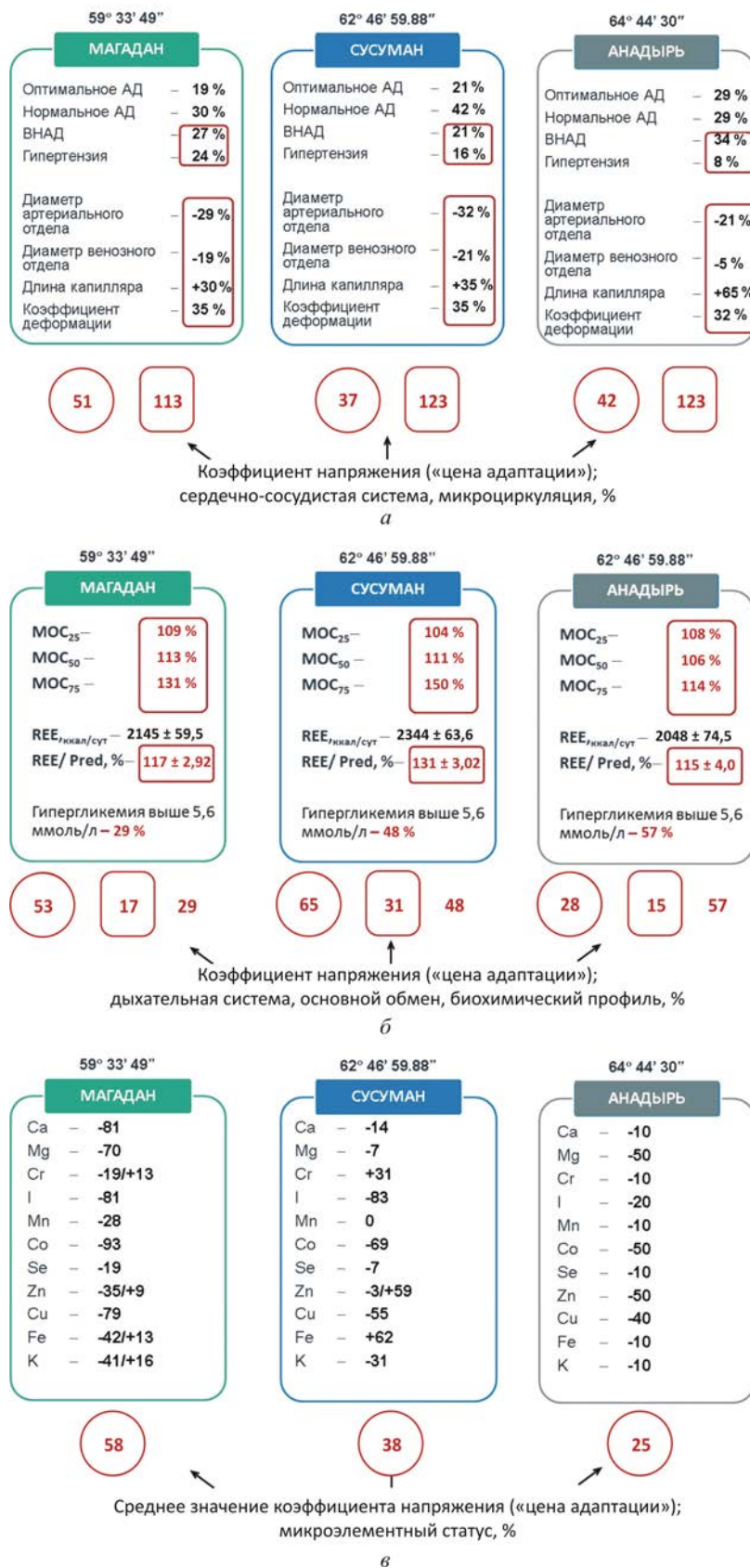


Рис. 1. Степень напряжения у молодых жителей различных субъектов Дальневосточного региона:  
а – сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции; б – некоторых показателей функции внешнего дыхания, газообмена и биохимического профиля; в – микроэлементного профиля

деформации  $35,0 \pm 0,9$  усл. ед. Сумма данных отклонений от нормативного диапазона без учета знака (снижения или увеличения) составила 113 %, что расценено нами как степень напряжение в системе микроциркуляции.

Для юношей г. Сусумана характерны следующие средние показатели микрогемоциркуляции: диаметр артериального отдела –  $8,1 \pm 0,1$  мкм (что ниже на 32 % нормативного диапазона), диаметр венозного отдела –  $11,8 \pm 0,2$  мкм (ниже на 21 %), длина капилляра –  $325,7 \pm 5,6$  мкм (превышение нормы на 35 %), коэффициент деформации –  $35,0 \pm 0,9$  усл. ед. Сумма отклонений морфофункциональных показателей сосудов для юношей г. Сусумана составила 123 %. Сумма напряжения в системе микрогемоциркуляции для молодых жителей г. Анадыря в сумме составила также 123 %, что складывалось из снижения диаметра артериального отдела на 21 % ( $9,33 \pm 0,3$  мкм) и венозного отдела на 5 % ( $17,3 \pm 0,4$  мкм), повышения длины капилляра на 65 % ( $398,0 \pm 14,3$  мкм) на фоне коэффициента деформации  $32,5 \pm 0,1$  усл. ед.

Далее оценена степень напряжения функциональных резервов организма относительно показателей газоанализа, функции внешнего дыхания и биохимического профиля у жителей различных регионов Дальневосточного округа (рис. 1, б). Так, о напряжении в системе внешнего дыхания можно судить на основе превышения должных величин объемно-скоростных характеристик легких, отражающих состояние проходимости верхних (МОС25 %), средних (МОС50 %) и мелких бронхов (МОС75 %). Анализ этих характеристик показал, что для юношей г. Магадана, Сусумана и Анадыря было характерно превышение МОС25 % на 9; 4; 8 %, МОС50 % – на 13; 11; 6 % и МОС75 % – на 31; 50 и 14 % соответственно.

В сумме превышение относительно должных величин относительно показателей МОС25 %, МОС50 %, МОС75 % в группе юношей г. Магадана составило – 53 %, у сусуманцев – 65 %, в группе молодых людей из г. Анадыря – 28 %. Наблюдаемое в группе магаданцев увеличение показателя REE/Ped % на 17 % относительно должных величин, у юношей г. Сусумана – на 31 %, а у анадырцев на 15 % рассматривалось нами как напряжение уровня основного обмена.

В группе молодых жителей г. Магадана было отмечено превышение нормативного диапазона для нормогликемии (5,6 ммоль/л) в 29 % случаев, в группе сусуманцев – в 48 % и у юношей-анадырцев гипергликемия была зафиксирована у 57 % обследуемых, что определено как напряжение биохимического профиля обследуемых лиц различных регионов проживания.

Отклонение от нормативных показателей микроэлементного профиля жителей различных субъектов Дальневосточного региона, степень напряжения которого выражена в виде суммы дефицитов и избытков (для удобства деленная на 100), в группе магаданцев составила 58 %, в группе юношей г. Сусумана – 38 % и у молодых людей г. Анадыря – 25 % (рис. 1, в). У всех обследованных ниже нижней границы референтных значений оказалось содержание Co, Ca, Mg, Se [23].

На рис. 2 представлен сочтенный портрет аллостатического напряжения функциональных резервов организма молодых жителей, проживающих в более благоприятных климатических условиях, составленный по результатам исследований в центральных районах страны [15–20], у которых средняя степень напряжения по проанализированным показателям составила 45 %, что принято нами как условная норма.

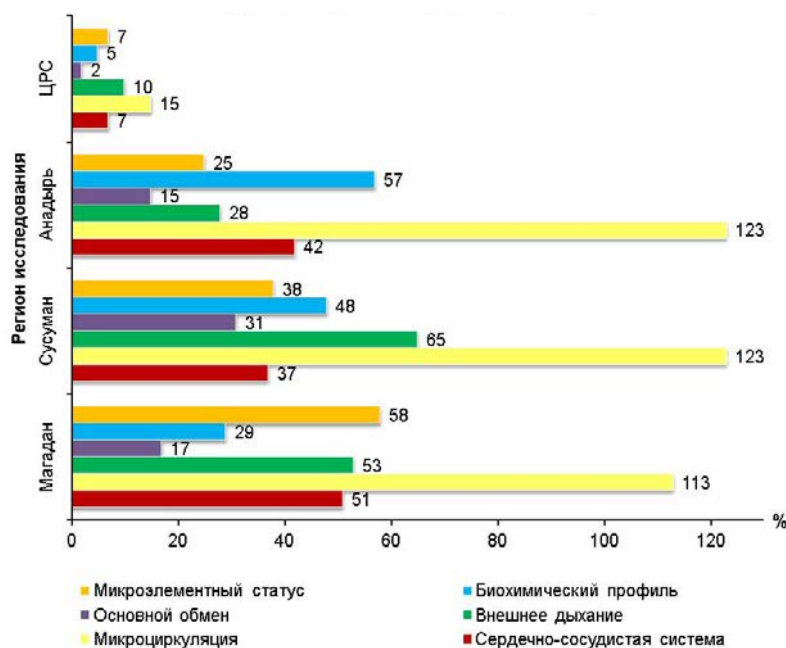


Рис. 2. Суммарный пул коэффициентов напряжения основных систем функционального состояния молодых жителей Дальневосточного региона в сравнении с жителями центральных районов страны

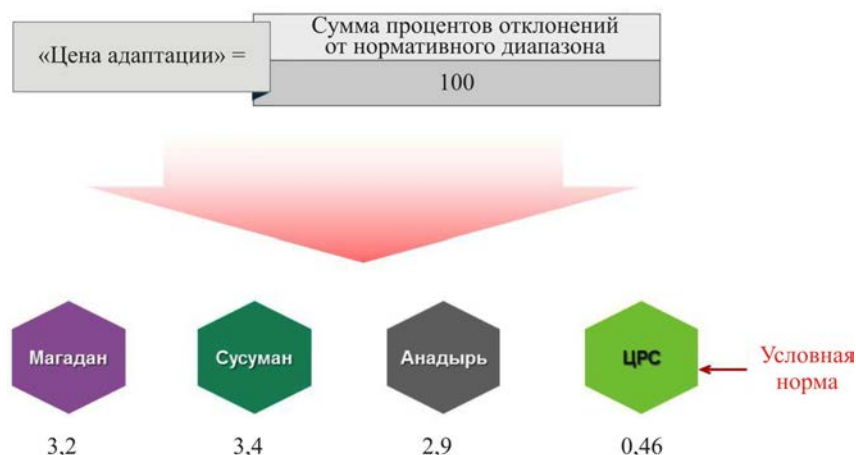


Рис. 3. Коэффициент «цены адаптации» (усл. ед.) у молодых жителей г. Магадана, г. Сусумана, г. Анадыря, средней части России

На основании данных, представленных на рис. 2, проведен расчет коэффициента «цены адаптации» в виде суммы коэффициентов степени напряжения физиологических систем, представляющий собой сумму отклонений от физиологического нормативного коридора, деленного на 100 (рис. 3). Величина расчетного коэффициента в группе юношей г. Магадана составила 3,2 усл. ед., у сусуманцев – 3,4 усл. ед., у жителей г. Анадыря – 2,9 усл. ед., у а жителей средней полосы России – 0,46 усл. ед. Таким образом, полученные нами данные достаточно наглядно демонстрируют тот факт, что более экстремальные климатогеографические факторы приводят к формированию напряжения в деятельности основных физиологических систем, что проявляется выраженным отклонением от нормативного диапазона.

Таким образом, полученные результаты комплексной оценки состояния основных показателей деятельности систем, испытывающих наибольшее напряжение при воздействии неблагоприятных или экстремальных факторов среды, демонстрируют различия в функциональном состоянии даже среди лиц, проживающих в разных северных регионах. Эти различия еще более выражены в сравнении с аналогичными данными жителей центральных регионов России. Проведенные исследования показали, что данный подход, основанный на выявлении степени напряжения в функционировании основных физиологических систем, отражающихся в отклонениях проанализированных показателей от физиологических норм, может лечь в основу выявления степени адаптированности («цены адаптации») к экстремальным условиям Севера. Применение медико-биологической оценки позволит обнаружить наиболее уязвимые физиологические системы при адаптации к Северу, выявить факторы риска здоровью и поможет в формировании стратегии улучшения качества жизни жителей северных и арктических регионов.

Эколого-климатические условия Севера накладывают особый отпечаток на работу функциональных систем, предъявляя высокие требования к со-

хранению постоянства внутренней среды организма человека. Проведение исследований различных групп населения Магаданской области из числа укорененных европеоидов, уроженцев региона в 1–3-м поколениях, являющихся учащимися высших, средних специальных заведений, показало, что региональные особенности морфофункциональных характеристик лиц, проживающих в различных климатогеографических зонах, имеют ряд отличий. Отдельное внимание при этом следует уделить системе внешнего дыхания, которая первой подвергается негативному воздействию холодного воздуха, а также возможным перестройкам метаболизма у лиц, длительно проживающих в данных экстремальных климатических условиях. При этом следует учитывать различную степень воздействия факторов среды – от умеренного холодового прессинга до экстремального сочетанного влияния на организм в целом. Сравнительный анализ метаболизма и функции внешнего дыхания у юношей – постоянных жителей различных климатогеографических зон Северо-Востока России показал, что компенсаторно-приспособительные перестройки в работе физиологических систем наблюдались во всех обследованных группах. Более всего они были характерны для жителей континентальной части Магаданской области, у которых адаптационные сдвиги направлены на минимизацию выраженного холодового воздействия, характерного для этой климатической зоны. При этом у юношей данной группы были установлены наибольшие показатели суточных энергозатрат, обеспечивающих поддержание повышенной теплопродукции. Также зафиксирована максимальная среди всех обследованных юношей проходимость дистальных бронхиол, необходимая как для адекватного снабжения организма кислородом, так и защиты от низких температур атмосферного воздуха.

Анализ собственных данных показал, что по медико-биологическим показателям территория г. Магадана, которая относится к Крайнему Северу, не менее, а в некоторых случаях более дискомфорт-

на по сравнению с субарктической территорией Магаданской области (г. Сусуман) и Арктической зоной (Чукотский автономный округ). Соответственно, коэффициенты дискомфорта суммарно составили в г. Магадане 3,21 усл. ед., в г. Сусумане – 3,42 усл. ед., в г. Анадыре (ЧАО) – 2,90 усл. ед., в центральных регионах страны – 0,46 усл. ед. На основании вышеизложенного территорию Магадан-

ской области можно назвать зоной сильной дискомфорта, наиболее выраженной в континентальной части.

**Финансирование.** Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how / J.P.R. Moore, A. Dyson, M. Singer, J. Fraser // *British Journal of Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 366–375. DOI: 10.1093/bja/aev163
2. Camargo C.P., Gemperli R. Endothelial Function in Skin Microcirculation // *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*. – 2018. – P. 673–679. DOI: 10.1016/b978-0-12-812348-5.00047-7
3. Gonzalez-Alonso J., Crandall C.G., Johnson J.M. The cardiovascular challenge of exercising in the heat // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586, № 1. – P. 45–53. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.142158
4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Корчина Т.Я. Донозологическая диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения северного региона // *Экология человека*. – 2013. – № 5. – С. 8–13.
6. Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., Четчина И.И. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на севере, подходы к профилактике и лечению // *Экология человека*. – 2009. – № 6. – С. 26–30.
7. Якубович И.А. Геоэкологические особенности Магаданской области. – Магадан: Кордис, 2002. – 179 с.
8. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations / W.R. Leonard, M. Sorensen, V.A. Galloway, G.J. Spencer, M.J. Mosher, L. Osipova, V.A. Spitsyn // *Am. Journ. of Human Biology*. – 2002. – Vol. 14, № 5. – P. 609–620. DOI: 10.1002/ajhb.10072
9. Snodgrass J.J. Health of Indigenous Circumpolar Populations // *Annual Review of Anthropology*. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 69–87. DOI: 10.1146/annurev-anthro-092412-155517
10. Risikko T., Makinen T., Hassi J. Assessment and management of cold risks in construction industry // *Barents*. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P. 18–20. DOI: 10.3402/ijch.v6i2i2.17557
11. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей / Р.Ф. Клемент, А.А. Лаврушин, Ю.М. Котегов, П.А. Тер-Погосян. – Л.: МЗ СССР, ВНИИ пульмонологии, 1986. – 79 с.
12. Walsh T.S. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 120–131. DOI: 10.1093/bja/aeg128
13. Lambova S., Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy of the toes in healthy subjects // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 1262–1264. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5709
14. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Атомовиты. – М.: Гелиос АРВ, 2000. – Т. 2. – 672 с.
15. Динамические показатели внешнего дыхания у студентов ЧГУ после дозированной физической нагрузки / С.С. Абумуслимов, В.А. Анзоров, С.В. Морякина, З.А. Магомедова // *Вестник Чеченского государственного университета*. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 23–25.
16. Сравнение ключевых показателей функции внешнего дыхания студентов трех групп здоровья / Р.А. Гайнуллин, А.П. Исаев, В.Ф. Репин, Ю.Б. Кораблева // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 131–135.
17. Спирометрические и электрокардиографические показатели студентов после кратковременной двигательной нагрузки / А.А. Мажидова, Х.Б. Хутаева, М.С. Магомадова, С.С. Абумуслимов // *Наука и молодежь: сборник трудов всерос. науч.-практ. конф. студентов, молодых ученых и аспирантов*. – Иркутск, 2018. – С. 114–118.
18. Пешков М.В., Шарайкина Е.П. Гендерные особенности показателей биоимпедансометрии в зависимости от индекса массы тела студентов // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2014. – № 6. – С. 52–57.
19. Норейко С.Б. Особенности газообмена здоровых людей работоспособного возраста // *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. – 2011. – № 12. – С. 61–63.
20. Параметры основного обмена и метаболического возраста у студентов-медиков / Н.С. Слободская, Л.В. Янковская, Л.В. Кежун, Ю.И. Белоус // *Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф.* – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 861–864.
21. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E.A. Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D.L. Clement, A. Coca [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy439
22. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? / M. Etehad Tavakol, A. Fatemi, A. Karbalaie, Z. Emrani, B.E. Erlandsson // *Biomed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–17. DOI: 10.1155/2015/974530
23. Степанова Е.М., Луговая Е.А. Характеристика элементного баланса у юношей-аборигенов и европеоидов – постоянных жителей Чукотского автономного округа // *Экология человека*. – 2019. – № 12. – С. 14–19. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-12-14-19

*Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 101–109. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11*



## ASSESSING TENSION COEFFICIENT OF BODY ADAPTATION RESERVES UNDER CHRONIC EXPOSURE TO FACTORS EXISTING IN POLAR REGIONS

**E.A. Lugovaya, I.V. Aver'yanova**

«Arctica» Scientific and Research Center, the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,  
24 Karla Marksa Ave., Magadan, 685000, Russian Federation

*When northern territories are divided into different zones, it is conventionally done as per a geographic approach. However, according to some researchers, the issue is to be considered within a more complex approach. Experts at «Arctica» Scientific Research Center of the RAS Far East Division suggested a procedure for determining a degree of environment discomfort; the procedure included assessing several factors: natural and climatic, economic-geographic, socioeconomic ones and factors related to the environment on a territory being suitable for living.*

*Our research goal was to assess tension coefficients of basic physiological systems and functional state of young people living in the North, in different Far East regions.*

*We applied random sampling and examined 1,632 young males aged from 17 to 21 who permanently resided in Magadan region. Similar groups made up of Caucasian young males were examined in Susuman settlement (n = 88) and Anadyr in Chukotka Autonomous Area (n = 65). We analyzed basic functional parameters of the cardiovascular system, microcirculation, external breath functioning, gas analysis, biochemical and microelement profile of a body.*

*Comparative analysis of all the obtained data reveal that Magadan city territory which is considered to belong to Zapolyarye (extreme climatic conditions) is no less uncomfortable, and in some relation even more uncomfortable, as per medical and biological parameters than subarctic territories in Magadan region (Susuman) or arctic zone (Anadyr, Chukotka) as it is shown by calculated discomfort coefficient. Accordingly, aggregated discomfort coefficients amounted to 3.21 arbitrary units in Magadan; 3.42 arbitrary units, in Susuman; 2.90 arbitrary units; in Anadyr (Chukotka); 0.46 arbitrary units, in Central Russia.*

*Given all the above stated, we believe that Magadan region territory can be considered a territory with a high discomfort degree.*

**Key words:** young males living in north-eastern Russia, functional reserves, adaptation, cardiovascular system, external breath, gas analysis, microelements.

### References

1. Moore J.P.R., Dyson A., Singer M., Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *British Journal of Anaesthesia*, 2015, vol. 115, no. 3, pp. 366–375. DOI: 10.1093/bja/aev163
2. Camargo C.P., Gemperli R. Endothelial Function in Skin Microcirculation. *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*, 2018, pp. 673–679. DOI: 10.1016/b978-0-12-812348-5.00047-7
3. Gonzalez-Alonso J., Crandall C.G., Johnson J.M. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J. Physiol*, 2008, vol. 586, no. 1, pp. 45–53. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.142158
4. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya [Human microelementosis: etiology, classification, and organ-related pathology]. Moscow, Meditsina Publ., 1991, 496 p. (in Russian).
5. Korchina T.Ya. The heart disease donozological diagnostic in population of the north region. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 5, pp. 8–13 (in Russian).
6. Khasnulin V.I., Khasnulina A.V., Chechetkina I.I. The northern stress, arterial hypertension in the north, approach to prophylaxis and treatment. *Ekologiya cheloveka*, 2009, no. 6, pp. 26–30 (in Russian).
7. Yakubovich I.A. Geoekologicheskie osobennosti Magadanskoi oblasti [Geoecological peculiarities of Magadan region]. Magadan, Kordis Publ., 2002, 179 p. (in Russian).
8. Leonard W.R., Sorensen M., Galloway V.A., Spencer G.J., Mosher M.J., Osipova L., Spitsyn V.A. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *Am. Journ. of Human Biology*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 609–620. DOI: 10.1002/ajhb.10072
9. Snodgrass J.J. Health of Indigenous Circumpolar Populations. *Annual Review of Anthropology*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 69–87. DOI: 10.1146/annurev-anthro-092412-155517

© Lugovaya E.A., Aver'yanova I.V., 2020

**Elena A. Lugovaya** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, temporarily acting as the Director (e-mail: elena\_plant@mail.ru; tel.: +7 (914) 853-93-44; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6583-4175>).

**Inessa V. Aver'yanova** – Candidate of Biological Sciences, leading researcher at the Laboratory of Extremal State Physiology (e-mail: Inessa1382@mail.ru; tel.: +7 (924) 691-11-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>).

10. Risikko T., Makinen T., Hassi J. Assessment and management of cold risks in construction industry. *Barents*, 2001, vol. 4, no. 1, pp. 18–20. DOI: 10.3402/ijch.v6i2i2.17557
11. Klement R.F., Lavrushin A.A., Kotegov Yu.M., Ter-Pogosyan P.A. Instruksiya po primeneniyu formul i tablits dolzhnykh velichin osnovnykh spirograficheskikh pokazatelei [Guide on how to apply formulas and proper values tables for basic spirometry parameters]. Leningrad, MZ SSSR, VNII pul'monologii Publ., 1986, 79 p. (in Russian).
12. Walsh T.S. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients. *Br. J. Anaesth*, 2003, vol. 91, pp. 120–131. DOI: 10.1093/bja/aeg128
13. Lambova S., Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy of the toes in healthy subjects. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015, vol. 74, no. 2, pp. 1262–1264. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5709
14. Suslikov V.L. Geokhimicheskaya ekologiya boleznei. Atomovity [Geochemical ecology of diseases. Bioelements]. Moscow, Gelios ARV Publ., 2000, vol. 2, 672 p. (in Russian).
15. Abumuslimov S.S., Anzorov V.A., Moryakina S.V., Magomedova Z.A. Dinamicheskie pokazateli vneshnego dykhaniya u studentov ChGU posle dozirovannoi fizicheskoi nagruzki [Dynamic parameters of external breath in students attending the Chechen State University after graduated physical loads]. *Vestnik chechenskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2016, vol. 21, no. 1, pp. 23–25 (in Russian).
16. Gainullin R.A., Isaev A.P., Repin V.F., Korableva Yu.B. Comparison of key indicators of external respiration function in students of three health groups. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2016, vol. 12, no. 2, pp. 131–135 (in Russian).
17. Mazhidova A.A., Khutaeva Kh.B., Magomadova M.S., Abumuslimov S.S. Spirometricheskie i elektrokardiograficheskie pokazateli studentov posle kratkovremennoi dvigatel'noi nagruzki [Spirometric and electrocardiographic parameters in students after a short-term movement load]. *Nauka i molodezh': Sbornik trudov vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, molodykh uchenykh i aspirantov*. Irkutsk, 2018, pp. 114–118 (in Russian).
18. Peshkov M.V., Sharaikina E.P. Gender features of bioelectrical impedance analysis indicators according to the body mass index in students. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2014, no. 6, pp. 52–57 (in Russian).
19. Noreiko S.B. Features of gas exchange of healthy people of working age. *Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta*, 2011, no. 12, pp. 61–63 (in Russian).
20. Slobodskaya N.S., Yankovskaya L.V., Kezhun L.V., Belous Yu.I. Parametry osnovnogo obmena i metabolicheskogo vozrasta u studentov-medikov [Basic metabolism and metabolic age parameters in students attending medical HEEs]. *Aktual'nye problemy meditsiny: materialy ezhegodnoi itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Grodno, GrGMU Publ., 2017, pp. 861–864 (in Russian).
21. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A. [et al.]. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2018, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy439
22. Etehad Tavakol M., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B.E. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 2015, pp. 1–17. DOI: 10.1155/2015/974530
23. Stepanova E.M., Lugovaya E.A. Hair microelement profile in young aboriginal- and caucasian men in the Chukotka autonomous district (Arctic Russia). *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 12, pp. 14–19 (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2019-12-14-19

Lugovaya E.A., Aver'yanova I.V. Assessing tension coefficient of body adaptation reserves under chronic exposure to factors existing in polar regions. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 101–109. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.11.eng

Получена: 29.01.2020

Принята: 04.06.2020

Опубликована: 30.06.2020





## ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ФОРМАЛЬДЕГИДОМ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПОДРОСТКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ

Л.Б. Маснавијева, И.В. Кудаева

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, Ангарск,  
12а микрорайон, 3

*Загрязнение воздушной среды формальдегидом оказывает негативное влияние на состояние здоровья населения, в первую очередь, на иммунную систему как наиболее чувствительную к воздействию факторов внешней среды.*

*Изучены уровни специфических аутоантител и цитокинов у подростков в зависимости от индивидуальной ингаляционной нагрузки формальдегидом. Для каждого школьника был рассчитан персонализированный индекс опасности ингаляционного воздействия формальдегида. В формулу для его расчета были внесены данные об уровнях загрязнения формальдегидом воздуха учебных и жилых помещений, атмосферного воздуха, антропометрические и спирометрические данные, а также информации о режиме дня школьников. У подростков изучено сыновоточное содержание цитокинов и специфических аутоантител, отражающих состояние иммунной системы. В работе выявлены корреляционные связи между коэффициентом опасности воздействия формальдегида и содержанием аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I и к Fc-фрагменту IgG, уровнями интерлейкина-2, альфа- и гамма-интерферонов. Отмечено увеличение доли лиц с повышенной иммунореактивностью аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I и к Fc-фрагменту IgG с ростом коэффициента опасности воздействия формальдегида. Установлено увеличение силы и количества корреляционных связей между изучаемыми показателями иммунной системы, свидетельствующее об усилении сопряженности про- и противовоспалительных процессов при ингаляционной нагрузке формальдегидом, превышающей референтные уровни. У подростков, имеющих коэффициент опасности воздействия формальдегида выше единицы, выявлено снижение концентрации интерлейкина-2, альфа- и гамма-интерферонов и напряжение в системе про- и противовоспалительных процессов с увеличением уровня ингаляционной нагрузки формальдегидом.*

**Ключевые слова:** загрязнение воздушной среды, ингаляционная нагрузка, формальдегид, подростки, иммунная система, интерлейкины, интерфероны, аутоантитела.

Загрязнение воздушной среды играет важную роль в формировании риска нарушений здоровья населения, проживающего в промышленных городах [1, 2]. В выбросах предприятий химической и нефтеперерабатывающей промышленности содержатся ароматические углеводороды, сероводород, диоксиды серы и азота, оксид углерода. Повышенные уровни загрязнения атмосферного воздуха, обусловленные выбросами промышленных предприятий, могут стать причиной развития патологии органов-мишеней, вызванной влиянием поллютантов [3–5]. Известно, что поступление в организм формальдегида, бенз(а)перена, фенола, диоксида азота оказывает влияние на иммунную систему [3, 6–8], изменение активности которой проявляется в модификации синтеза цитокинов иммунокомпетентными клетками. Поллютанты воздушной среды, влияя на интенсивность клеточного обновления, также могут вызывать изменение продукции аутоантител (ауто-АТ),

которые, как известно, участвуют в клиренсе клеток, подвергшихся апоптозу.

**Цель исследования** – изучение содержания цитокинов и специфических аутоантител у подростков в зависимости от уровня индивидуальной нагрузки формальдегидом.

**Материалы и методы.** На начальном этапе исследования проведено анкетирование родителей (законных представителей) 1150 подростков 11–17 лет, проживающих на территории промышленных городов и сельской местности Иркутской области. После подписания информированного согласия 805 школьников были осмотрены врачами-специалистами, проведен анализ учетных форм № 112. Критериям включения в углубленное обследование соответствовал 561 подросток. Эти подростки имели I и II группы здоровья, постоянно проживали и посещали общеобразовательные учреждения на изучаемых территориях, у них не наблюдалось признаков респира-

© Маснавијева Л.Б., Кудаева И.В., 2020

**Маснавијева Людмила Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru, тел.: 8 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Кудаева Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, ведущий клинико-диагностической лабораторией (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; тел.: 8 (914) 003-19-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

торных заболеваний и обострений соматической патологии в период обследования и на протяжении двух недель до него.

Индивидуальная химическая нагрузка на организм подростков оценивалась с использованием данных об уровнях примесей в атмосферном воздухе, концентрации приоритетных поллютантов в воздухе помещений (жилых и учебных). В формулу для расчета дозовой химической ингаляционной нагрузки были внесены персонифицированные данные школьников (антропометрические и спирометрические параметры, информации о режиме дня учащихся). Коэффициенты опасности ( $HQ$ ) ингаляционного воздействия формальдегида рассчитаны в соответствии с руководством Р 2.1.10.1920-04<sup>1</sup> с учетом персонифицированных данных индивидов. В соответствии с  $HQ$  воздействия формальдегида подростков разделили на две группы. В группу I вошли 227 школьников с  $HQ$  менее единицы, группа II состояла из 423 подростков с  $HQ$ , равным единице и выше. В I группе 41,2 % – лица мужского пола (средний возраст  $14,31 \pm 0,12$  г.), 58,8 % – лица женского пола (средний возраст  $14,79 \pm 0,09$  г.). Группа II включала 47,3 и 52,7 % юношей и девушек соответственно (средний возраст  $14,66 \pm 0,12$  и  $15,01 \pm 0,10$  г. соответственно).

В утренние часы натощак у подростков производился забор крови. Изучено сывороточное содержание цитокинов: интерлейкинов-2 и -10, альфа- и гамма-интерферонов (IL-2, IL-10, INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ ). Определение уровней цитокинов осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест-систем («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Референтные уровни для IL-2 и IL-10 составили 0-10 пг/мл, INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  – до 5 и 15 пг/мл соответственно.

Также в сыворотке крови школьников определены относительные уровни ауто-АТ к нативной ДНК (нДНК), Fc-фрагменту IgG, бета-2-гликопротеину I ( $\beta_2$ -ГП I), которые отражают состояние иммунной системы. Для определения содержания антител иммуноферментным методом использовали тест-системы «ЭЛИ-Висцero-Тест-16» («Иммункулус», г. Москва). Для относительного содержания специфических ауто-АТ указанной тест-системы референтным является диапазон от -20 до +10 %.

Статистический анализ результатов выполнен в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с применением непараметрических тестов:  $U$ -критерий Mann – Whitney, ранговая корреляция Spearman ( $r$ ). Результаты исследования представлены в виде медианы и 25–75-го квартилей ( $Me$  ( $LQ$  –  $UQ$ )). Межгрупповые различия в частоте встречаемости повышенных уровней исследуемых показателей выявляли методом оценки распространенности признака в выборке. Критическим уровнем статистической значимости различий ( $p$ ) являлось значение 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке качества атмосферного воздуха, воздуха жилых и учебных помещений на изучаемых территориях были установлены превышения референтных уровней по содержанию формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота. Среднегодовое содержание взвешенных веществ в атмосферном воздухе варьировалось от 0,012 до 0,142 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе жилых и учебных помещений оно находилось в диапазонах 0,026–0,172 и 0,033–0,135 мг/м<sup>3</sup> соответственно (референтные уровни – 0,075 мг/м<sup>3</sup>). Для диоксидов азота и серы аналогичные диапазоны составили соответственно: 0,007–0,062 мг/м<sup>3</sup> и 0,0004–0,038 мг/м<sup>3</sup> – для атмосферного воздуха, 0,007–0,030 мг/м<sup>3</sup> и 0,0001–0,033 мг/м<sup>3</sup> – для воздуха домов и квартир и 0,008–0,044 и 0,002–0,018 мг/м<sup>3</sup> – для воздушной среды школ (референтные значения для данных соединений составляют 0,04 и 0,05 мг/м<sup>3</sup>). Среднегодовые концентрации оксида углерода и формальдегида в атмосферном воздухе составили 0,11–2,34 и 0,000–0,006 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе жилых помещений – 0,563–0,678 и 0,0014–0,0066 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе учебных помещений – 0,073–0,340 и 0,000–0,006 мг/м<sup>3</sup> соответственно. Референтные концентрации для оксида углерода и формальдегида составляют 3,0 и 0,003 мг/м<sup>3</sup> соответственно.

По данным проведенного анкетирования подростки проводят дома и в школе от 20 до 23 ч в сутки, поэтому загрязнение воздуха помещений вносит значительный вклад в формирование химической нагрузки индивидов и  $HQ$  их воздействия. Наибольший вклад в риск нарушений иммунитета вносит воздействие формальдегида, персонифицированные  $HQ$  которого у обследованных подростков варьировали от 0,60 до 2,03 (среднее значение –  $1,35 \pm 0,02$ ). При этом повышенные коэффициенты опасности его воздействия обусловлены поступлением данного вещества в воздух помещений из предметов мебели, строительных и отделочных материалов [9], в атмосферный воздух – за счет выбросов промышленных предприятий [3, 5].

Установлено, что среднее значение концентрации IL-2 у подростков II группы было ниже, чем в группе I (табл. 1). В связи с тем, что данный интерлейкин определяет длительность и тип иммунного ответа, принимает участие в регуляции содержания INF- $\gamma$ , оказывая стимулирующее влияние на его синтез [10], снижение уровня IL-2 может вызвать изменение концентрации гамма-интерферона. Что подтверждается выявленными более низкими уровнями INF- $\gamma$  в группе II. Известно, что Т-хелперы 1-го типа (Th-1) продуцируют IL-2 и INF- $\gamma$ , следовательно, пониженное содержание данных цитокинов у школьников II группы может косвенно указывать на снижение активности Th-1. Установлено, что в группе детей с  $HQ \geq 1$  значения конститутивной

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Таблица 1

Содержание цитокинов и аутоантител у подростков в условиях ингаляционного воздействия формальдегида, *Me (LQ – UQ)*

Показатель, единицы измерения	Группа I	Группа II	<i>p</i>
IL-2, пг/мл	4,51 (1,56–7,25)	2,71 (0,01–5,38)	0,000
IL-10, пг/мл	3,42 (0,7–6,76)	3,39 (1,40–6,44)	0,713
INF-α, пг/мл	3,76 (1,43–14,13)	0,36 (0,01–4,87)	0,000
INF-γ, пг/мл	5,91 (4,23–8,32)	2,81 (1,89–4,89)	0,000
Ауто-АТ к нДНК, %	4,64 (–6,27–20,59)	0,93 (–10,54–11,48)	0,003
Ауто-АТ к β <sub>2</sub> -ГП I, %	–19,83 (–29,08...–11,75)	–1,56 (–14,55–11,09)	0,000
Ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG, %	–7,57 (–13,70...–1,87)	3,97 (–8,25–12,68)	0,000

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий.

концентрации INF-α, обладающего противовирусной активностью, были значительно ниже (в 10 раз). Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что у подростков с ингаляционной нагрузкой формальдегидом в пределах референтных уровней наблюдаются признаки воспалительных реакций, при воздействии более высоких концентрациях данного токсиканта существует повышенная вероятность развития хронического течения воспалительных заболеваний.

Подтверждением данного предположения также послужили результаты анализа содержания ауто-АТ в группах с различной ингаляционной нагрузкой формальдегидом. Известно, что высокая концентрация специфичных ауто-АТ служит признаком формирования нарушений в органах и системах, вызванных в том числе бактериальными и вирусными агентами, причем задолго до клинической манифестации заболеваний [11]. Повышенные уровни ауто-АТ к нДНК в группе II выявлялись реже, чем в группе I (31,8 и 20,7 % соответственно, *p* < 0,005). Среди обследуемых с *HQ* ≥ 1 доля лиц, имеющих гипериммунореактивность ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG и к β<sub>2</sub>-ГП I была в 4,5 и 9,0 раза больше (32 %, *p* < 0,005; 28 %, *p* < 0,005 соответственно) чем в группе I (7 и 3 % соответственно), что свидетельствует о большей частоте возникновения инфекционных и воспалительных процессов у школьников II группы. Так как известно, что повышение уровней ауто-АТ к ДНК и бета-2-гликопротеину 1 указывает на активацию апоптоза клеток, чаще всего индуцированного активной вирусной или бактериальной инфекцией, а ауто-АТ к Fc-фрагментам иммуноглобулинов отражает защитную реакцию иммунной системы, направленную на ограничение активности воспалительного процесса [11]. Ранее проведенными исследованиями было установлено, что у детей, проживающих в районах со средним уровнем загрязнения атмосферного воздуха, наблюдалось повышение содержания ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы, которое является признаком развития воспалительных процессов, обусловленных воздействием инфекционных факторов, а у школьников из районов с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, имеющих повышенные риски формирования патологии иммун-

ной системы, отмечалась сниженная иммунореактивность этих антител [12].

Анализ относительного содержания ауто-АТ в зависимости от персонифицированной химической нагрузки формальдегидом позволил установить, что уровень ауто-АТ к β<sub>2</sub>-ГП I и к Fc-фрагменту IgG во второй группе был статистически значимо выше, а к нДНК – ниже, чем в первой. Это свидетельствует о том, что снижение резистентности организма к действию инфекционных агентов у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, обусловлено, в первую очередь, суммарной ингаляционной нагрузкой формальдегидом атмосферного воздуха и воздуха помещений.

Роль формальдегида в изменении показателей гуморального иммунитета у подростков подтверждается наличием корреляционных связей между химической нагрузкой поллютантами и содержанием цитокинов и аутоантител (табл. 2). Установлено, что воздействие формальдегида выражается в снижении уровня IL-2, INF-γ и INF-α и в увеличении содержания ауто-АТ к β<sub>2</sub>-ГП I и к Fc-фрагменту IgG.

Следует отметить, что ассоциации, установленные для всех обследованных в целом, были характерны для группы подростков с *HQ* ≥ 1 (см. табл. 2), за исключением связи между *HQ* и уровнем АТ к Fc-фрагменту IgG. Данная корреляционная связь отмечалась в общей выборке (*R* = 0,32, *p* < 0,001), но отсутствовала в группах I и II, рассматриваемых по отдельности. Отсутствие корреляционной связи между концентрацией IL-10 и химической нагрузкой формальдегидом свидетельствует о том, что более высокие значения уровня данного цитокина у подростков второй группы являются не прямым следствием влияния формальдегида, а следствием изменений, происходящих в иммунной системе.

При изучении ассоциаций было установлено, что в группе подростков с более высокой ингаляционной нагрузкой формальдегидом сила корреляционных связей между исследуемыми показателями иммунной системы больше, чем в группе I (табл. 3). При этом их характер свидетельствует о наличии напряженности в системе про- и противовоспалительных процессов. Так, в отношении ассоциации между концентрацией IL-2 и INF-γ можно

Таблица 2

Корреляционные связи между коэффициентом опасности воздействия формальдегида, содержанием цитокинов и аутоантител у подростков

Показатель	Все обследованные		Группа I		Группа II	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
<i>HQ</i> & ауто АТ к $\beta_2$ -ГП I	0,44	0,001	-0,04	0,500	0,17	0,010
<i>HQ</i> & IL-2	-0,30	0,001	0,06	0,397	-0,25	0,001
<i>HQ</i> & INF- $\alpha$	-0,37	0,001	0,09	0,210	-0,28	0,001
<i>HQ</i> & INF- $\gamma$	-0,45	0,001	-0,01	0,902	-0,12	0,036

Примечание: *R* – коэффициент корреляции; *p* – уровень статистической значимости различий.

Таблица 3

Корреляционные связи между содержанием цитокинов у подростков в зависимости от уровня ингаляционного воздействия формальдегида

Показатель	Группа I		Группа II	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
IL-2 & INF- $\gamma$	-0,06	0,400	0,39	0,0001
IL-2 & IL-10	0,17	0,025	0,44	0,0001
IL-2 & INF- $\alpha$	-0,31	0,0001	0,62	0,0001
INF- $\gamma$ & INF- $\alpha$	-0,03	0,700	0,51	0,0001
IL-10 & INF- $\alpha$	0,13	0,070	0,40	0,0001

Примечание: *R* – коэффициент корреляции; *p* – уровень статистической значимости различий.

отметить следующее. Известно, что Т-хелперы 1-го типа повышают продукцию IL-2, которая способствует функциональной активации Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов, играющих важную роль в защитных реакциях организма [13]. Так как синтез IL-2 является индуцибельным, регуляция IL-2-зависимой пролиферации лимфоцитов напрямую зависит от наличия специфического антигена [14, 15].

Регуляторными функциями в отношении клеток иммунной системы обладает и INF- $\gamma$ , который синтезируется в организме, главным образом, активированными антигенами Т-лимфоцитами (преимущественно Th-1) и NK-клетками. Он активирует макрофаги и усиливает работу клеточного звена иммунитета, играет важную роль в дифференцировке Th-1-лимфоцитов, действуя по принципу положительной обратной связи [16]. О наличии подобных процессов в организме подростков с более высокой ингаляционной нагрузкой формальдегидом свидетельствуют ассоциации между уровнями IL-2 и INF- $\gamma$ . Кроме того, INF- $\gamma$ , наряду с IL-2, способен контролировать активацию клеточного иммунитета с участием Т-регуляторных лимфоцитов [17].

Иммунорегуляторной функцией в плане подавления иммунного ответа обладает также IL-10 за счет его участия в регуляции и осуществлении эффекторных функций Т-регуляторных лимфоцитов. При этом в качестве основного источника синтеза данного интерлейкина выступают активированные CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, активированные LPS моноциты / макрофаги и Th-1. IL-10 негативно регулирует синтез IL-2, INF- $\gamma$ , провоспа-

лительных цитокинов, антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, а также переключает иммунный ответ с Th-1- на Th-2-зависимый тип [18, 19]. Выявленное в нашей работе наличие корреляционной связи между IL-2 и IL-10 при более низких уровнях IL-2 и INF- $\gamma$  у детей II группы, по сравнению с I, на фоне сопоставимых концентраций IL-10 в обеих группах свидетельствует о дисрегуляции механизмов противовоспалительной регуляции иммунного ответа. Кроме того, излишнее подавление интерлейкином-10 продукции IL-2 и INF- $\gamma$  у подростков с *HQ*  $\geq 1$  может привести к развитию аллергопредрасположенности, в том числе и на экополлютанты. В частности, ранее проведенными исследованиями было установлено, что у обследованных детей, обнаруживших сенсибилизацию к формальдегиду, уровень IL-10 в слювах из ротовой полости выше, чем у лиц без реакции к данному аллергену [20]. Данные литературы свидетельствуют, что при действии формальдегида наблюдается активация экспрессии Th-1-цитокинов [21]. О регуляторном напряжении в системе Th-1-лимфоцитов у школьников, имеющих более высокую ингаляционную нагрузку формальдегидом, также может свидетельствовать наличие положительной ассоциации между концентрациями цитокинов (IL-2, INF- $\gamma$ ), которые способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов в Th-1-популяцию, и уровнем INF- $\alpha$ .

На основании полученных в работе результатов разработана схема, отражающая влияние ингаляционного воздействия формальдегида на содержание цитокинов в крови подростков (рисунок).

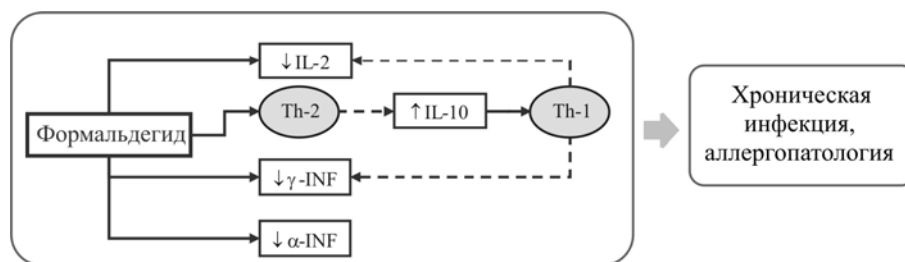


Рис. Влияние ингаляционного воздействия формальдегида на содержание цитокинов у подростков

**Выводы.** В целом в исследовании установлено, что наличие в атмосферном воздухе и воздухе помещений формальдегида в концентрациях, превышающих референтные значения, обуславливает повышенные риски развития патологии иммунной системы подростков. Персонализированные коэффициенты опасности воздействия формальдегида у подростков, проживающих в промышленных центрах, достигают значений 2,03. Выявлено, что увеличение ингаляционной нагрузки формальдегидом сопровождается ростом частоты встречаемости повышенных уровней специфических аутоантител к  $\beta_2$ -ГП I и к Fc-фрагменту IgG, свидетельствующих о развитии патологиче-

ских процессов в органах и системах, вызванных бактериальными и вирусными агентами. При увеличении коэффициента опасности воздействия формальдегидом более единицы отмечается снижение уровней INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и IL-2 и напряжение в системе про- и противовоспалительных процессов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках финансового обеспечения государственного задания и собственных средств ФГБНУ «Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Пути совершенствования организации здравоохранения в условиях растущих экологических вызовов безопасности жизни и здоровью населения / А.И. Вялков, И.П. Бобровницкий, Ю.А. Рахманин, А.Н. Разумов // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2017. – № 1. – С. 24–41.
2. Трифонова Т.А., Марцев А.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения Владимирской области // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 14–18.
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Влияние контаминации формальдегидом на показатели иммунной системы у детей // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*. – 2014. – Т. 16, № 5–2. – С. 702–704.
4. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants / R. Urman, R. McConnell, T. Islam, E.L. Avol, F.W. Lurmann, H. Vora, W.S. Linn, E.B. Rappaport [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 6. – P. 540–547. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159
5. Аскарлов Р.А., Аскарова З.Ф., Карелин А.О. Оценка динамики загрязнения атмосферного воздуха от стационарных источников в регионах Республики Башкортостан // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 192–198.
6. Долгих О.В., Предеина Р.А., Дианова Д.Г. Экспериментальная оценка влияния фенолов на иммунорегуляцию ex vivo // *Анализ риска здоровью*. – 2014. – № 1. – С. 83–87.
7. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde Purchase Options. – Washington, D.C.: The national academies press, 2011. – 194 p.
8. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China / L. Zhai, J. Zhao, B. Xu, Y. Deng, Z. Xu // *Afr. Health. Sci.* – 2013. – № 1. – P. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.19
9. Зинченко Н.А. Особенности формирования загрязнения внутри жилых помещений // *Здоровье и окружающая среда*. – 2013. – № 22. – С. 59–62.
10. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения / В.Н. Егорова, И.В. Бабаченко, М.В. Дегтярёва, А.М. Попович. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 98 с.
11. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2011. – 218 с.
12. Маснавиева Л.Б., Кудасева И.В., Ефимова Н.В. Уровни специфических аутоантител и риски формирования патологических процессов в условиях ингаляционного воздействия химических веществ // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 106–110.
13. Malek T.R. The biology of interleukin-2 // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – № 26. – P. 453–479. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
14. Gaffen S.L., Liu K.D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications // *Cytokine*. – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 109–123. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.06.010
15. IL-2 mediates adjuvant effect of dendritic cells / F. Granucci, D.M. Andrews, M.A. Degli-Esposti, P. Ricciardi-Castagnoli // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 169–171. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02187-7

16. Yanagawa Y., Iwabuchi K., Ono K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions // *Immunology*. – 2009. – Vol. 127, № 3. – P. 345–353. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x
17. IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo / B. Sawitzki, C.I. Kingsley, V. Oliveira, M. Karim, M. Herber, K.J. Wood // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201, № 12. – P. 1925–1935. DOI: 10.1084/jem.20050419
18. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
19. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 626–639.
20. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Сравнительный анализ иммунологических показателей у подростков с разной ответной реакцией на формальдегид // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 115–117.
21. Formaldehyde-Induced Aggravation of Pruritus and Dermatitis Is Associated with the Elevated Expression of Th1 Cytokines in a Rat Model of Atopic Dermatitis / R.T. Han, S.K. Back, H. Lee, J.H. Lee, H. Kim, H.J. Kim, H.S. Na // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168466. DOI: 10.1371/journal.pone.0168466

Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В. Влияние ингаляционной нагрузки формальдегидом на уровень цитокинов у подростков промышленных центров // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 2. – С. 110–116. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12

UDC 614.71:612.017.1-053.6

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12.eng

Read  
online



## INFLUENCE EXERTED BY INHALATION BURDEN WITH FORMALDEHYDE ON CYTOKINES LEVEL IN TEENAGERS LIVING IN INDUSTRIAL CENTERS

**L.B. Masnavieva, I.V. Kudaeva**

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12 a the 3rd micro-district, Angarsk, 665827, Russian Federation

*The atmospheric air is polluted with formaldehyde and it exerts negative influence on population health; first of all, the immune system suffers as it is the most sensitive to impacts exerted by environmental factors. Our research goal was to examine levels of specific auto-antibodies and cytokines in teenagers depending on an individual inhalation burden with formaldehyde. We calculated a personified hazard index of inhalation exposure to formaldehyde for each school student. A formula for its calculation included data on air pollution with formaldehyde inside school rooms and teenagers' homes, the atmospheric air pollution, anthropometric and spirometry data, as well as data on school students' daily regime. We examined cytokines and specific auto-antibodies in blood serum of teenagers as these two parameters reflected the immune system state. We revealed correlations between a hazard quotient for exposure to formaldehyde and contents of auto-antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and to Fc-fragment of IgG, levels of interleukin-2, alpha- and gamma-interferon. We also detected that a share of people with elevated immune reactivity of auto-antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and to Fc-fragment of IgG increased as the hazard quotient for exposure to formaldehyde grew. Correlations between the examined parameters of the immune system grew in their strength and number and it proved that pro- and anti-inflammatory processes became more conjugated under inhalation exposure to formaldehyde that was higher than the reference level. Teenagers with their hazard quotient for exposure to formaldehyde was higher than 1 tended to have lower concentrations of interleukin-2, alpha- and gamma-interferons, and there was strain in their system of pro- and anti-inflammatory processes as inhalation burden with formaldehyde became greater.*

**Key words:** air pollution, inhalation load, formaldehyde, adolescents, the immune system, interleukins, interferons, autoantibodies.

© Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., 2020

**Lyudmila B. Masnavieva** – Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the laboratory for immunological, biochemical, molecular and genetic research in hygiene (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru, tel.: +7 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Irina V. Kudaeva** – Associate Professor, Deputy Director for Research, Head of the clinical and diagnostic laboratory (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; tel.: +7 (914) 003-19-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

## References

1. Vyalkov A.I., Bobrovnikskii I.P., Rakhmanin Yu.A., Razumov A.N. Puti sovershenstvovaniya organizatsii zdorovookhraneniya v usloviyakh rastushchikh ekologicheskikh vyzovov bezopasnosti zhizni i zdorov'yu naseleniya [Ways of improving the health organization in the conditions of growing ecological challenges of life safety and population health]. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, no. 1, pp. 24–41 (in Russian).
2. Trifonova T.A., Martsev A.A. Otsenka vliyaniya zagryazneniya atmosfornogo vozdukha na zaboлеваemost' naseleniya Vladimirovskoi oblasti [Assessing the impact of air pollution on public health Vladimir region]. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 4, pp. 14–18 (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Vliyanie kontaminatsii formal'degidom na pokazateli immunnnoi sistemy u detei [Formaldehyde contamination influence on immune system in children]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*, 2014, vol. 16, no. 5–2, pp. 702–704 (in Russian).
4. Urman R., McConnell R., Islam T., Avol E.L., Lurmann F.W., Vora H., Linn W.S., Rappaport E.B. [et al.]. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 6, pp. 540–547. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159
5. Askarov R.A., Askarova Z.F., Karelin A.O. Otsenka dinamiki zagryazneniya atmosfornogo vozdukha ot statsionarnykh istochnikov v regionakh respublik Bashkortostan [The evaluation of dynamics of pollution of atmospheric air by stationary sources in the regions of the Republic of Bashkortostan]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2016, vol. 60, no. 4, pp. 192–198 (in Russian). DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-4-192-198
6. Dolgikh O.V., Predeina R.A., Dianova D.G. Experimental assessment of phenol influence on immunoregulation ex vivo. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 1, pp. 83–87 (in Russian). DOI: 10.21668/health.risk/2014.1.10.eng
7. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde Purchase Options. Washington, D.C., The national academies press Publ., 2011, 194 p.
8. Zhai L., Zhao J., Xu B., Deng Y., Xu Z. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China. *Afr. Health. Sci.*, 2013, no. 1, pp. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.19
9. Zinchenko N.A. Features of indoor air pollution. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2013, no. 22, pp. 59–62 (in Russian).
10. Egorova V.N., Babachenko I.V., Degtyareva M.V., Popovich A.M. Interleukin-2: obobshchennyy opyt klinicheskogo primeneniya [Interleukin-2: synthesis of clinical experience]. Sankt-Peterburg, Ul'tra Print Publ., 2012, 98 p. (in Russian).
11. Poletaev A.B. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye auto-antitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological immunology (natural auto-antibodies and nanomedicine problems)]. Moscow, Miklosh Publ., 2011, 218 p. (in Russian).
12. Masnavieva L.B., Kudyaeva I.V., Efimova N.V. The levels of specific autoantibodies and risks for the formation of pathological processes in conditions of inhalation exposure to chemicals. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 106–110 (in Russian).
13. Malek T.R. The biology of interleukin-2. *Annual Review of Immunology*, 2008, vol. 26, pp. 453–479. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
14. Gaffen S.L., Liu K.D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*, 2004, vol. 28, no 3, pp. 109–123. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.06.010
15. Granucci F., Andrews D.M., Degli-Esposti M.A., Ricciardi-Castagnoli P. IL-2 mediates adjuvant effect of dendritic cells. *Trends Immunology*, 2002, vol. 23, no. 4, pp. 169–171. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02187-7
16. Yanagawa Y., Iwabuchi K., Onoé K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions. *Immunology*, 2009, vol. 127, no. 3, pp. 345–353. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x
17. Sawitzki B., Kingsley C.I., Oliveira V., Karim M., Herber M., Wood K.J. IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, no. 12, pp. 1925–1935. DOI: 10.1084/jem.20050419
18. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii [Cytokines: classification and biologic functions]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 16–22 (in Russian).
19. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, vol. 39, no. 5, pp. 626–639.
20. Kudyaeva I.V., Masnavieva L.B. The comparative analysis of immunological indicators in teenagers with different response to formaldehyde. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 115–117 (in Russian).
21. Han R.T., Back S.K., Lee H., Lee J.H., Kim H., Kim H.J., Na H.S. Formaldehyde-Induced Aggravation of Pruritus and Dermatitis Is Associated with the Elevated Expression of Th1 Cytokines in a Rat Model of Atopic Dermatitis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12, pp. e0168466. DOI: 10.1371/journal.pone.0168466

Masnavieva L.B., Kudyaeva I.V. Influence exerted by inhalation burden with formaldehyde on cytokines level in teenagers living in industrial centers. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 110–116. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12.eng

Получена: 05.12.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ОЦЕНКА ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ФАКТОРА РИСКА ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева, А.В. Хачатрян

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

*Несмотря на то что инфаркт миокарда считается болезнью пожилых людей, до 10 % всех инфарктов миокарда случаются в молодом возрасте. Инфаркт миокарда влечет за собой серьезные последствия как для психического здоровья, так и для дальнейшей трудоспособности таких больных. Около 15 % пациентов после инфаркта миокарда переносят повторное сердечно-сосудистое событие, в основе которого лежит тромбообразование, несмотря на проводимую терапию.*

*Оценены показатели эндотелиального гемостаза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получающих двойную антитромбоцитарную терапию на амбулаторном этапе реабилитации, и выявлены потенциальные риски повторных сердечно-сосудистых событий. Было обследовано 25 человек в возрасте от 18 до 45 лет, перенесших инфаркт миокарда и подвергшихся инвазивному лечению ишемической болезни сердца в виде экстренного чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий в Пермском клиническом кардиологическом диспансере в период с сентября 2018 г. по март 2019 г. Эндотелиальный гемостаз исследовали через 12 месяцев после инфаркта миокарда.*

*Выявлено, что наряду с традиционными факторами риска молодые пациенты после инфаркта миокарда имели выраженные изменения в системе коагуляционного гемостаза (укорочение активированного парциального тромбопластинного времени, протромбинового времени, тромбинового времени, увеличение концентрации фибриногена), повышение агрегационной активности тромбоцитов с аденозиндифосфатом, депрессию системы Хагеман-зависимого фибринолиза. Тем не менее значимой разницы по агрегационной активности тромбоцитов с ристоцетином с данными группы контроля обнаружено не было. Таким образом, через 12 месяцев после инфаркта у молодых пациентов сохраняется высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, который обусловлен как большой распространенностью традиционных факторов риска, так и высоким тромбогенным риском, сохраняющимися несмотря на адекватную антитромботическую терапию.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, молодые пациенты, повторные сердечно-сосудистые события, факторы риска, эндотелиальный гемостаз, гиперкоагуляция, тромбоз.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире. Прогнозируется, что к 2030 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) останется на первой позиции среди 15 основных причин смертности населения [1]. Инфаркт миокарда (ИМ) – одно из самых тяжелых проявлений ИБС, которое может привести к внезапной сердечной смерти.

До 10 % всех инфарктов происходят в молодом возрасте, хотя ИМ считается болезнью пожилых людей [2, 3]. Случившись в молодом возрасте, ИМ влечет за собой серьезные последствия как для психического здоровья, так и для дальнейшей трудоспособности таких больных. Риск смертности увеличивается в 74 раза по сравнению с возможностью такового у здоровых молодых людей [4].

© Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Лебедева Т.М., Хачатрян А.В., 2020

**Новикова Ирина Александровна** – соискатель кафедры госпитальной терапии (e-mail: Nurdus@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3968-6498>).

**Некрутенко Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии (e-mail: lunekru@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9151-8195>).

**Лебедева Татьяна Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (e-mail: super.oziz@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-12-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3374-8982>).

**Хачатрян Арменуи Варужановна** – аспирант кафедры госпитальной терапии (e-mail: Khachatryan.armenui@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9940-9428>).



За последние годы в ведении пациентов с ИМ достигнут большой прогресс. Благодаря широкому внедрению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), мероприятий вторичной профилактики, включающих двойную антитромбоцитарную терапию, удалось значительно снизить смертность от данной патологии. Тем не менее риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, однажды перенесших ИМ, повышается в шесть раз по сравнению с таковыми у больных, не имеющих в анамнезе этого заболевания [5]. Около 15 % пациентов с ИМ переносят повторное сердечно-сосудистое событие, в основе которого лежит тромбообразование, несмотря на проводимую терапию [6].

Произойдет острое тромботическое событие или нет, зависит от баланса между склонностью к тромбообразованию и эффективностью эндогенных тромболитических процессов. Так, нарушение функции фибринолиза влечет за собой увеличение риска тромбоза [7]. И наоборот, если фибринолитическая система уравнивает действие тромбогенных факторов, то тромб может не образоваться вовсе или по крайней мере не вызвать длительную окклюзию сосуда [8].

В норме эндотелий крупных сосудов подавляет адгезию и активацию тромбоцитов за счет различных механизмов – либо непосредственно, либо за счет деградации агонистов рецепторов тромбоцитов. Эндотелиоциты продуцируют вещества, обладающие антитромботическим потенциалом: оксид азота (NO), тромбомодулин, простаноиды, аденозин. Нарушение нормальной эндотелиальной функции, а именно потеря антиагрегационного потенциала, способствует развитию атеросклеротического процесса [9–12].

В настоящее время продолжают активно изучаться процессы, посредством которых тромбоциты взаимодействуют с интактной эндотелиальной поверхностью и принимают участие в развитии атеросклероза. Вовлечение тромбоцитов в процесс атерогенеза может происходить из-за воздействия на клетки эндотелия гидродинамического стресса [13]. Классический путь включения тромбоцитов в процесс гемостаза – взаимодействие между компонентом GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецепторного комплекса GPIIb/IX/V и активным A1-доменом фактора Виллебранда [14]. Фактор Виллебранда – большой мультимерный гликопротеин, синтезируемый клетками эндотелия, субэндотелиальной соединительной тканью и в меньшем количестве тромбоцитами [15, 16]. Большое количество фактора Виллебранда после синтеза хранится в тельцах Вайбеля – Паладе и высвобождается из них после стимуляции эндотелиальной клетки, в частности в ответ на ее повреждение, что может служить проявлением эндотелиальной дисфункции [17]. Продукция фактора Виллебранда увеличивается при гипоксии и воздействии на эндотелий провоспалительных цитокинов [18, 19]. После связывания с фактором Виллебранда происходит

активация тромбоцитов, в них запускается каскад реакций, который, в конечном счете, приводит к синтезу тромбоксана A<sub>2</sub> и высвобождению аденозиндифосфата (АДФ). Тромбоксан A<sub>2</sub> и АДФ инициируют полимеризацию талина и αIIbβ<sub>3</sub>, тем самым вызывая агрегацию тромбоцитов [20, 21]. Таким образом, фактор Виллебранда является ключевым звеном в процессе гемостаза. Агрегация тромбоцитов с кофактором фактора Виллебранда ристоцетином косвенно отражает количество фактора Виллебранда в плазме крови.

Активация системы эндогенного фибринолиза является одной из функций эндотелиальной клетки, которая препятствует локальному тромбообразованию. Нарушение фибринолитической активности ведет к увеличению риска тромбоза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22]. Данные исследований говорят о том, что пациенты с семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых событий имеют более плотные и устойчивые к лизису фибриновые сгустки [23].

Фактор Хагемана (фактор XII) – гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в виде зимогена, активация его происходит при контакте с отрицательно заряженной поверхностью. Фактор Хагемана структурно похож на другие белки с фибринолитической активностью, такие как плазминоген, активатор плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного типов (u-PA) [24]. Фактор XII запускает процесс фибринолиза, активируя прекалликреин, который, в свою очередь, расщепляет одноцепочечный u-PA в активный двухцепочечный u-PA. Образующийся при этом калликреин высвобождает брадикинин из высокомолекулярного кининогена. Калликреин и брадикинин способствуют высвобождению t-PA [25]. Фактор XII также может активировать плазминоген напрямую [7]. Нарушение Хагеман-зависимого фибринолиза способствует развитию тромботических событий.

Таким образом, для оценки процессов тромбообразования необходимо определение реактивности тромбоцитов, эндотелиальной функции и активности эндогенных тромболитических процессов.

Тромборезистентности эндотелия в отдаленном периоде у молодых пациентов, перенесших ИМ, в литературе уделяется не так много внимания, как традиционным факторам риска. Большинство исследований оценивает параметры системы гемостаза лишь в остром периоде ИМ. Тем не менее определение индивидуального риска тромботических событий представляется перспективным направлением в ведении таких пациентов, так как позволит оптимизировать лечение путем целенаправленного подбора лекарственных средств и длительности терапии.

**Цель исследования** – оценить показатели эндотелиального гемостаза у пациентов, перенесших ИМ и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, на амбулаторном этапе реабилитации

и выявить потенциальные риски повторных сердечно-сосудистых событий.

**Материалы и методы.** В исследование было последовательно включено 25 человек в возрасте от 18 до 45 лет, перенесших ИМ и подвергшихся инвазивному лечению ИБС в виде экстренного чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий в Пермском клиническом кардиологическом диспансере в период с сентября 2018 г. по март 2019 г. Всем пациентам была назначена адекватная двойная антитромбоцитарная терапия. Критериями исключения из исследования были системные заболевания, тяжелые нарушения функций печени и почек, обострение сопутствующих заболеваний, нарушение ритма сердца, сахарный диабет, уровень тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , известное нарушение функции тромбоцитов. Группу контроля составили 15 практически здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет.

Исходные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Молодые пациенты с ИМ, $n = 25$	Группа контроля, $n = 15$
Средний возраст	$37,5 \pm 7,1$	$36,3 \pm 7,1$
Пол, %		
мужчины	84,0	80,0
женщины	16,0	20,0
Рост, м	$1,73 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,1$
Вес, кг	$76,6 \pm 14,3$	$72,4 \pm 10,0$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$25,5 \pm 3,3$	$23,6 \pm 1,8$
Табакокурение, %	76,0	26,7
Артериальная гипертензия, %	60,0	20,0
Отягощенная наследственность, %	72,0	33,3
Общий холестерин, ммоль/л	$3,6 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,6$
ЛПНП, ммоль/л	$2,0 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,7$

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди пациентов молодого возраста, перенесших ИМ, преобладали мужчины. Избыточную массу тела имели 40 % пациентов, ожирение I степени – 8 %, в группе контроля избыточную массу тела имели 26,7 % участников исследования. Обращает на себя внимание большой процент курильщиков в группе пациентов с ИМ – более трех четвертей (в группе сравнения – одна четверть), а также большая распространенность артериальной гипертензии и отягощенного по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза. 16 % пациентов уже перенесли ранее ИМ, причем 8 % имели в анамнезе два ИМ. Среди локализаций наиболее распространены переднебоковой и задний ИМ (рис. 1). ИМ с подъемом сегмента ST составил 70 % всех случаев, без подъема сегмента ST – 30 %.



Рис. 1. Локализация инфаркта миокарда, %

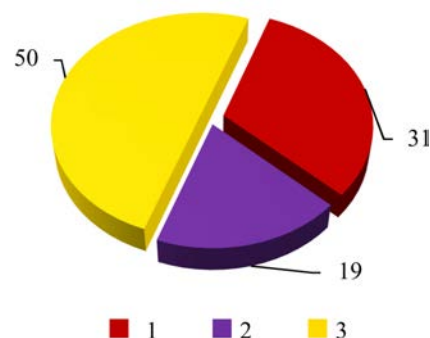


Рис. 2. Количество пораженных коронарных артерий, %

Всем пациентам было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство, в ходе выполнения которого у 69 % выявлено две и более коронарных артерии со стенозами более 50 % (рис. 2). У большинства больных симптомзависимыми артериями были либо передняя межжелудочковая, либо правая коронарная артерии, являющиеся наиболее крупными среди коронарных артерий.

Стентирование было выполнено 71,4 % больных, из них в 40 % случаев установлены стенты с лекарственным покрытием. По данным ряда исследований, особенности выполнения процедуры стентирования, в частности такие параметры, как диаметр и общая длина стентов, оказывают влияние на риски последующих тромбозов [26]. В нашем исследовании диаметр стента менее 3 мм был у каждого третьего пациента, общая длина стентов более 18 мм практически у всех пациентов.

После выписки из стационара пациентам была рекомендована медикаментозная терапия согласно последним международным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМ. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) /сартаны были назначены 80 % пациентов, бета-адреноблокаторы – 88 %, статины в максимальных дозах и двойная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, – всем больным (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

## Принимаемые лекарственные препараты

Группа лекарственных препаратов	Действующее вещество	Доля назначений, %
Ингибиторы АПФ/сартаны	Периндоприл	70,0
	Рамиприл	10,0
	Лозартан	10,0
	Валсартан	5,0
	Телмисартан	5,0
Бета-адреноблокаторы	Бисопролол	59,2
	Метопролола сукцинат	31,8
	Карведилол	4,5
	Небиволол	4,5
Ацетилсалициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота	100,0
Блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов	Клопидогрел	72,0
	Тикагрелор	24,0
	Прасугрел	4,0
Статины	Аторвастатин	84,0
	Розувастатин	16,0

Среди ингибиторов АПФ / сартанов преобладало назначение периндоприла, имеющего высокое сродство к тканевому АПФ, что обуславливает дополнительные органопротективные свойства данного препарата [27]. В группе бета-адреноблокаторов больший процент назначений пришелся на кардиоселективный бисопролол, в группе блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов – на клопидогрел, в группе статинов – на аторвастатин. Приверженность к лечению в нашем исследовании приближалась к 100 %. Таким образом, все пациенты получили адекватную терапию, направленную на улучшение прогноза.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ в соответствии с Хельсинкской декларацией (2008). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Диагноз ИМ устанавливался согласно «Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда» [28]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) молодым считали возраст менее 45 лет. Оценка состояния эндотелиального гемостаза проводилась через 12 месяцев после ИМ. Забор крови у пациентов производился натошак из периферической вены в вакуумные системы, содержащие 3,2%-ный раствор безводного цитрата натрия в соотношении 1:10. Для определения агрегации тромбоцитов с ристоцетином образцы крови центрифугировали при 200g в течение 7 мин, затем собирали обогащенную тромбоцитами плазму. Агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Борна с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» АЛА-T2. Фибринолитическую активность крови определяли с помощью Хагеман-

зависимого фибринолиза по методике Г.Ф. Еремина, А.Г. Архипова (1981, 1982). Через 12 месяцев после ИМ оценивали частоту наступления комбинированной конечной точки, которая включала в сердечно-сосудистую смерть повторный ИМ и развитие нестабильной стенокардии.

Статистическая обработка данных проводилась на базе пакета прикладной программы Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ StatSoft Statistica 13.0. Количественные показатели представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение, качественные – как частоты, выраженные в процентах. Статистически значимым считали уровень различий при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты лабораторной оценки гемостаза через 12 месяцев после ИМ представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

## Показатели гемостаза участников исследования

Показатель	Молодые пациенты с ИМ, n = 25	Группа контроля, n = 15	p
АПТВ, с	28,5 $\pm$ 2,8	33,3 $\pm$ 0,7	<0,05
ПТВ, с	13,7 $\pm$ 0,7	15,07 $\pm$ 0,1	<0,05
ТВ, с	16,0 $\pm$ 1,2	18,53 $\pm$ 1,0	<0,05
Фибриноген, г/л	3,2 $\pm$ 0,6	2,94 $\pm$ 0,1	<0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, с	10,3 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,2	<0,05
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином, %	66,2 $\pm$ 2,3	64,3 $\pm$ 3,1	>0,05
ХЗФ, мин	12,0 $\pm$ 3,6	9,6 $\pm$ 0,4	<0,05

Пациенты после ИМ имели более выраженные изменения в системе коагуляционного гемостаза: укорочение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), увеличение концентрации фибриногена.

Нарушение в системе гемостаза является важным фактором, оказывающим влияние на течение реабилитационного периода после ИМ. Так, в ряде исследований было показано, что повышение коагуляционной активности после ЧКВ связано с более высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий, таких как рестеноз или повторный ИМ [29–31].

Исследование агрегационной функции тромбоцитов с АДФ выявило значимое повышение их активности в группе пациентов, перенесших ИМ, по сравнению со здоровыми лицами (ОШ = 4,4; 95%-ный ДИ 1,5–12,0;  $p < 0,05$ ). В нескольких проспективных исследованиях была обнаружена связь между агрегационной активностью тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным диагнозом ИБС [32, 33]. Исследования TRITON TIMI 38 и PLATO показали, что эффективное ингибирование АДФ-рецепторов улучшает дол-

госрочный прогноз выживаемости пациентов [34, 35]. Недавнее исследование ADAPT-DES продемонстрировало, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов на адекватной терапии антагонистами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов ведет к увеличению риска тромбоза стента, повторного ИМ и смертности от всех причин [36].

В нашем исследовании значимой разницы по агрегационной активности тромбоцитов с ристецетином между двумя группами обнаружено не было (ОШ = 1,9; 95%-ный ДИ 0,2–20,2;  $p > 0,05$ ). Ряд исследований свидетельствует о повышении уровня фактора Виллебранда у пациентов с ИМ. Австрийские ученые пришли к выводу, что высокий уровень фактора Виллебранда у пациентов с ИМ увеличивает риск повторных ишемических событий [37]. A. Sambola et al. [38] обнаружили связь между повышением уровня фактора Виллебранда в плазме крови и устойчивостью тромбов к фибринолизу у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В свою очередь K. Ozawa et al. [39] показали, что увеличение содержания эндотелийассоциированного фактора Виллебранда замедляет восстановление кровотока в микроциркулярном русле после ИМ. Китайскими учеными был проведен крупный метаанализ, который оценивал кинетику фактора Виллебранда после ИМ. Выявлено, что самая высокая концентрация фактора Виллебранда наблюдается в первую неделю после ИМ, а затем она постепенно снижается. Установлено, что высокая концентрация фактора Виллебранда после ИМ имеет прогностическое значение и может использоваться для оценки краткосрочного прогноза [37].

Группа пациентов, перенесших ИМ, характеризовалась депрессией системы Хагеман-зависимого фибринолиза. По данному показателю была достигнута статистическая достоверность (ОШ = 6,6; 95%-ный ДИ 1,1–14,7;  $p < 0,05$ ). В работах последних лет снижение процессов эндогенного фибринолиза отмечалось в качестве неблагоприятного про-

гностического маркера при остром коронарном синдроме [40, 41]. В исследовании M. Farag et al. [42] было показано, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском спустя 30 дней после ИМ функция эндогенного фибринолиза остается нарушенной, было высказано предположение, что оценка эндогенного фибринолиза после ИМ может помочь в выявлении пациентов, у которых сохраняется высокий сердечно-сосудистый риск несмотря на выполнение ЧКВ и применение двойной антитромботической терапии. В работах ученых пермской школы также отмечено, что ухудшение показателей системы фибринолиза у пациентов после ИМ имеет неблагоприятную прогностическую значимость [43]. Предполагается, что эндогенный фибринолиз может стать новой мишенью для медикаментозной терапии у пациентов высоким риском неблагоприятных событий [41].

**Выводы.** Через 12 месяцев после ИМ у молодых пациентов сохраняется высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий. Наряду с традиционными факторами риска, такими как курение, дислипидемия, избыточная масса тела, отягощенный по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, имеется высокий тромбогенный риск, который обусловлен тяжелым поражением коронарного русла, особенностями процедуры стентирования, а также выраженными изменениями в системе гемостаза. Косвенная оценка содержания фактора Виллебранда у пациентов, находящихся на адекватной двойной антитромботической терапии, позволяет говорить о нормализации данного показателя в реабилитационном периоде ИМ. Тем не менее наблюдается нарушение функциональной активности тромбоцитов, склонность к гиперкоагуляции и ухудшение процессов эндогенного фибринолиза.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. 2011–2030. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
- Acute myocardial infarction in the young – the University of Michigan experience / M. Doughty, R. Mehta, D. Bruckman, S. Das, D. Karavite, T. Tsai, K. Eagle // *Am. Heart J.* – 2002. – № 143. – P. 56–62. DOI: 10.1067/mhj.2002.120300
- Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience / M. Imazio, M. Bobbio, S. Bergerone, S. Barlera, A.P. Maggioni // *G. Ital. Cardiol.* – 1998. – № 28. – P. 505–512.
- Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death / B. Risgaard, J.B. Nielsen, R. Jabbari, S. Haunsø, A. Gaarsdal Holst, B.G. Winkel, J. Tfelt-Hansen // *Europace.* – 2013. – № 15. – P. 48–54. DOI: 10.1093/europace/eus190
- Cardiovascular diseases (CVDs) [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2017. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (дата обращения: 26.11.2019).
- Characterization of the average daily ischemic and bleeding risk after primary PCI for STEMI / G. Giustino, R. Mehran, G.D. Dangas, A.J. Kirtane, B. Redfors, P. G  n  reux, S.J. Brener, J. Prats [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – № 70. – P. 1846–1857. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.018
- Okafor O., Gorog D. Endogenous fibrinolysis: an important mediator of thrombus formation and cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – № 65. – P. 1683–1699. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.040
- Impaired fibrinolytic capacity and increased fibrin formation associate with myocardial infarction / K. Leander, M. Blomback, H. Walle'n, S. He // *Thromb. Haemost.* – 2012. – № 107. – P. 1092–1099. DOI: 10.1160/TH11-11-0760
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation.* – 2004. – № 109. – P. 327–332. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8

10. Borissoff J.I., Spronk H.M., Ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 18. – P. 1746–1760. DOI: 10.1056/NEJMra1011670
11. Van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, № 2. – P. 195–204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
12. Jin R.C., Voetsch B., Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function // *Microcirculation.* – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 247–258. DOI: 10.1080/10739680590925493
13. Platelet glycoprotein Ibalph forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF / T. Yago, J. Lou, T. Wu, J. Yang, J.J. Miner, L. Coburn, J.A. López, M.A. Cruz [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 9. – P. 3195–3207. DOI: 10.1172/JCI35754
14. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1335–1342. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x
15. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis / S. Kanaji, S.A. Fahs, Q. Shi, S.L. Haberichter, R.R. Montgomery // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – № 10. – P. 1646–1652. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04797.x
16. Yee A., Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – № 40. – P. 17–27. DOI: 10.1055/s-0033-1363155
17. Circulating endothelial cells and von Willebrand factor as indices of endothelial damage/dysfunction in coronary artery disease: a comparison of central vs. peripheral levels and effects of coronary angioplasty / C.J. Boos, R.J. Jaumdally, R.J. MacFadyen, C. Varma, G.Y.H. Lip // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – № 5. – P. 630–632. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02341.x
18. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation / D.J. Pinsky, Y. Naka, H. Liao, M.C. Oz, D.D. Wagner, T.N. Mayadas, R.C. Johnson, R.O. Hynes [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – № 97. – P. 493–500. DOI: 10.1172/JCI118440
19. Elevated plasma von Willebrand factor levels in patients with active ulcerative colitis reflect endothelial perturbation due to systemic inflammation / P. Zazos, G. Papaioannou, N. Nikolaidis, T. Vasiliadis, O. Giouleme, N. Evgenidis // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – № 11. – P. 7639–7645. DOI: 10.3748/wjg.v11.i48.7639
20. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends // *Blood.* – 2015. – Vol. 125, № 13. – P. 2019–2028. DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406
21. Signaling during platelet adhesion and activation / Z. Li, M.K. Delaney, K.A. O'Brien, X. Du // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 12. – P. 2341–2349. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207522
22. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherothrombosis / J.P. Collet, Y. Allali, C. Lesty, M.L. Tanguy, J. Silvain, A. Ankri, B. Blanchet, R. Dumaine [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2567–2573. DOI: 10.1161/01.ATV.0000241589.52950.4c
23. McMullen B.A., Fujikawa K. Amino acid sequence of the heavy chain of human a-factor XIIa (activated Hageman factor) // *J. Biol. Chem.* – 1985. – № 260. – P. 5328–5341.
24. Binnema D.J., Dooijewaard G., Turion P.N.C. An analysis of the activators of single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) in the dextran sulphate euglobulin fraction of normal plasma and of plasmas deficient in factor XII and prekallikrein // *Thromb. Haemost.* – 1991. – № 65. – P. 144–148. DOI: 10.1055/s-0038-1647473
25. FXII / G. Fuhrer, M.J. Gallimore, W. Heller, H.E. Hoffmeister // *Blut.* – 1990. – № 61. – P. 258–266. DOI: 10.1007/BF01732874
26. Причины тромбозов стентов коронарных артерий / В.И. Ганюков, А.А. Шилов, Н.С. Бохан, Г.В. Моисеенков, Л.С. Барбараш // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2012. – № 28. – С. 29–34.
27. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 392–395.
28. Fourth universal definition of myocardial infarction [Электронный ресурс] / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe, B.R. Chaitman, J.J. Bax, D.A. Morrow, H.D. White [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, № 138 (20). – P. e618–e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
29. The association of plasma fibrinogen with the extent and complexity of coronary lesions in patients with acute coronary syndromes / A. Kurtul, M. Yarlioglu, S.N. Murat, M. Duran, F. Oksuz, C. Koseoglu, I.E. Celik, A. Kilic [et al.] // *Kardiolog. Pol.* – 2016. – № 74. – P. 338–345. DOI: 10.5603/KP.a2015.0196
30. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention / A. Lupi, G.G. Secco, A. Rognoni, L. Rossi, M. Lazzeri, F. Nardi, R. Rolla, G. Bellomo [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2012. – № 33. – P. 308–317. DOI: 10.1007/s11239-011-0628-z
31. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention / E. Mahmud, O. Behnamfar, F. Lin, R. Reeves, M. Patel, L. Ang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – № 67. – P. 2556–2557. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.540
32. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction / M.D. Trip, V.M. Cats, F.J. van Capelle, J. Vreken // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 322. – P. 1549–1554. DOI: 10.1056/NEJM199005313222201
33. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease / P.A. Gurbel, R.C. Becker, K.G. Mann, S.R. Steinhubl, A.D. Michelson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 50. – P. 1822–1834. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.051
34. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, F.-J. Neumann, D. Ardissino [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 357. – P. 2001–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
35. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, C.P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, J. Horrow, S. Husted [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 361. – P. 1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
36. Impact of aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients treated with drug-eluting stents: 2-year results of a prospective, multicenter registry study / T.D. Stuckey, A.J. Kirtane, B.R. Brodie, Bernhard Witzensbichler, C. Litherland, G. Weisz, M.J. Rinaldi, F.-J. Neumann [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2017. – № 10. – P. 1607–1617. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.05.059

37. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis / X. Wang, J. Zhao, Y. Zhang, X. Xue, J. Yin, L. Liao, C. Xu, Y. Hou [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 52. – P. 90371–90379. DOI: 10.18632/oncotarget.20091
38. Increased von Willebrand factor, P-selectin and fibrin content in occlusive thrombus resistant to lytic therapy / A. Sambola, B. García Del Blanco, M. Ruiz-Meana, J. Francisco, J.A. Barrabés, J. Figueras, J. Bañeras, I. Otaegui [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 115, № 6. – P. 1129–1137. DOI: 10.1160/TH15-12-0985
39. Molecular Imaging of VWF (von Willebrand Factor) and Platelet Adhesion in Postischemic Impaired Microvascular Reflow / K. Ozawa, W. Packwood, O. Varlamov, Y. Qi, A. Xie, M.D. Wu, Z. Ruggeri, J. López [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. 1–9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007913
40. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome patients predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction / S. Saraf, C. Christopoulos, I.B. Salha, D.J. Stott, D.A. Gorog // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2107–2115. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.033
41. Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / C. Christopoulos, M. Farag, K. Sullivan, D. Wellsted, D.A. Gorog // *Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 117, № 3. – P. 457–470. DOI: 10.1160/TH16-09-0712
42. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: the RISK PPCI study / M. Farag, N. Spinthakis, Y.X. Gue, M. Srinivasan, K. Sullivan, D. Wellsted, D.A. Gorog // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 295–305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy656
43. Рямзина И.Н., Глебова С.А. Показатели гемостаза и липидного профиля как предикторы сердечно-сосудистой смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Пермский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 73–77.

*Оценка тромбозоустойчивости эндотелия как потенциального фактора риска повторных сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда / И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева, А.В. Хачатрян // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 117–125. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.13*

UDC 616.127–005.8–053.7–059:[616.12–02:616.151.5]–07:616.12–018.74  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.13.eng



## ASSESSING ENDOTHELIUM RESISTANCE TO THROMBUS FORMATION AS A POTENTIAL RISK FACTOR CAUSING RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENTS IN YOUNG PATIENTS AFTER CARDIAC INFARCTION

**I.A. Novikova, L.A. Nekrutenko, T.M. Lebedeva, A.V. Khachatryan**

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

*Cardiac infarction is considered a disease more common for elderly people; despite that, up to 10 % of all cardiac infarctions occur at a young age. Cardiac infarction has grave consequences both for mental health and future working capability of patients who had it. Approximately 15 % patients who have had cardiac infarction have to face a recurrent cardiovascular event based on thrombus formation in spite of therapy. Our research goal was to assess endothelium homeostasis in patients after cardiac infarction being treated with double anti-thrombocyte therapy during out-patient rehabilitation and to reveal potential risks that could cause recurrent cardiovascular diseases. Overall, we examined 25 people aged from 18 to 45 who had cardiac infarction and were treated with invasive therapy aimed at eliminating ischemic heart disease. The therapy was emergency percutaneous coronary intervention and coronary artery stenting performed at Perm Clinical Cardiology Clinic during a period from September 2018 to March 2019. Endothelial homeostasis was examined in 12 months after cardiac infarction.*

© Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Lebedeva T.M., Khachatryan A.V., 2020

**Irina A. Novikova** – External Researcher at the Department for Hospital Therapy (e-mail: Nurdus@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3968-6498>).

**Ludmila A. Nekrutenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Hospital Therapy (e-mail: lunekru@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9151-8195>).

**Tatyana M. Lebedeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Public Health and Healthcare (e-mail: super.oziz@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-12-56; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3374-8982>).

**Armen V. Khachatryan** – Postgraduate Student at the Department for Hospital Therapy (e-mail: Khachatryan.armen@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-31-88; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9940-9428>).

*We detected that, together with conventional risk factors, young patients after cardiac infarction had apparent changes in coagulation homeostasis (shorter activated partial thromboplastin time, shorter prothrombin time, an increase in fibrinogen concentration; greater aggregative activity of thrombocytes with adenosine-diphosphate; depressed Hageman-factor-dependent fibrinolysis. Nevertheless, there was no significant difference in aggregative activity of thrombocytes with ristocetin between the test and control groups. Therefore, in 12 months after cardiac infarction, young patients still ran high risks of recurrent cardiovascular events; those risks were caused both by significant prevalence of conventional risk factors and by high thrombogenic risk that persisted in spite of relevant anti-thrombus therapy.*

**Key words:** cardiac infarction, young patients, recurrent cardiovascular events, risk factors, endothelial homeostasis, hyper-coagulation, thrombosis.

## References

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. 2011–2030. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
- Doughty M., Mehta R., Bruckman D., Das S., Karavite D., Tsai T., Eagle K. Acute myocardial infarction in the young – the University of Michigan experience. *Am. Heart J.*, 2002, no. 143, pp. 56–62. DOI: 10.1067/mhj.2002.120300
- Imazio M., Bobbio M., Bergerone S., Barlera S., Maggioni A.P. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *G. Ital. Cardiol*, 1998, no. 28, pp. 505–512.
- Risgaard B., Nielsen J.B., Jabbari R., Haunso S., Gaarsdal Holst A., Winkel B.G., Tfelt-Hansen J. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. *Europace*, 2013, 15, pp. 48–54. DOI: 10.1093/europace/eus190
- Cardiovascular diseases (CVDs). *World Health Organization*, 2017. Available at: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs317/en/> (26.11.2019).
- Giustino G., Mehran R., Dargas G.D., Kirtane A.J., Redfors B., G  n  reux P., Brener S.J., Prats J. [et al.]. Characterization of the average daily ischemic and bleeding risk after primary PCI for STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2017, no. 70, pp. 1846–1857. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.018
- Okafor O., Gorog D. Endogenous fibrinolysis: an important mediator of thrombus formation and cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2015, no. 65, pp. 1683–1699. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.040
- Leander K., Blomback M., Walle'n H., He S. Impaired fibrinolytic capacity and increased fibrin formation associate with myocardial infarction. *Thromb. Haemost*, 2012, no. 107, pp. 1092–1099. DOI: 10.1160/TH11-11-0760
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, no. 109, pp. 327–332. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
- Borisoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 18, pp. 1746–1760. DOI: 10.1056/NEJMr1011670
- Van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, vol. 85, no. 2, pp. 195–204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
- Jin R.C., Voetsch B., Loscalzo J. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function. *Microcirculation*, 2005, vol. 12, no. 3, pp. 247–258. DOI: 10.1080/10739680590925493
- Yago T., Lou J., Wu T., Yang J., Miner J.J., Coburn L., L  pez J.A., Cruz M.A. [et al.]. Platelet glycoprotein Ib  alpha forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF. *J. Clin. Invest*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3195–3207. DOI: 10.1172/JCI35754
- Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J. Thromb. Haemost*, 2003, vol. 1, no. 7, pp. 1335–1342. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x
- Kanaji S., Fahs S.A., Shi Q., Haberichter S.L., Montgomery R.R. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *J. Thromb. Haemost*, 2012, no. 10, pp. 1646–1652. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04797.x
- Yee A., Kretz C.A. Von Willebrand factor: form for function. *Semin. Thromb. Hemost*, 2014, no. 40, pp. 17–27. DOI: 10.1055/s-0033-1363155
- Boos C.J., Jaumdally R.J., MacFadyen R.J., Varma C., Lip G.Y.H. Circulating endothelial cells and von Willebrand factor as indices of endothelial damage/dysfunction in coronary artery disease: a comparison of central vs. peripheral levels and effects of coronary angioplasty. *J. Thromb. Haemost*, 2007, no. 5, pp. 630–632. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02341.x
- Pinsky D.J., Naka Y., Liao H., Oz M.C., Wagner D.D., Mayadas T.N., Johnson R.C., Hynes R.O. [et al.]. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J. Clin. Invest*, 1996, no. 97, pp. 493–500. DOI: 10.1172/JCI118440
- Zezos P., Papaioannou G., Nikolaidis N., Vasiliadis T., Giouleme O., Evgenidis N. Elevated plasma von Willebrand factor levels in patients with active ulcerative colitis reflect endothelial perturbation due to systemic inflammation. *World J. Gastroenterol*, 2005, no. 11, pp. 7639–7645. DOI: 10.3748/wjg.v11.i48.7639
- Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*, 2015, vol. 125, no. 13, pp. 2019–2028. DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406
- Li Z., Delaney M.K., O'Brien K.A., Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 12, pp. 2341–2349. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207522
- Collet J.P., Allali Y., Lesty C., Tanguy M.L., Silvain J., Ankri A., Blanchet B., Dumaine R. [et al.]. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherothrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, vol. 26, pp. 2567–2573. DOI: 10.1161/01.ATV.0000241589.52950.4c
- McMullen B.A., Fujikawa K. Amino acid sequence of the heavy chain of human a-factor XIIa (activated Hageman factor). *J. Biol. Chem*, 1985, no. 260, pp. 5328–5341.

24. Binnema D.J., Dooijewaard G., Turion P.N.C. An analysis of the activators of single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) in the dextran sulphate euglobulin fraction of normal plasma and of plasmas deficient in factor XII and prekallikrein. *Thromb. Haemost.*, 1991, no. 65, pp. 144–148. DOI: 10.1055/s-0038-1647473
25. Fuhrer G., Gallimore M.J., Heller W., Hoffmeister H.E. FXII. *Blut*, 1990, no. 61, pp. 258–266. DOI: 10.1007/BF01732874
26. Ganyukov V.I., Shilov A.A., Bokhan N.S., Moiseenko G.V., Barbarash L.S. Prichiny trombozov stentov koronarnykh arterii [Reasons for thrombosis in coronary artery stents]. *Mezhdunarodnyi Zhurnal interventsionnoi kardiologii*, 2012, no. 28, pp. 29–34 (in Russian).
27. Kukes V.G. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, pp. 392–395 (in Russian).
28. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. [et al.]. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2018, vol. 39, no. 13, pp. e618–e651. DOI: 10.1161/EUR.0000000000001717
29. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S.N., Duran M., Oksuz F., Koseoglu C., Celik I.E., Kilic A. [et al.]. The association of plasma fibrinogen with the extent and complexity of coronary lesions in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol. Pol.*, 2016, no. 74, pp. 338–345. DOI: 10.5603/KP.a2015.0196
30. Lupi A., Secco G.G., Rognoni A., Rossi L., Lazzeri M., Nardi F., Rolla R., Bellomo G. [et al.]. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2012, no. 33, pp. 308–317. DOI: 10.1007/s11239-011-0628-z
31. Mahmud E., Behnamfar O., Lin F., Reeves R., Patel M., Ang L. [et al.]. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, no. 67, pp. 2556–2557. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.540
32. Trip M.D., Cats V.M., Van Capelle F.J., Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1990, no. 322, pp. 1549–1554. DOI: 10.1056/NEJM199005313222201
33. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G., Steinhilb S.R., Michelson A.D. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, no. 50, pp. 1822–1834. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.051
34. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.-J., Ardissino D. [et al.]. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, no. 357, pp. 2001–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
35. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S. [et al.]. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2009, no. 361, pp. 1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
36. Stuckey T.D., Kirtane A.J., Brodie B.R., Witzensichler B., Litherland C., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.-J. [et al.]. Impact of aspirin and clopidogrel hypo responsiveness in patients treated with drug-eluting stents: 2-year results of a prospective, multicenter registry study. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2017, no. 10, pp. 1607–1617. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.05.059
37. Wang X., Zhao J., Zhang Y., Xue X., Yin J., Liao L., Xu C., Hou Y. [et al.]. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 52, pp. 90371–90379. DOI: 10.18632/oncotarget.20091
38. Sambola A., Garcia Del Blanco B., Ruiz-Meana M., Francisco J., Barrabés J.A., Figueras J., Bañeras J., Otaegui I. [et al.]. Increased von Willebrand factor, P-selectin and fibrin content in occlusive thrombus resistant to lytic therapy. *Thromb. Haemost.*, 2016, vol. 115, no. 6, pp. 1129–1137. DOI: 10.1160/TH15-12-0985
39. Ozawa K., Packwood W., Varlamov O., Qi Y., Xie A., Wu M.D., Ruggeri Z., López J. [et al.]. Molecular Imaging of VWF (von Willebrand Factor) and Platelet Adhesion in Postischemic Impaired Microvascular Reflow. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2018, vol. 11, no. 11, pp. 1–9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007913
40. Saraf S., Christopoulos C., Salha I.B., Stott D.J., Gorog D.A. Impaired endogenous thrombolysis in acute coronary syndrome patients predicts cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 55, no. 19, pp. 2107–2115. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.033
41. Christopoulos C., Farag M., Sullivan K., Wellsted D., Gorog D.A. Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb. Haemost.*, 2017, vol. 117, no. 3, pp. 457–470. DOI: 10.1160/TH16-09-0712
42. Farag M., Spintakis N., Gue Y.X., Srinivasan M., Sullivan K., Wellsted D., Gorog D.A. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: the RISK-PPCI study. *European Heart Journal*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 295–305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy656
43. Ryamzina I.N., Glebova S.A. Pokazateli gemostaza i lipidnogo profilya kak prediktory serdechno-sosudistoi smerti u bol'nykh, perenesших infarkt miokarda [Parameters of homeostasis and lipid profile as predictors of cardiovascular death among patients who have had cardiac infarction]. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2003, vol. 20, no. 2, pp. 73–77 (in Russian).

Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Lebedeva T.M., Khachatryan A.V. Assessing endothelium resistance to thrombus formation as a potential risk factor causing recurrent cardiovascular events in young patients after cardiac infarction. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 117–125. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.13.eng

Получена: 06.04.2020

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020





## КУРЕНИЕ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ У МУЖЧИН

С.С. Родионова<sup>1</sup>, У.Р. Хакимов<sup>1</sup>, А.К. Морозов<sup>1</sup>, А.В. Кривова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Россия, 127299, г. Москва, ул. Приорова, 10

<sup>2</sup>Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Остеопороз остается важной социально-медицинской проблемой, учитывая моральные и материальные затраты, связанные с сопряженными с ним переломами. У мужчин это заболевание исследуется реже, чем у женщин, однако, согласно данным EVOS (Европейское исследование остеопороза позвоночника), 13,5 % мужчин старше 50 лет и 26 % старше 60 лет подвержены высокому риску переломов на фоне заболевания. Вопрос о факторах риска как заболевания, так и переломов на его фоне остается малоизученным, хотя, в отличие от женщин, у мужчин риск смерти после перелома выше в 1,6 раза. Предполагается, что одной из причин этого увеличения смертности является недостаточность знаний о факторах риска заболевания и таком его осложнении, как перелом. Рост заболеваемости остеопорозом среди мужского населения свидетельствует об актуальности проведения мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни. В связи с этим оценка влияния курения и злоупотребления алкоголем на риск переломов у пациентов с первичным остеопорозом представляется важным аспектом профилактики заболевания и переломов на его фоне.

Оценка связи курения и злоупотребления алкоголем с риском переломов – маркеров остеопороза – изучена у 231 пациента с первичным остеопорозом. Выявлено, что среди курящих переломы встречаются достоверно чаще: 90,5 против 68,1 %, ( $p < 0,001$ ). Прежде всего это касается переломов проксимального отдела бедренной кости и переломов тел позвонков: 20,2 против 8,8 % и 44,1 против 27,3 % соответственно. Злоупотребление алкоголем также увеличивало риск переломов: 89,8 против 66,2 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Достоверные различия отмечены только для переломов тел позвонков: 43,9 против 23,6 % соответственно среди тех, кто не злоупотреблял алкоголем ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, получены доказательства достоверной связи курения и злоупотребления алкоголем с риском переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости. Включение результатов исследования в образовательные программы может снизить частоту переломов, имеющих наиболее тяжелые последствия для здоровья, и экономические затраты на их лечение.

**Ключевые слова:** первичный остеопороз у мужчин, факторы риска переломов, переломы тел позвонков, переломы проксимального отдела бедренной кости, курение, злоупотребление алкоголем, рост заболеваемости остеопорозом, профилактика заболевания.

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся уменьшением массы кости в единице объема, нарушением структурных и прочностных характеристик костной ткани и, как следствие, увеличением риска развития переломов [1]. Ежегодно остеопороз становится причиной более 8,9 млн переломов различных костей скелета [2]. Число пациентов, госпитализированных с переломами на фоне остеопороза, увеличивается,

оно превосходит численность госпитализированных с инфарктом миокарда, инсультом и раком молочной железы [3]. По прогнозам [4] в 2020 г. 50 % женщин в менопаузе будут иметь тот или иной перелом, возникший на фоне остеопороза, в том числе 25 % – перелом тел позвонков, 15 % – перелом бедренной кости. Увеличится количество переломов на фоне остеопороза и у мужчин: в 2025 г. число переломов бедренной кости будет аналогичным таково-

© Родионова С.С., Хакимов У.Р., Морозов А.К., Кривова А.В., 2020

**Родионова Светлана Семёновна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра остеопороза (e-mail: rod06@inbox.ru; тел.: 8 (910) 407-59-42; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-27-26-87-58>).

**Хакимов Умеджон Рауфович** – аспирант центра остеопороза (e-mail: umed.05@mail.ru; тел.: 8 (925) 346-37-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-76-05-94-50>).

**Морозов Александр Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лучевой диагностики (e-mail: cito@cito-priorov.ru; тел.: 8 (916) 604-35-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-91-98-79-17>).

**Кривова Алла Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии (e-mail: sklif79@yandex.ru; тел.: 8 (905) 600-33-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9722-1285>).

му у женщин в 1990 г., а к 2050 г. вероятно вырастет по сравнению с 1990 г. на 310 %, тогда как у женщин прирост составит 240 % [5]. Рост числа переломов с экономической точки зрения означает, что социальные расходы на лечение, госпитализацию, реабилитацию и затраты, вызванные временной или постоянной нетрудоспособностью больных с переломами на фоне остеопороза, будут постоянно расти. В связи с этим изучение факторов риска остеопороза и переломов на его фоне является важным элементом профилактических мероприятий, направленных на сокращение моральных и экономических затрат как пациентом, так и обществом в целом.

Особое место в ряду факторов риска остеопороза и переломов на его фоне занимают такие вредные привычки, как курение и злоупотребление алкоголем, поскольку они относятся к модифицирующим факторам, негативное влияние которых на костную ткань можно уменьшить [6]. Однако роль этих факторов, как правило, обсуждается у пациентов с вторичным остеопорозом, в то время как работ, посвященных оценке их роли в развитии патологических переломов у мужчин с первичным остеопорозом, практически нет.

**Цель исследования** – оценить роль курения и злоупотребления алкоголем в формировании дефицита минеральной плотности костной ткани (МПК) и связь этих вредных привычек с риском развития переломов – маркеров первичного остеопороза у мужчин.

**Материалы и методы.** Проводилось открытое сравнительное контролируемое исследование, в котором участвовали мужчины с первичными формами ОП. Работа выполнялась в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинкской декларации. У всех пациентов получено информированное согласие на обследование и обработку данных. В исследовании включен 231 пациент с первичным остеопорозом в возрасте от 17 до 92 лет, которые наблюдались в Центре остеопороза Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова с 2008 по 2018 г. Так как исследование касалось только первичных форм остеопороза, то исключались пациенты с патологией, которая могла бы стать причиной вторичного остеопороза (проводился сбор анамнеза на предмет выявления заболеваний или указаний на прием препаратов, которые могли бы оказать влияние на костную ткань); также из исследования были исключены мужчины с гипогонадизмом (у всех пациентов оценивались половые гормоны, уточнялся семейный анамнез, проводился клинический осмотр, консультация эндокринолога). Остеомаляция исключалась на основании особенностей клинко-рентгенологической картины и оценки показателей гомеостаза кальция, фосфора и кальцийрегулирующих гормо-

нов, гипофосфатезия – по уровню щелочной фосфатазы и генетическому обследованию.

Основанием для диагноза первичного остеопороза являлось наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков или периферических костей скелета, включая переломы проксимального отдела бедренной кости, или потеря минеральной плотности костей (МПК), соответствующая  $<-2,5$  SD по T-критерию для лиц старше 50 лет или  $<-2,0$  SD по Z-критерию для лиц моложе 50 лет [7].

У лиц, включенных в исследование только на основании соответствующего снижения МПК, имелись указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии. Что касается пациентов возрастной группы 17–20 лет, из 26 человек у 7 переломов не было, тем не менее, учитывая выраженность снижения МПК (превышающего  $-2,0$ SD по Z-критерию) и наличие остеопороза с низкоэнергетическими переломами у родственников первой линии (отец или мать), они были включены в исследование. Включение в анализ пациентов в возрасте 17–19 лет основывалось и на том факте, что в популяции здоровых мужчин России формирование пиковой массы костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости завершается к 15 годам: МПК этих локализаций у 16–19-летних юношей достоверно не отличается, в то время как были выявлены достоверные отличия от МПК 15-летних юношей<sup>1</sup>. На основании этих данных в возрастной группе 17–20 лет исключалась возможность дальнейшего изменения МПК за счет роста скелета, а выявленное снижение МПК относительно возрастной нормы расценивалось как результат нарушения формирования пиковой массы кости вследствие остеопороза.

При рентгеновской денситометрии (LUNAR Prodigy) оценивали МПК в L1–L4 и шейке бедренной кости (использовали базу данных прибора, полученную в исследовании NHANES) Для выявления бессимптомных переломов тел позвонков всем включенным в исследование выполнялась рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.

Больные были разделены на три возрастные группы (табл. 1), которые соответствовали следующим формам первичного ОП: группа 17–20 лет – ювенильная форма ОП; группа 21–50 лет – идиопатическая; группа 51 год и старше включала пациентов с идиопатической и сенильной формой первичного ОП.

Таблица 1

Распределения пациентов по возрастным группам

Группа	Возраст, лет	Число пациентов	Средний возраст, лет
1	17–20	26	18,02±1,43
2	21–50	103	33,68±9,3
3	51 и старше	102	63,5±8,1

<sup>1</sup> Кривова А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 247 с.

У всех больных при включении в исследование оценивались такие вредные привычки, как злоупотребление алкоголем и курение.

Злоупотреблением алкоголем считали ежедневный прием 30 г спирта в день в или суммарно 200 г в неделю [8].

Учитывались указания на курение при длительности более трех месяцев (это был минимальный срок существования вредной привычки у наблюдаемых пациентов).

Для оценки влияния вредной привычки на МПК сравнивались ее абсолютные значения (в г/см<sup>2</sup>) группы пациентов, имеющих одну из вредных привычек, с соответствующими данными группы без таковой.

Для изучения влияния этих же факторов на риск развития переломов включенных в исследование пациентов разделили на пять групп: четыре группы по локализации переломов и группу без переломов, которая была обозначена как группа «0». В группу 1 объединены пациенты с низкоэнергетическими переломами костей стопы и кисти; в группу 2 – с переломами проксимального отдела плечевой кости, костей голени, костей предплечья, ребер; в группу 3 – с переломами проксимального отдела бедренной кости; в группу 4 – с переломами тел позвонков. Последовательно оценивались вредные привычки в этих группах, которые могли стать причиной патологического перелома у пациентов с различными формами первичного ОП.

**Статистический анализ.** Для анализа интервальных переменных применялись таблицы сопряженности. Наличие связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера. Критические значения оценивались при уровне значимости 0,05 [9, 10].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты влияния вредных привычек на величину МПК представлены в табл. 2, 3.

Проведенный анализ не выявил достоверных различий дефицита МПК в сравниваемых группах курящих и некурящих пациентов.

Также не обнаружено влияния злоупотреблением алкоголем на величину дефицита МПК.

Таким образом, мы не отметили связи абсолютных значений МПК (г/см<sup>2</sup>) с такими вредными привычками, как злоупотребление алкоголем и курение. В табл. 4 представлены данные о влиянии курения на риск переломов. Установлено, что среди курящих чаще встречались переломы проксимального отдела бедренной кости: 20,2 против 8,8 % соответственно, и перелом тел позвонков: 44,1 против 27,3 % соответственно. Среди некурящих у 31,9 % пациентов переломов не было, в то время как среди курящих таких насчитывалось 9,5 %. Различия между курящими и некурящими были достоверными ( $p < 0,001$ ).

Для уточнения связи локализации перелома с курением больных распределили на три группы

последовательно для каждой локализации следующим образом: группа 1 – больные без переломов; группа 2 – все переломы, кроме той локализации, которая в этой таблице сопряженности оценивается; группа 3 – та локализация перелома, которая оценивается.

Таблица 2

Сравнение величины МПК (г/см<sup>2</sup>) в L1–L4 и шейке бедренной кости у курящих и некурящих (критерий Манна – Уитни)

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1–L4, г/см <sup>2</sup>	МПК Neck, г/см <sup>2</sup>
Курящие	82	0,93 ± 0,16	0,80 ± 0,13
Процентили, %	25	0,84	0,72
	50	0,94	0,79
	75	1,01	0,88
Некурящие	149	0,93 ± 0,16	0,84 ± 0,15
Процентили, %	25	0,82	0,75
	50	0,90	0,80
	75	1,00	0,92

Таблица 3

Влияние употребления алкоголя на величину МПК (г/см<sup>2</sup>) в L1–L4 и шейке бедренной кости (критерий Манна – Уитни)

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1–L4, г/см <sup>2</sup>	МПК Neck, г/см <sup>2</sup>
Злоупотребляющие алкоголем	91	0,93 ± 0,16	0,93 ± 0,16
Процентили, %	25	0,84	0,72
	50	0,93	0,81
	75	1,02	0,89
Не злоупотребляющие алкоголем	140	0,81 ± 0,15	0,83 ± 0,15
Процентили, %	25	0,82	0,74
	50	0,90	0,80
	75	1,00	0,90

Таблица 4

Оценка связи переломов с курением (точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ )

Группа пациентов		Разделение на группы по переломом					Итого
		0	1	2	3	4	
Курящие	абс.	8	9	13	17	37	84
	%	9,5	10,7	15,5	20,2	44,1	100
Некурящие	абс.	47	17	30	13	40	147
	%	31,9	11,5	20,5	8,8	27,3	100

Последовательный анализ показал, что достоверные различия касаются пациентов без переломов (их достоверно больше ( $p < 0,001$ ) в группе некурящих) и больных, имевших переломы тел позвонков (их достоверно больше среди курящих ( $p < 0,001$ )). Эти данные представлены в табл. 5.

Связи переломов другой локализации с курением не выявлено.

В табл. 6 представлены данные о связи переломов с злоупотреблением алкоголем.

Таблица 5

Сопряженность переломов тел позвонков с курением (точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ )

Группа пациентов в зависимости от отношения к курению		Разделение на группы по переломам			Итого
		1	2	3	
Курящие	абс.	8	39	37	84
	%	9,5	46,4	44,1	100
Некурящие	абс.	47	60	40	147
	%	31,9	40,8	27,3	100

Таблица 6

Оценка связи переломов с злоупотреблением алкоголем (точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ )

Группа пациентов		Разделение на группы по переломом					Итого
		0	1	2	3	4	
Злоупотребляющие алкоголем	абс.	10	14	16	15	43	98
	%	10,2	14,3	16,3	15,3	43,9	100
Незлоупотребляющие алкоголем	абс.	45	12	27	15	34	133
	%	33,8	9,0	20,3	11,3	25,6	100

Оценка связи переломов с злоупотреблением алкоголем показала, что переломы достоверно чаще встречаются среди лиц, злоупотребляющих алкоголем ( $p < 0,001$ ). Среди тех, кто злоупотреблял алкоголем, только 10,2 % пациентов не имели переломов, в то время как среди 33,8 % не употребляющих алкоголь переломов не было.

Следующим этапом стало уточнение связи локализации перелома с злоупотреблением алкоголем. Так же, как при оценке влияния курения, пациентов распределили на три группы: группа 1 – без переломов; группа 2 – все переломы, кроме переломов той локализации, которая оценивается; группа 3 – переломы той локализации, которая оценивается.

Последовательно оценивались все локализации переломов. Выявлены достоверные различия только для переломов тел позвонков (табл. 7): частота переломов тел позвонков среди употреблявших алкоголь была достоверно выше – 43,9 % против 23,6 % среди тех, кто не злоупотреблял алкоголем ( $p < 0,001$ ).

Таблица 7

Оценка связи переломов тел позвонков с употреблением алкоголя (точный критерий Фишера,  $p < 0,001$ )

Группа пациентов		Разделение на группы по переломом			Итого
		1	2	3	
Злоупотребляющие алкоголем	абс.	10	45	43	98
	%	10,2	45,9	43,9	100
Незлоупотребляющие алкоголем	абс.	45	54	34	133
	%	33,8	40,6	25,6	100

Остеопороз в настоящее время занимает особое место среди неинфекционных заболеваний ввиду распространенности и высокого риска переломов, до появления которых заболевание имеет невыразительную клинику. Переломы часто становятся не только фактом выявления остеопороза, но и причиной серьезных проблем со здоровьем или даже смерти [11]. На протяжении многих лет заболевание рассматривалось как сугубо женская проблема. Однако в последние 20 лет выяснилось, что у мужчин 30 % низкоэнергетических переломов бедренной кости происходят на фоне остеопороза, распространенность которого у лиц старше 50 лет колеблется от 2 до 8 %, еще от 33 до 47 % мужчин этой возрастной группы соответствуют диагностическим критериям «сниженная минеральная плотность костной ткани», что также повышает вероятность низкоэнергетического перелома [12, 13]. У мужчин переломы, связанные с ОП, встречаются у одного из 5 пациентов [14]. При анализе факторов риска переломов чаще всего обсуждаются пациенты с вторичным остеопорозом без выделения влияния этих факторов на риск переломов при первичном остеопорозе [15–17]. В то же время по некоторым данным [18], 80 % случаев остеопороза у мужчин старше 50 лет относится именно к первичному остеопорозу. Это те случаи заболевания, когда не удается выявить соматической патологии или указаний на прием лекарственных препаратов, способных вызвать метаболические изменения в костной ткани [19]. Первичный ОП у мужчин в зависимости от возраста выявления делят на ювенильный, идиопатический и сенильный [20]. В наше исследование включен 231 пациент с различными формами первичного остеопороза, часть из которых имела переломы той или иной локализации. Во всех случаях переломы возникали спонтанно или при низкоэнергетической травме и расценивались как патологические переломы на фоне остеопороза.

Связанные с ОП переломы у мужчин хотя и проявляются на 10 лет позже, чем у женщин, имеют значительно худшие исходы [21]. По имеющимся данным их риск у лиц старше 60 лет и смертность выше, чем у женщин этого возраста [22, 23]. Так, при переломах шейки бедренной кости уровень смертности в течение первого года среди мужчин вдвое выше, чем у женщин [24–26]. С увеличением продолжительности жизни как мужчин, так и женщин растет количество переломов, и это увеличение связывают не только с влиянием возраста, но и с вредными привычками. Так, в исследовании Mariola Janiszewska [27], касающегося факторов риска остеопороза, 71,25 % респондентов указали на злоупотребление алкоголем, 56,6 % – на курение табака. В другом исследовании [28], которое также касалось остеопороза у мужчин, курение табака как фактор риска остеопороза отмечено у 38 % пациентов, более трети опрошенных еще одним фактором риска считали злоупотребление алкоголем. Нега-

тивное влияние курения на величину дефицита МПК обсуждается в том числе в связи с ИМТ и физической активностью [6]. Так, у мужчин в возрасте 40–80 лет снижение МПК варьировалось от 14 % (некурящие физические активные мужчины с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>) до 30 % (курящие физически неактивные мужчины с ИМТ от 18 кг/м<sup>2</sup>). При отдельном анализе МПК в группе мужчин старше 80 лет отмечено, что у некурящих и физически активных (4 ч физической активности в неделю) МПК была на 1–2,0 SD стандартных отклонения выше, чем у курящих и физически неактивных ровесников. Однако среди модифицируемых причин остеопороза курение уже давно признали фактором, который, независимо от других причин, оказывает негативное влияние на баланс процессов резорбции и костеобразования, что приводит к увеличению дефицита МПК [29]. Нарушение метаболизма костной ткани под влиянием курения связывают также с влиянием на кальциевый гомеостаз (снижается всасывание кальция), эндокринную ось «паратгормон – D-гормон» [30]. Точка зрения о прямом воздействии никотина на кость высказывалась ранее P.D. Broulik et al. [31]. Имеются данные, что у мужчин курение оказывает более пагубное влияние на костную ткань, чем у женщин [32]. Так, курение увеличивает риск развития перелома позвоночника на 13 % у женщин и на 32 % у мужчин, перелома бедренной кости – на 31 и 40 % соответственно.

В нашем исследовании не отмечено влияния курения на величину МПК, но получены доказательства, что эта вредная привычка достоверно по отношению к тем, кто ее не имеет, увеличивает риск переломов: среди некурящих без переломов было 31,9 % пациентов, в то время как среди курящих – только 9,5 %, различия между курящими и некурящими были достоверными  $p < 0,001$ . Среди куривших чаще встречались переломы проксимального отдела бедренной кости: 20,2 против 8,8 % соответственно, и перелом тел позвонков: 44,1 против 27,3 % соответственно, различия в частоте переломов тел позвонков были достоверными ( $p < 0,001$ ). Что касается такой вредной привычки, как злоупотребление алкоголем, то механизм действия алкоголя на риск развития остеопороза и переломов на его фоне связывают как с нарушением гомеостаза кальция, так и с развитием патологических изменений со стороны печени, что приводит к нарушению метаболизма D-гормона. Кроме того, употребление алкоголя увеличивает предрасположенность к падениям [33]. В нашем исследовании злоупотребление алкоголем (так же, как и курение) не оказывало влияния на величину дефицита МПК, но влияло на риск переломов. Только у 10,2 % злоупотребляющих алкоголем отсутствовали переломы, в то время как среди не употребляющих алкоголь таковых было 33,8 %, различия между груп-

пами достоверные,  $p < 0,001$ . И прежде всего это касалось частоты переломов тел позвонков: 43,9 против 23,6 % среди не злоупотреблявших алкоголем ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, несмотря на отсутствие влияния курения и злоупотребления алкоголем на величину МПК, в нашем исследовании получены доказательства их связи с частотой переломов, в первую очередь, переломов тел позвонков, что имеет сходство с влиянием этих вредных привычек на риск переломов при вторичном остеопорозе. Полученные данные имеют значение для разработки мер профилактики переломов у пациентов с первичным остеопорозом, так как ранее в нескольких перекрестных исследованиях, включенных в метаанализ D. Kenneth et al. [32], сообщалось, что у бывших курильщиков МПК была аналогичной таковой никогда не куривших. Эти результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о благотворном влиянии прекращения курения на МПК. И хотя механизм такого эффекта неясен, можно полагать, что пропаганда здорового образа жизни среди мужчин с первичным остеопорозом, имеющих такие вредные привычки, как курение и злоупотребление алкоголем, может снизить риск переломов проксимального отдела бедренной кости и тел позвонков. О важности этого направления профилактики свидетельствует и низкая информированность населения о роли курения и злоупотребления алкоголем в риске развития остеопороза и переломов на его фоне. Особенно это имеет значение для подростков. Так, в исследовании [27] дана ссылка на работу Wahba et al. [34], в которой приводятся результаты опроса 494 учеников в возрасте 16–24 лет из Каира, о том, что только 6 % учеников знали о курении табака как причине остеопороза. И хотя 41,7 % взрослых женщин [35] понимали, что курение табака является фактором риска остеопороза, больше половины опрошенных не видели у себя связи заболевания с этой вредной привычкой.

Так как снижение риска переломов является важной составляющей стратегии здравоохранения по улучшению качества жизни пациентов, страдающих остеопорозом, полагаем, что включение полученных данных о роли курения и злоупотребления алкоголем в образовательные программы для пациентов, страдающих остеопорозом, повлияет на снижение частоты патологических переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости – переломов, имеющих наиболее тяжелое последствие для здоровья пациента и экономических затрат.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 6. – P. 785–795. DOI: 10.1001/jama.285.6.78
2. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study / A. Icks, B. Haastert, M. Wildner, C. Becker, G. Meyer // Osteoporos Int. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 1139–1145. DOI: 10.1007/s00198-007-0534-6
3. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States / A. Singer, A. Exuzides, L. Spangler, C. O'Malley, C. Colby, K. Johnston, I. Agodoa, J. Baker, R. Kagan // Mayo Clin. Proc. – 2015. – Vol. 90, № 1. – P. 53–62. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.09.011
4. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // Lancet. – 2002. – Vol. 1, № 359 (9321). – P. 1929–1936. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5
5. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 / R. Burge, B. Dawson-Hughes, D.H. Solomon, J.B. Wong, A. King, A. Tosteson // J. Bone. Miner. Res. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 465–475. DOI: 10.1359/jbmr.061113
6. Emaus N., Wilsgaard T., Ahmed L.A. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø study // J. Bone. Miner. Res. – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 2080–2089. DOI: 10.1002/jbmr.2232
7. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference / S. Baim, M.B. Leonard, M.-L. Bianchi, D.B. Hans, H.J. Kalkwarf, C.B. Langman, F. Rauch // Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health. – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 6e21. DOI: 10.1016/j.jocd.2007.12.002
8. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis / C. Schürer, H. Wallaschofski, M. Nauck, H. Völzke, H.C. Schober, A. Hannemann // Dtsch Arztebl Int. – 2015. – Vol. 25, № 112 (21–22). – P. 365–371. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0365
9. Наследов А. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / F. Cosman, S.J. De Beur, M.S. Le Boff, E.M. Lewiecki, B. Tanner, S. Randall, R. Lindsay // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
12. Yang Y.J., Kim J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey // Ann. Nutr. Metab. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 50–59. DOI: 10.1159/000362425
13. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III / A.C. Looker, L.J. Melton 3rd, T.B. Harris, L.G. Borrud, J.A. Shepherd // J. Bone. Miner. Res. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 64–71. DOI: 10.1359/jbmr.090706
14. Kanis J. Who and when to treat? // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 585–587.
15. Лесняк О.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 39–44. DOI: 10.17816/RFD2017139-44
16. Торопцова Н.В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностика и лечения // Современная ревматология. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 68–71.
17. Giusti A., Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men // Clin. Interv. Aging. – 2014. – Vol. 30, № 10. – P. 105–115. DOI: 10.2147/CIA.S44057
18. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. Kanis, E. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, J. Reginster // Osteoporosis International. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y
19. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men // Endocr Rev. – 1995. – Vol. 16, № 1. – P. 87–116. DOI: 10.1210/edrv-16-1-87
20. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents / S. Baim, N.J. Bishop, C.M. Gordon, D.B. Hans, C.B. Langman, M.B. Leonard, H.J. Kalkwarf // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 37–47. DOI: 10.1007/s00467-009-1249-z
21. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study / S.C. Schuit, M. Van Der Klift, A.E. Weel, C.E. De Laet, H. Burger, E. Seeman, A. Hofman, A.G. Uitterlinden // Bone. – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 195–202. DOI: 10.1016/j.bone.2003.10.001
22. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women / D. Bliuc, N.D. Nguyen, V.E. Milch, T.V. Nguyen, J.A. Eisman, J.R. Center // JAMA. – 2009. – Vol. 4, № 301 (5). – P. 513–521. DOI: 10.1001/jama.2009.50
23. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older / C.A. Zerbini, M.R. Latorre, P.C. Jaime, T. Tanaka, M.G. Pippa // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2000. – Vol. 33, № 12. – P. 1429–1435. DOI: 10.1590/s0100-879x2000001200005
24. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada / R.B. Hopkins, E. Pullenayegum, R. Goeree, J.D. Adachi, A. Papaioannou, W.D. Leslie, J.E. Tarride, L. Thabane // Osteoporos. Int. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 921–927. DOI: 10.1007/s00198-011-1652-8
25. Johnell O., Kanis J., Gullberg G. Mortality, morbidity, and assessment of fracture risk in male osteoporosis // Calcif. Tissue Int. – 2001. – Vol. 69, № 4. – P. 182–184. DOI: 10.1007/s00223-001-1045-7
26. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival / P.N. Kannegaard, S. Van Der Mark, P. Eiken, B. Abrahamsen // Age. Ageing. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 203–209. DOI: 10.1093/ageing/afp221
27. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors / M. Janiszewska, D. Żolnierczuk-Kieliszek, T. Kulik, M.A. Dziedzic, A. Barańska, A. Kryk // Prz Menopauzalny. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 148–155. DOI: 10.5114/pm.2016.62661
28. Shawa H., Favela E., Diaz J. Knowledge of osteoporosis among men in the primary care setting // South. Med. J. – 2011. – Vol. 104, № 8. – P. 584–588. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182241da1

29. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study / P. Szulc, P. Garnero, B. Clausturat, F. Marchand, F. Duboeuf, P.D. Delmas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 666–674. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8232
30. Kapoor D., Jones T.H. Smoking and hormones in health and endocrine disorders // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 152, № 4. – P. 491–499. DOI: 10.1530/eje.1.01867
31. Broulik P.D., Jarab J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice // Horm. Metab. Res. – 1993. – Vol. 25, № 4. – P. 219–222. DOI: 10.1055/s-2007-1002080
32. Ward K.D., Klesges R.C. A Meta-Analysis of the Effects of Cigarette Smoking on Bone Mineral Density // Calcif. Tissue. Int. – 2001. – Vol. 68, № 5. – P. 259–270. DOI: 10.1007/BF02390832
33. Alcohol intake as a risk factor for fracture / J.A. Kanis, H. Johansson, O. Johnell, A. Oden, C. De Laet, J.A. Eisman, H. Pols, A. Tenenhouse // Osteoporos Int. – 2005 – Vol. 16, № 7. – P. 737–742. DOI: 10.1007/s00198-004-1734-y
34. Osteoporosis knowledge, beliefs, and behaviors among Egyptian female students / S. Wahba, A. El-Shaheed, M. Tawheed, A.A. Mekawy, A.M. Arrafa // Journal of the Arab Society for Medical Research. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 173–180.
35. Ochota A., Mroczek M. Porównanie wiedzy kobiet po 40 roku życia i studentek fizjoterapii na temat osteoporozy // Zamojskie Studia i Materiały. – 2012. – Vol. 1, № 35. – P. 127–130.

*Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин / С.С. Родионова, У.Р. Хакимов, А.К. Морозов, А.В. Кривова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 126–134. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.14*

UDC 617.3

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.14.eng



## SMOKING AND ALCOHOL ABUSE AS RISK FACTORS CAUSING LOW-ENERGY FRACTURES IN MALES SUFFERING FROM PRIMARY OSTEOPOROSIS

S.S. Rodionova<sup>1</sup>, U.R. Khakimov<sup>1</sup>, A.K. Morozov<sup>1</sup>, A.V. Krivova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, 10 Priorova Str., Moscow, 127299, Russian Federation

<sup>2</sup>Tver' State Medical University, 4 Sovetskaya Str., Tver', 170100, Russian Federation

*Osteoporosis is a persistent social and medical issue taking into account moral and material losses related to bone fractures occurring against its background. The disease is more frequently examined in women than in men; still, according to EVOS (European Spinal Osteoporosis Study) 13.5 % men older than 50 and 26 % men older than 60 run high risks of fractures in case they have osteoporosis. Risk factors that cause both the disease itself and fractures as its complications have not been examined profoundly, even though men run 1.6 times higher risk of death after a fracture than women. There is an assumption that a reason for this higher mortality is lack of knowledge about risk factors that cause the disease and a fracture as one of its complications. Growing morbidity with osteoporosis among men indicates it is necessary to perform activities aimed at persuading them to pursue healthy lifestyle. Given that, it seems important to assess impacts exerted by smoking and alcohol abuse on risks of fractures among patients with primary osteoporosis bearing in mind prevention of the disease and fractures as its complications.*

*We examined a relation between smoking and alcohol abuse and risks of fractures as osteoporosis markers in 231 patients suffering from primary osteoporosis. We revealed that fractures were authentically more frequent among smoking patients, 90.5 % against 68.1 % ( $p < 0.001$ ). It was primarily true for fractures of the proximal section in the thigh bone and fractures of vertebral bodies: 20.2 % against 8.8 % and 44.1 % against 27.3 % accordingly. Alcohol abuse also resulted in authentically higher risks of fractures, 89.8 % against 66.2 % accordingly ( $p < 0.001$ ). Authentic discrepancies were detected only for fractures of vertebral bodies, 43.9 % against 23.6 % accordingly among those who didn't abuse alcohol ( $p < 0.001$ ).*

© Rodionova S.S., Khakimov U.R., Morozov A.K., Krivova A.V., 2020

**Svetlana S. Rodionova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Center for Osteoporosis Treatment (e-mail: rod06@inbox.ru; tel.: +7 (910) 407-59-42; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-27-26-87-58>).

**Umedzhon R. Khakimov** – Post-graduate students at the Center for Osteoporosis Treatment (e-mail: umed.05@mail.ru; tel.: +7 (925) 346-37-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-76-05-94-50>).

**Aleksandr K. Morozov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the X-ray Diagnostics Department (e-mail: cito@cito-priorov.ru; tel.: +7 (916) 604-35-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-91-98-79-17>).

**Alla V. Krivova** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Traumatology and Orthopedics Department (e-mail: sklif79@yandex.ru; tel.: +7 (905) 600-33-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9722-1285>).

*Therefore, we have evidence that there is an authentic relation between smoking and alcohol abuse and risks of fractures of the proximal section in the thigh bone and vertebral bodies. Inclusion of our research results into educational programs may lead to a reduction in frequency of fractures that have the gravest outcomes for health and cause the highest economic losses.*

**Key words:** *primary osteoporosis in men, risk factors of fractures, fractures of vertebral bodies, fractures of the proximal section in the thigh bone, smoking, alcohol abuse, an increase in morbidity with osteoporosis, prevention of the disease.*

## References

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 2001, vol. 285, no. 6, pp. 785–795. DOI: 10.1001/jama.285.6.78
2. Icks A., Haastert B., Wildner M., Becker C., Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study. *Osteoporos Int*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 1139–1145. DOI: 10.1007/s00198-007-0534-6
3. Singer A., Exuzides A., Spangler L., O'Malley C., Colby C., Johnston K., Agodoa I., Baker J., Kagan R. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc*, 2015, vol. 90, no. 1, pp. 53–62. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.09.011
4. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 2002, vol. 1, no. 359 (9321), pp. 1929–1936. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5
5. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H., Wong J.B., King A., Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, vol. 22, no. 3, pp. 465–475. DOI: 10.1359/jbmr.061113
6. Emaus N., Wilsgaard T., Ahmed L.A. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø study. *J. Bone Miner. Res.*, 2014, vol. 29, no. 9, pp. 2080–2089. DOI: 10.1002/jbmr.2232
7. Baim S., Leonard M.B., Bianchi M.-L., Hans D.B., Kalkwarf H.J., Langman C.B., Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*, 2008, vol. 11, no. 1, pp. 6e21. DOI: 10.1016/j.jocd.2007.12.002
8. Schürer C., Wallaschofski H., Nauck M., Völzke H., Schober H.C., Hannemann A. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, vol. 25, no. 112 (21–22), pp. 365–371. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0365
9. Nasledov A. SPSS: komp'yuterniy analiz dannykh v psikhologii i sotsial'nykh naukakh [SPSS: computer analysis of data in psychology and social sciences]. Sankt-Peterburg, Piter Publ., 2007, 416 p. (in Russian).
10. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical-biological statistics]. In: N.E. Buzikashvili, D.V. Samoilov eds. Moscow, Praktika Publ., 1999, 459 p. (in Russian).
11. Cosman F., De Beur S.J., Le Boff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2014, vol. 25, no. 10, pp. 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
12. Yang Y.J., Kim J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann. Nutr. Metab.*, 2014, vol. 64, no. 1, pp. 50–59. DOI: 10.1159/000362425
13. Looker A.C., Melton 3rd L.J., Harris T.B., Borrud L.G., Shepherd J.A. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III. *J. Bone Miner. Res.*, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 64–71. DOI: 10.1359/jbmr.090706
14. Kanis J. Who and when to treat? *Osteoporos Int*, 2017, vol. 28, no. 1, pp. 585–587.
15. Lesnyak O.M. Current issues of diagnosis and treatment of osteoporosis in men in general practice. *Rossiiskii semeinyi vrach*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 39–44 (in Russian). DOI: 10.17816/RFD2017139-44
16. Toroptsova N.V. Osteoporosis: a view of the problem of diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya*, 2009, vol. 3, no. 3, pp. 68–71 (in Russian).
17. Giusti A., Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin. Interv. Aging*, 2014, vol. 30, no. 10, pp. 105–115. DOI: 10.2147/CIA.S44057
18. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y
19. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men. *Endocr. Rev.*, 1995, vol. 16, no. 1, pp. 87–116. DOI: 10.1210/edrv-16-1-87
20. Baim S., Bishop N.J., Gordon C.M., Hans D.B., Langman C.B., Leonard M.B., Kalkwarf H.J. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol*, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 37–47. DOI: 10.1007/s00467-009-1249-z
21. Schuit S.C., Van Der Klift M., Weel A.E., De Laet C.E., Burger H., Seeman E., Hofman A., Uitterlinden A.G. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004, vol. 34, no. 1, pp. 195–202. DOI: 10.1016/j.bone.2003.10.001
22. Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E., Nguyen T.V., Eisman J.A., Center J.R. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*, 2009, vol. 301 (5), p. 513–521. DOI: 10.1001/jama.2009.50
23. Zerbini C.A., Latorre M.R., Jaime P.C., Tanaka T., Pippa M.G. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2000, vol. 33, no. 12, pp. 1429–1435. DOI: 10.1590/s0100-879x2000001200005
24. Hopkins R.B., Pullenayegum E., Goeree R., Adachi J.D., Papaioannou A., Leslie W.D., Tarride J.E., Thabane L. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada. *Osteoporos. Int*, 2012, vol. 23, no. 3, pp. 921–927. DOI: 10.1007/s00198-011-1652-8



25. Johnell O., Kanis J., Gullberg G. Mortality, morbidity, and assessment of fracture risk in male osteoporosis. *Calcif. Tissue Int*, 2001, vol. 69, no. 4, pp. 182–184. DOI: 10.1007/s00223-001-1045-7
26. Kannegaard P.N., Van Der Mark S., Eiken P., Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing*, 2010, vol. 39, no. 2, pp. 203–209. DOI: 10.1093/ageing/afp221
27. Janiszewska M., Żołnierczuk-Kieliszek D., Kulik T., Dziedzic M.A., Barańska A., Kryk A. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors. *Prz Menopauzalny*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 148–155. DOI: 10.5114/pm.2016.62661
28. Shawa H., Favela E., Diaz J. Knowledge of osteoporosis among men in the primary care setting. *South. Med. J.*, 2011, vol. 104, no. 8, pp. 584–588. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182241da1
29. Szulc P., Garnero P., Claustrat B., Marchand F., Duboeuf F., Delmas P.D. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, no. 2, pp. 666–674. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8232
30. Kapoor D., Jones T.H. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, vol. 152, no. 4, pp. 491–499. DOI: 10.1530/eje.1.01867
31. Broulik P.D., Jarab J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. *Horm. Metab. Res.*, 1993, vol. 25, no. 4, pp. 219–222. DOI: 10.1055/s-2007-1002080
32. Ward K.D., Klesges R.C. A Meta-Analysis of the Effects of Cigarette Smoking on Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int*, 2001, vol. 68, no. 5, pp. 259–270. DOI: 10.1007/BF02390832
33. Kanis J.A., Johansson H., Johnell O., Oden A., De Laet C., Eisman J.A., Pols H., Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*, 2005, vol. 16, no. 7, pp. 737–742. DOI: 10.1007/s00198-004-1734-y
34. Wahba S., El-Shaheed A., Tawheed M., Mekawy A.A., Arrafa A.M. Osteoporosis knowledge, beliefs, and behaviors among Egypt female students. *Journal of the Arab Society for Medical Research*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 173–180.
35. Ochota A., Mroczek M. Porównanie wiedzy kobiet po 40 roku życia i studentek fizjoterapii na temat osteoporozy. *Zamojskie Studia i Materiały*, 2012, vol. 1, no. 35, pp. 127–130.

Rodionova S.S., Khakimov U.R., Morozov A.K., Krivova A.V. Smoking and alcohol abuse as risk factors causing low-energy fractures in males suffering from primary osteoporosis. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 126–134. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.14.eng

Получена: 12.01.2020

Принята: 17.03.2020

Опубликована: 30.06.2020

УДК 616.91: 614.446: 578.825.1  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.15

Читать  
онлайн



## ОЦЕНКА РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕРПЕСВИРУСАМИ ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

**Т.В. Соломай<sup>1</sup>, Т.А. Семененко<sup>2,3</sup>, Н.В. Каражас<sup>2</sup>, Т.Н. Рыбалкина<sup>2</sup>,  
М.Н. Корниенко<sup>2</sup>, Р.Е. Бошьян<sup>2,3</sup>, С.А. Голосова<sup>4</sup>, И.В. Иванова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Межрегиональное управление № 1 Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 123182, г. Москва, 1-й Пехотный пер., 6 А

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18

<sup>3</sup>Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2

<sup>4</sup>Центр крови ФМБА России, Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 6, корп. 2

*Одной из первостепенных задач трансфузиологии является обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов. Оценен потенциальный риск инфицирования герпесвирусами реципиентов донорской крови и ее компонентов и предложен комплекс мероприятий по его снижению.*

*Проведено исследование образцов крови 142 постоянно проживающих в Москве доноров на наличие маркеров активной инфекции, вызванной вирусами: простого герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом и герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Иммуноглобулины М и G определяли методом иммуноферментного анализа, антигены – в непрямой реакции иммунофлуоресценции в сочетании с быстрым культуральным методом. Все доноры успешно прошли отбор и были допущены к донации.*

*Частота выявления активных форм была наиболее высокой для инфекций, вызванных ВЭБ ( $11,97 \pm 2,73$  на 100 обследованных) и ВГЧ-6 ( $9,86 \pm 2,51$  на 100 обследованных), что соответственно в 10,0 и 8,96 раза выше, чем данные, приведенные в исследованиях других авторов. Это свидетельствует о высокой эпидемической активности данных возбудителей на территории г. Москвы в ноябре – декабре 2019 г. и более высоком риске инфицирования реципиентов донорской крови и ее компонентов ВЭБ и ВГЧ-6. Частота выявления доноров с маркерами активных форм инфекций, вызванных герпесвирусами – вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа, – составила  $27,46 \pm 3,76$  на 100 обследованных. Частота выявления доноров, у которых в крови обнаружены антигены герпесвирусов, –  $20,42 \pm 3,39$  на 100 обследованных. Риск потенциального инфицирования исследуемыми герпесвирусами при гемотрансфузиях составил 40,85 на 100 реципиентов.*

*Для снижения данного риска предложено широкое внедрение лейко- и патогенредукции заготавливаемой донорской крови и ее компонентов.*

**Ключевые слова:** оценка риска, риск инфицирования, герпесвирусы, исследование крови, доноры, донорская кровь и ее компоненты, инфекционная безопасность, переливание.

© Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошьян Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В., 2020

**Соломай Татьяна Валерьевна** – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя (e-mail: solomay@rambler.ru; тел.: 8 (499) 720-49-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>).

**Семененко Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии, профессор кафедры инфектологии и вирусологии (e-mail: semenenko@gamaleya.org; тел.: 8 (499) 190-72-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>).

**Каражас Наталья Владимировна** – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций (e-mail: karazhas@inbox.ru; тел.: 8 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3840-963X>).

**Рыбалкина Татьяна Николаевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций (e-mail: rybalkinatn@mail.ru; тел.: 8 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>).

**Корниенко Мария Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций (e-mail: kornienko2011@gmail.com; тел.: 8 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>).

**Бошьян Роман Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (e-mail: rbrm@mail.ru; тел.: 8 (903) 160-29-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>).

**Голосова София Александровна** – главный врач (e-mail: sgolosova@bloodfmba.ru; тел.: 8 (495) 122-20-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-1282>).

**Иванова Ирина Викторовна** – заведующий отделом лабораторной диагностики (e-mail: iivanova@bloodfmba.ru; тел.: 8 (495) 122-20-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4491-8123>).

Внедрение современных медицинских технологий наряду с развитием трансфузиологической помощи позволяет повысить качество и эффективность оказываемых медицинских услуг. Ежегодно объем заготовленной в Российской Федерации цельной донорской крови увеличивается на 7–10 % и по состоянию на 2018 г. составляет около 1,5 млн литров без учета плазмы, заготовленной методом плазмафереза, объем которой более 700 тысяч литров [1, 2]. На этом фоне одной из первостепенных задач отечественной трансфузиологии является обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, заключающееся в том числе в минимизации риска инфицирования реципиентов гемотрансмиссивными инфекциями [3, 4]. Действующими в стране нормативно-правовыми актами предусмотрено обследование доноров на маркеры возбудителей гепатитов В (ГВ), С (ГС), ВИЧ-инфекции и сифилиса. Это позволяет существенно сократить инфекционные риски, однако как единичная мера не в состоянии в полном объеме обеспечить биологическую безопасность донорской крови и ее компонентов. Это связано с тем, что спектр потенциально присутствующих в крови возбудителей не ограничен перечисленными патогенами [5–7].

В литературе описаны случаи заражения герпесвирусными инфекциями при переливании донорской крови и ее компонентов [8, 9]. Современная эпидемиологическая обстановка по данной группе инфекций оценивается как напряженная. По данным официальной статистики, в последние годы в Российской Федерации отмечены тенденции к росту заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией и инфекционным мононуклеозом. Ситуацию по заболеваемости инфекциями, ассоциированными с вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирусом герпеса человека 6-го типа, достоверно оценить не представляется возможным в виду отсутствия ее официальной регистрации [10, 11]. Тем не менее результаты исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, свидетельствуют о широком повсеместном распространении инфекционной патологии, ассоциированной с герпесвирусами [7, 12–14], что создает дополнительные риски здоровью реципиентов донорской крови и ее компонентов.

**Цель исследования** – оценить потенциальный риск инфицирования герпесвирусами реципиентов донорской крови и ее компонентов и предложить комплекс мероприятий по его снижению.

#### **Задачи:**

– установить частоту выявления маркеров активных форм инфекций, вызванных герпесвирусами – вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа у доноров г. Москвы;

– определить частоту выявления доноров с маркерами активных форм моно- и микст-герпесвирусных инфекций;

– рассчитать частоту выявления доноров, у которых в крови обнаружены антигены герпесвирусов, свидетельствующие о присутствии возбудителя в кровеносном русле;

– произвести расчет потенциального риска инфицирования герпесвирусами реципиентов донорской крови и ее компонентов;

– предложить мероприятия по снижению риска.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели в период с 05.11.2019 г. по 02.12.2019 г. была исследована кровь 142 доноров в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст  $36,68 \pm 9,11$  г.; 89 мужчин и 53 женщины), постоянно проживающих в Москве, имеющих отрицательные результаты исследования на маркеры инфицирования возбудителями сифилиса, ВИЧ, ГВ, ГС и отрицательные результаты молекулярно-биологического исследования на ВИЧ, ГВ, ГС. У обследованных показатели аланинаминотрансферазы, гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов, общего белка и белковых фракций, клеточной формулы были в пределах референсных значений, определенных приказом Минздрава России от 14.09.2001 (в ред. от 06.06.2008) № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов»<sup>1</sup>. Согласие доноров получено в установленном порядке. После забора крови образцы подлежали кодированию. В ходе настоящего исследования обработка персональных данных не осуществлялась.

Проведена идентификация иммуноглобулинов М (IgM) и G (IgG) к антигенам вирусов простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест». Определение антигенов (АГ) вирусов проводилось в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с применением человеческих гипериммунных сывороток, ФИТЦ-конъюгата и красителя Эванса синего. Ранние антигены, репродукцию герпесвирусов выявляли быстрым культуральным методом (БКМ) на клетках Vero, U937 и М-19 (фибробластах человека) с последующей повторной идентификацией АГ в НРИФ. Накопление вируса на культуре клеток позволило повысить чувствительность обнаружения антигенов при низкой вирусной нагрузке.

Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с инструкциями к используемым наборам реагентов и методикам. Наличие активной герпесвирусной инфекции (первичной острой и реактивации), вызванной ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и ВГЧ-6,

<sup>1</sup> Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов: Приказ Минздрава России от 14.09.2001 № 364 (в ред. от 06.06.2008) [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовое обеспечение. – URL: <http://base.garant.ru/4177987/> (дата обращения: 08.02.2020).

расценивалось при обнаружении АГ; IgM, в том числе в сочетании с АГ и/или IgG, а для ВЭБ – при выявлении АГ; IgM к капсидному антигену (IgMVCA), в том числе в сочетании с АГ и/или IgG к капсидному (IgGVCA) и/или нуклеарному (IgGEBNA) антигенам; IgG к раннему антигену (IgGEA), в том числе в сочетании с АГ, IgMVCA, IgGVCA, IgGEBNA.

Расчет потенциального риска инфицирования герпесвирусами реципиентов донорской крови и ее компонентов проводился по формуле

$$R = M \cdot Nd / Nr,$$

где  $M$  – частота выявления доноров, у которых в крови обнаружены антигены герпесвирусов, свидетельствующие о наличии патогена в кровеносном русле;  $Nd$  – число доз компонентов крови, заготовленных от одного донора;  $Nr$  – число компонентов крови, перелитых от одного донора одному реципиенту.

Обработка результатов проводилась общепринятыми статистическими методами с использованием лицензионного пакета приложений Excel для операционной системы Microsoft Windows. Рассчитывались частота выявления маркеров герпесвирусов на 100 обследованных доноров, ошибка ( $m$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ). Различия считались достоверными при доверительной вероятности  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что частота выявления активных форм (первичная острая и реактивация) была наиболее высокой для инфекции, вызванной ВЭБ (табл. 1). Вторую позицию заняла инфекция, вызванная ВГЧ-6, третью – ЦМВ, четвертую – ВПГ-1. Реже всего выявлялись маркеры активной инфекции, вызванной ВПГ-2. Достоверные различия уста-

новлены между частотой выявления маркеров активной инфекции, вызванной ВЭБ и ВПГ-2 ( $t = 3,64$ ;  $p \leq 0,01$ ), ВГЧ-6 и ВПГ-2 ( $t = 3,13$ ;  $p \leq 0,01$ ), ЦМВ и ВПГ-2 ( $t = 2,6$ ;  $p \leq 0,05$ ), ВПГ-1 и ВПГ-2 ( $t = 2,18$ ;  $p \leq 0,05$ ). В остальных случаях различия были недостоверны ( $t < 2$ ;  $p > 0,05$ ).

Поскольку у одного и того же донора одновременно могут выявляться маркеры активных форм сразу нескольких герпесвирусных инфекций, отдельно была оценена частота выявления активных моно- и микст-инфекций (табл. 2).

Маркеры активной моноинфекции были выявлены для всех исследуемых возбудителей, при этом чаще всего – для инфекции, вызванной ВГЧ-6, а реже – ВПГ-2. Достоверные различия установлены для частоты выявления маркеров активной моноинфекции, вызванной ВГЧ-6 и ВПГ-2 ( $t = 2,4$ ;  $p \leq 0,05$ ), ЦМВ и ВПГ-2 ( $t = 2,17$ ;  $p \leq 0,05$ ), ВЭБ и ВПГ-2 ( $t = 2,17$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Наряду с маркерами активной моноинфекции у обследованных доноров выявлялись сочетания маркеров активной микст-инфекции. Установлено по одному случаю сочетания маркеров инфицирования тремя (ВПГ-1+ВПГ-2+ВЭБ) и четырьмя (ВПГ-1+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6) вирусами одновременно. Достоверно чаще других выявлялись сочетания маркеров инфицирования двумя вирусами ( $5,64 \pm 1,94$  на 100 обследованных),  $t = 2,4$ ;  $p \leq 0,05$ .

Общее число доноров, у которых были выявлены различные сочетания маркеров активных герпесвирусных инфекций, составило 39 из 142 обследованных ( $27,46 \pm 3,76$  на 100 обследованных). Антиген вируса, в том числе репродукция вируса в культуре клеток, был выявлен у 29 доноров ( $20,42 \pm 3,39$  на 100 обследованных).

Таблица 1

Частота выявления маркеров активных форм инфекций (первичная острая и реактивация), вызванных ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и ВГЧ-6, у доноров (на 100 обследованных)

Маркеры активных форм инфекции	ВПГ-1	ВПГ-2	ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6
$M \pm m$	$6,34 \pm 2,05$	$1,4 \pm 0,99$	$11,97 \pm 2,73$	$7,74 \pm 2,24$	$9,86 \pm 2,51$

Таблица 2

Частота выявления маркеров активных форм моно- и микст-инфекций, вызванных ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ, у доноров (на 100 обследованных),  $n = 142$

Маркеры инфекций		Число доноров с маркерами активных форм	На 100 обследованных, $M \pm m$
Активная моноинфекция	ВПГ-1	6	$4,23 \pm 1,69$
	ВПГ-2	1	$0,7 \pm 0,7$
	ЦМВ	7	$4,93 \pm 1,82$
	ВГЧ-6	8	$5,64 \pm 1,94$
	ВЭБ	7	$4,93 \pm 1,82$
Активная микст-инфекция	ВПГ-1+ВЭБ	1	$0,7 \pm 0,7$
	ВПГ-1+ВПГ-2+ВЭБ	1	$0,7 \pm 0,7$
	ВПГ-1+ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6	1	$0,7 \pm 0,7$
	ЦМВ+ВГЧ-6	1	$0,7 \pm 0,7$
	ВЭБ+ЦМВ	2	$1,41 \pm 0,99$
	ВЭБ+ВГЧ-6	4	$2,82 \pm 1,39$
Итого		39	$27,46 \pm 3,76$

Для расчета риска инфицирования реципиентов использовалась частота выявления доноров, у которых в крови обнаружены антигены герпесвирусов, свидетельствующие о присутствии патогена в кровеносном русле. С учетом того, что от одного донора за одну донацию в среднем заготавливается две дозы компонентов крови, а каждому реципиенту в среднем переливается одна, потенциальный риск инфицирования исследуемыми возбудителями составил 40,85 на 100 реципиентов.

Несмотря на то что доноров часто используют в эпидемиологических исследованиях в качестве группы сравнения, в доступной литературе крайне мало информации, отражающей частоту распространения у них активных форм герпесвирусных инфекций. Белорусскими и российскими исследователями приводятся сведения, что частота выявления маркеров активных форм инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, составляла от 0 до 30,2 на 100 обследованных доноров; ЦМВ – от 2,2 до 16,5; ВЭБ и ВГЧ-6 – 1,1 на 100 обследованных [15, 16]. Сравнение собственных данных с литературными показало, что частота выявления активных форм инфекции, вызванной вирусами простого герпеса и ЦМВ, была сопоставима. Маркеры активной ВЭБ и ВГЧ-6-инфекции в настоящем исследовании выявлялись соответственно в 10,0 и 8,96 раза чаще, что свидетельствует о высокой эпидемической активности данных возбудителей на исследуемой территории в ноябре – декабре 2019 г. и, соответственно, более высоком риске инфицирования реципиентов донорской крови и ее компонентов указанными вирусами по сравнению с данными других авторов.

Проведенное исследование проиллюстрировало возможность инфицирования одновременно несколькими герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов, что представляет чрезвычайно важную проблему для клинической медицины [17–19], которую невозможно решить без расширения комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Основой действующей в Российской Федерации системы инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов является надлежащий отбор доноров, включающий медицинский осмотр и лабораторно-инструментальное обследование. К числу дополнительных методов относятся лейко- и патогенредукция компонентов крови, проведение которых предусмотрено «Правилами заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов» (утверждены постановлением Правительства РФ от 22.06.2019

№ 797<sup>2</sup>). Однако данные методы не являются обязательными мерами и проводятся на усмотрение организации, осуществляющей заготовку донорской крови и ее компонентов. В то же время за рубежом этим мероприятиям отводится большая роль в обеспечении безопасности в связи с наличием большого перечня потенциально циркулирующих в крови патогенов, в том числе не идентифицируемых современными методами лабораторной диагностики [5]. Для клеточно-ассоциированных патогенов, к которым относятся герпесвирусы, особенно актуальна лейкоредукция. Исследованиями показано, что после лейкоредукции с использованием лейкофильтров значительно снижается риск передачи ЦМВ [5, 8, 9], а ВЭБ после лейкофилтрации заведомо инфицированных доз концентрата тромбоцитов совсем не определяется [20]. Патогенредукция также относится к важным профилактическим мероприятиям, поскольку она эффективна в отношении большинства бактерий, простейших и вирусов, имеющих липидную оболочку [21–23]. Этот метод нацелен на прекращение репродукции возбудителей, однако в стадии виремии патогенредукция может быть недостаточной для защиты реципиента от инфицирования [24].

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о высоком риске инфицирования реципиентов герпесвирусами, для снижения которого требуется широкое внедрение как лейко-, так и патогенредукции на этапе заготовки донорской крови и ее компонентов. Важность этих мероприятий заключается также в том, что все участвующие в данном исследовании доноры успешно прошли предусмотренный действующими нормативно-правовыми актами отбор и были допущены к донации. Они не имели клинических проявлений инфекции, а результаты клинических и биохимических лабораторных исследований находились в пределах референсных значений.

#### Выводы:

1. Частота выявления активных форм (первичная острая и реактивация) была наиболее высокой для инфекций, вызванных ВЭБ ( $11,97 \pm 2,73$  на 100 обследованных) и ВГЧ-6 ( $9,86 \pm 2,51$  на 100 обследованных), что соответственно в 10,0 и 8,96 раза выше, чем данные, приведенные другими авторами. Это свидетельствует о высокой эпидемической активности данных возбудителей на территории г. Москвы в ноябре-декабре 2019 г. и более высоком риске инфицирования реципиентов донорской крови и ее компонентов ВЭБ и ВГЧ-6.

2. Частота выявления доноров с маркерами активных форм инфекций, вызванных герпесвирусами – вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом

<sup>2</sup> Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72184110/> (дата обращения: 08.02.2020).

Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа – составила  $27,46 \pm 3,76$  на 100 обследованных.

3. Частота выявления доноров, у которых в крови обнаружены антигены герпесвирусов, составила  $20,42 \pm 3,39$  на 100 обследованных.

4. Риск инфицирования возбудителями исследуемых герпесвирусных инфекций при гемотрансфузиях составил 40,85 на 100 реципиентов.

5. Для снижения риска инфицирования реципиентов необходимо широкое внедрение лейко- и патогенредукции заготавливаемой донорской крови и ее компонентов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. Основные показатели деятельности службы крови Российской Федерации в 2017 году / А.В. Четкин, В.В. Данильченко, М.Ш. Григорьян, Л.Г. Воробей, Р.А. Плоцкий // Трансфузиология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 4–13.
2. Служба крови Российской Федерации в 2014 году: итоги деятельности / А.В. Четкин, В.В. Данильченко, М.Ш. Григорьян, Л.Г. Воробей, Р.А. Плоцкий // Трансфузиология. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 4–12.
3. Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х. Донорская кровь как фактор передачи вируса гепатита В с формированием хронической HBV-инфекции: вопросы верификации, контроля и профилактики (обзор литературы) // Трансфузиология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 61–73.
4. Полунина Н.В., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Риск передачи инфекции при переливании крови // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 284–286.
5. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting / D. Domanović, I. Ushiro-Lumb, V. Compernelle, S. Brusin, M. Funk, P. Gallian, J. Georgsen, M. Janssen [et al.] // Blood Transfus. – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 433–448. DOI: 10.2450/2019.0288-19
6. Соломай Т.В. Семененко Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна – Барр вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии печени // Вопросы вирусологии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 215–220. DOI: 10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220
7. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan / L. Wen, Y. Qiu, S. Cheng, X. Jiang, Y.P. Ma, W. Fang, W. Wang, J. Cui [et al.] // China. J. Med. Virol. – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 571–581. DOI: 10.1002/jmv.24989
8. Wagner S.J., Leiby D.A., Roback J.D. Existing and Emerging –Borne Pathogens: Impact on the Safety of Blood Transfusion for the Hematology/Oncology Patient // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 739–748. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.05.002
9. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection using leukoreduced blood components in patients receiving seronegative umbilical cord blood transplantation / T. Shigemura, R. Yanagisawa, K. Komori, D. Morita, T. Kurata, M. Tanaka, K. Sakashita, Y. Nakazawa // Transfusion. – 2019. – Vol. 59, № 10. – P. 3065–3070. DOI: 10.1111/trf.15456
10. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе / Т.А. Аглымова, И.М. Хаертынова, Р.Т. Нутманов, О.Ю. Князева // Практическая медицина. – 2017. – Т. 105, № 4. – С. 56–62.
11. Марданлы С.Г., Авдоина А.С., Ротанов С.В. [и др.]. Частота выявления антител к возбудителям инфекций TORCH-группы у жителей отдельных регионов Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 5. – С. 17–25.
12. Клиническая картина инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии в возрастном аспекте / М.В. Антонова, О.А. Любимцева, Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.И. Бертрам, О.М. Молокова, Е.Ю. Мясунцова // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 5 (54). – С. 65–67.
13. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 186–192. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
14. Long-term monitoring of virus antibody titers in human intravenous immunoglobulin lots derived from donors in Japan / H. Onodera, R. Nakagawa, H. Nakagawa, T. Urayama, K. Haino, M. Yunoki // Transfusion. – 2018. – Vol. 58, № 11. – P. 2617–2626. DOI: 10.1111/trf.14908
15. Линкевич Е.Е. Динамика циркуляции специфических сывороточных маркеров активной репликации герпесвирусной (HSV, CMV) инфекции в популяции населения Гомельского региона // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 94–96.
16. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов / М.Н. Корниенко, Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас, Г.Ю. Никитина, М.Ю. Калугина, Л.В. Ярош, Т.А. Семененко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 33–38.
17. Analysis of clinical characteristics and risk factors of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent patients in respiratory intensive care unit / X. Wang, Y.N. Liu, Z. Jin, J.J. Huang, J.F. Huang, J.P. Liao, J. Ma, G.F. Wang // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2019. – Vol. 99, № 40. – P. 3168–3171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.40.009
18. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст- герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234
19. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно-и микст-инфекции 6-го типа у детей / Е.В. Симонова, Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, И.М. Дроздова, Н.Ю. Егорова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 22–29.

20. Effect of storage and leukoreduction on lymphocytes and Epstein-Barr virus genomes in platelet concentrates / L. Qu, D.T. Rowe, A.D. Donnenberg, D.L. Griffin, D.J. Triulzi // *Transfusion*. – 2009. – Vol. 49, № 8. – P. 1580–1583. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02197.x
21. Schmidt M., Seifried E. Improving blood donor screening by nucleic acid technology (NAT) // *ISBT Science Series*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 219–229.
22. Prowse C.V., Murphy W.G. Kills 99 % of known germs // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 1636–1639.
23. Jacquot C., Delaney M. Efforts Toward Elimination of Infectious Agents in Blood Products // *J. Intensive. Care. Med.* – 2018. – Vol. 33, № 10. – P. 543–550. DOI: 10.1177/0885066618756589
24. Defining “adequate” pathogen reduction performance for transfused blood components / R.P. Goodrich, B. Custer, S. Keil, M. Busch // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 1827–1837. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02635.x

*Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов / Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, Р.Е. Бошьян, С.А. Голосова, И.В. Иванова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 135–142. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.15*

UDC 616.91: 614.446: 578.825.1  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng



## ASSESSING RISKS OF INFECTION WITH HERPES VIRUSES DURING TRANSFUSION OF DONOR BLOOD AND ITS COMPONENTS

**T.V. Solomay<sup>1</sup>, T.A. Semenenko<sup>2,3</sup>, N.V. Karazhas<sup>2</sup>, T.N. Rybalkina<sup>2</sup>,  
M.N. Kornienko<sup>2</sup>, R.E. Bosh'yan<sup>2,3</sup>, S.A. Golosova<sup>4</sup>, I.V. Ivanova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Inter-regional Office No. 1 of the Federal Biomedical Agency of Russia, 6A 1<sup>st</sup> Pekhotnyi lane, Moscow, 123182, Russian Federation

<sup>2</sup>Honor Academician N.F. Gamalei's National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamalei Str., Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2 Bld., 2 Bol'shaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russian Federation

<sup>4</sup>Blood Center of the Federal Biomedical Agency of Russia, 2 Bld., 6 Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

---

© Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V., 2020

**Tat'yana V. Solomay** – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director (e-mail: solomay@rambler.ru; tel.: +7 (499) 720-49-17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>).

**Tat'yana A. Semenenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, RANS Academician, Head of the Epidemiology Department, professor at the Infectiology and Virology Department (e-mail: semenenko@gamaleya.org; tel.: +7 (499) 190-72-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>).

**Natal'ya V. Karazhas** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Opportunistic Infections Epidemiology (e-mail: karazhas@inbox.ru; tel.: +7 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3840-963X>).

**Tat'yana N. Rybalkina** – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the Laboratory of Opportunistic Infections Epidemiology (e-mail: rybalkinatn@mail.ru; tel.: +7 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>).

**Mariya N. Kornienko** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Laboratory of Opportunistic Infections Epidemiology (e-mail: kornienko2011@gmail.com; tel.: +7 (499) 193-43-89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>).

**Roman E. Bosh'yan** – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Opportunistic Infections Epidemiology, Associate Professor at the Microbiology, Virology, and Immunology Department (e-mail: rbrm@mail.ru; tel.: +7 (903) 160-29-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>).

**Sofiya A. Golosova** – Chief physician (e-mail: sgolosova@bloodfmba.ru; tel.: +7 (495) 122-20-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-1282>).

**Irina V. Ivanova** – Head of the Laboratory Diagnostics Department (e-mail: iivanova@bloodfmba.ru; tel.: +7 (495) 122-20-13; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4491-8123>).

*A primary task transfusion medicine should solve is to provide infection safety of donor blood and its components.*

*Our research goal was to assess potential risks of a recipient being infected with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components and to suggest a set of activities aimed at the risk reduction.*

*We examined blood samples taken from 142 donors who permanently resided in Moscow; our task was to detect markers of active infections caused by herpes simplex viruses, types 1 and 2, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus, and human herpes type 6 virus. Immunoglobulins M and G were determined with ELISA test; antigens, via an indirect immune fluorescence reaction combined with rapid cultural technique. All the donors successfully passed all the selection procedures and were accepted for donation.*

*Active forms were most frequently detected for infections caused by EBV ( $11.97 \pm 2.73$  per 100 examined) and human herpes type 6 virus ( $9.86 \pm 2.51$  per 100 examined), and it was accordingly 10 and 8.96 times higher than data given by other authors. It indicates there was high epidemic activity of these infectious agents in Moscow city in November-December 2019 and higher risks of recipients being infected with EBV and human herpes type 6 virus with donor blood and its components. Frequency of detecting donors with active infections caused by herpes simplex, types 1 and 2, EBV, cytomegalovirus, and human herpes type 6 virus amounted to  $27.46 \pm 3.76$  per 100 examined. Frequency of detecting donors bearing antigens to herpes viruses in their blood amounted to  $20.42 \pm 3.39$  per 100 examined. Risk of potential infecting with examined herpes viruses during blood transfusions amounted to 40.85 per 100 recipients.*

*In order to reduce this risk, we suggest wide implementation of leuko- and pathogen reduction of stored donor blood and its components.*

**Key words:** risk assessment, infection risk, herpes viruses, blood examination, donors, donor blood and its components, infection safety, transfusion.

## References

1. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigorjan M.S., Vorobey L.G., Plotskiy R.A. The main indicators of activity of the blood service in the Russian Federation in 2017. *Transfuziologiya*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 4–13 (in Russian).
2. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigorjan M.S., Vorobey L.G., Plotskiy R.A. Blood service of Russian Federation in 2014: results of activity. *Transfuziologiya*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 4–12 (in Russian).
3. Ereemeeva Zh. G., Fazylov V.H. Donor blood as a factor of transmission of hepatitis B virus to the formation of chronic HBV infection: issues of verification, control and prevention (review). *Transfuziologiya*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 61–73 (in Russian).
4. Polunina N.V., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. The risk of infection transfer during blood transfusion. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2016, no. 6, pp. 284–286 (in Russian).
5. Domanović D., Ushiro-Lumb I., Compennolle V., Brusin S., Funk M., Gallian P., Georgsen J., Janssen M. [et al.]. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus*, 2019, vol. 17, no. 6, pp. 433–448. DOI: 10.2450/2019.0288-19
6. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. The role of Epstein-Barr viral infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii*, 2019, vol. 64, no. 5, pp. 215–220 (in Russian). DOI: 10.36233/0507-4088-2019-64-5-215-220
7. Wen L., Qiu Y., Cheng S., Jiang X., Ma Y.P., Fang W., Wang W., Cui J. [et al.]. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan. *China. J. Med. Virol.*, 2018, vol. 90, no. 3, pp. 571–581. DOI: 10.1002/jmv.24989
8. Wagner S.J., Leiby D.A., Roback J.D. Existing and Emerging-Borne Pathogens: Impact on the Safety of Blood Transfusion for the Hematology/Oncology Patient. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 2019, vol. 33, no. 5, pp. 739–748. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.05.002
9. Shigemura T., Yanagisawa R., Komori K., Morita D., Kurata T., Tanaka M., Sakashita K., Nakazawa Y. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection using leukoreduced blood components in patients receiving seronegative umbilical cord blood transplantation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31322734>. *Transfusion*, 2019, vol. 59, no. 10, pp. 3065–3070. DOI: 10.1111/trf.15456
10. Aglyamova T.A., Khaertynova I.M., Nugmanov R.T., Knyazeva O.Yu. Population aspects of the epidemiology of herpes viral infections in a large industrial city. *Prakticheskaya meditsina*, 2017, vol. 105, no. 4, pp. 56–62 (in Russian).
11. Mardanly S.G., Avdoina A.S., Rotanov S.V. [et al.]. Chastota vyavleniya antitel k vzbuditelyam infektsii TORCH-gruppy u zhitelei otdel'nykh regionov Rossiiskoi Federatsii [Frequency of detecting antibodies to TORCH-infections agents in people living in selected regions in Russia]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 2015, no. 5, pp. 17–25 (in Russian).
12. Antonova M.V., Lyubimtseva O.A., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Bertram L.I., Molokova O.M., Myasunova E.Yu. Klinicheskaya kartina infektsionnogo mononukleozatsiya Epshteyn-Barr virusnoi etiologii v vozrastnom aspekte. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*, 2014, vol. 10, no. 5 (54), pp. 65–67 (in Russian).
13. Solomay T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 186–192 (in Russian). DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
14. Onodera H., Nakagawa R., Nakagawa H., Urayama T., Haino K., Yunoki M. Long-term monitoring of virus antibody titers in human intravenous immunoglobulin lots derived from donors in Japan. *Transfusion*, 2018, vol. 58, no. 11, pp. 2617–2626. DOI: 10.1111/trf.14908
15. Linkevitch E.Ye. Circulation dynamics of specific serum markers of herpetic (HSV, CMV) infection active replication in population of Gomel region. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 94–96 (in Russian).



16. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Nikitina G.Yu., Kalugina M.Yu., Yarosh L.V., Semenenko T.A. Identification of markers of opportunistic infections and viral hepatitis in oncohematological patients. *Epidemiologiya i infektionnye bolezni*, 2015, vol. 20, no. 6, pp. 33–38 (in Russian).
17. Wang X., Liu Y.N., Jin Z., Huang J.J., Huang J.F., Liao J.P., Ma J., Wang G.F. Analysis of clinical characteristics and risk factors of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent patients in respiratory intensive care unit. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, vol. 99, no. 40, pp. 3168–3171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.40.009
18. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 226–234 (in Russian). DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234
19. Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 22–29 (in Russian).
20. Qu L., Rowe D.T., Donnenberg A.D., Griffin D.L., Triulzi D.J. Effect of storage and leukoreduction on lymphocytes and Epstein-Barr virus genomes in platelet concentrates. *Transfusion*, 2009, vol. 49, no. 8, pp. 1580–1583. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02197.x
21. Schmidt M., Seifried E. Improving blood donor screening by nucleic acid technology (NAT). *ISBT Science Series*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 219–229.
22. Prowse C.V., Murphy W.G. Kills 99 % of known germs. *Transfusion*, 2010, vol. 50, no. 8, pp. 1636–1639.
23. Jacquot C., Delaney M. Efforts toward Elimination of Infectious Agents in Blood Products. *J. Intensive. Care. Med.*, 2018, vol. 33, no. 10, pp. 543–550. DOI: 10.1177/0885066618756589
24. Goodrich R.P., Custer B., Keil S., Busch M. Defining «adequate» pathogen reduction performance for transfused blood components. *Transfusion*, 2010, vol. 50, no. 8, pp. 1827–1837. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02635.x

*Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. Health Risk Analysis, 2020, no. 2, pp. 135–142. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.15.eng*

Получена: 10.02.2020

Принята: 04.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

**В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова**

Медицинский университет «Реавиз», Россия, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227

*Разработана система прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусным гепатитом С (ВГС), и оценена ее эффективность с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса.*

*В исследование вошли 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ / ВГС, которые в течение года наблюдались в Государственном учреждении здравоохранения «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе 36 лет. У 72–78 % больных были диагностированы стадии 3–4А ВИЧ-инфекции. Остальные пациенты находились на стадиях 4Б–4В. 32 % больных проводилась только антиретровирусная терапия с использованием комбинации препаратов из групп нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы в различных сочетаниях. 14 % коинфицированных ВИЧ и вирусным гепатитом С получали только противовирусную терапию, направленную на вирусный гепатит С, на основе пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибавирина или препаратов прямого действия – софосбувира и даклатасвира. 19 % пациентов назначалась как противовирусная терапия, направленная на лечение гепатита С, так и антиретровирусная терапия.*

*В результате проведенных исследований установлены критерии риска прогрессирующего течения фиброза печени, к которым отнесены: показатель эластометрии печени, число CD3+CD4+ клеток в крови, иммунорегуляторный индекс. На основе полученных данных разработан интегральный показатель оценки количественных критериев риска для случаев первичного обращения больного или его кратковременного наблюдения.*

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ / ВГС, инфекционный процесс, прогрессирующий фиброз печени, эластометрия, субпопуляции Т-лимфоцитов, противовирусная терапия, индекс высокого риска, критерии риска.

Коинфекция вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С (ВИЧ / ВГС) имеет не только более тяжелое течение, но и в значительной степени определяет летальность среди пациентов за счет быстрого прогрессирования поражения печени. Отмечено также, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С повышается риск внепеченочных проявлений [1] и гепатотоксического эффекта антиретровирусных (АРВ) препаратов [2]. В связи с этим на первый план выступает проблема прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени, а также лечения хронического гепатита С (ХГС), развивающегося у больных, коинфицированных ВИЧ / ВГС. В последние годы появилась новая стратегия, касающаяся лечения ХГС именно при коинфекции ВИЧ / ВГС. До настоящего времени единственным способом противовирусной терапии ХГС служила комбинация пегилированного рекомбинантного интерферона  $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ) и рибавирина, схема использования которой зависела от генотипа ВГС. Этот способ лечения связан с развитием многочисленных по-

бочных эффектов. Довольно значительной когорте больных, страдающих нейropsychическими или сердечно-сосудистыми расстройствами, лечение интерферонами было противопоказано [3, 4]. Применение этой схемы приводит к развитию устойчивого вирусологического ответа примерно только у 40 %, если речь идет о пациентах, коинфицированных ВИЧ и ВГС [5].

В 2011 г. началась эра внедрения новых противовирусных препаратов прямого действия на ВГС. В инфекционную практику были введены ингибиторы NS3/4A протеаз ВГС (телапревир и боцепревир) для лечения ВГС-инфекции, вызванной генотипом 1 вирусного возбудителя, в комбинации с пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином [6, 7]. По мере развития этого направления появились препараты с более широким спектром механизмов воздействия на ВГС, которые позволяли их применение без использования ИФН [8]. Однако возникла новая проблема – возможность взаимодействий между антиретровирусными агентами и препаратами прямого действия для лечения ВГС-инфекции [9].

© Масляков В.В., Аристанбекова М.С., 2020

**Масляков Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе (e-mail: maslyakov@inbox.ru; тел.: 8 (903) 023-71-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-0230>).

**Аристанбекова Майра Садыковна** – аспирантка кафедры клинической медицины (e-mail: saratov@reaviz.ru; тел.: 8 (4952) 74-27-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2119-5225>).

Решение всех этих проблем, чрезвычайно актуальных для современной инфектологии, поставило перед клинической медициной еще одну задачу: создание системы четкого прогнозирования прогрессирующего характера фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В основе – существующие диагностические методы, цель – последующая разработка показаний для назначения адекватных методов лечения. В настоящее время не вызывает сомнений, что ВГС-инфекция значительно быстрее прогрессирует у ВИЧ-инфицированных лиц [10, 11], поскольку ВИЧ-инфекция многократно (в 2–5 раз) увеличивает частоту перехода острого гепатита С в хроническую форму, способствует развитию цирроза печени, гепатоклеточной карциномы, декомпенсации печени вплоть до полной потери ее жизненно важных функций [12]. При этом около 60 % летальных исходов при коинфекции ВИЧ / ВГС связаны именно с поражением печени [13]. Сложность проблемы оценки эффективности противовирусной терапии при коинфекции ВИЧ / ВГС может быть связано и с тем обстоятельством, что антиретровирусные и анти-ВГС-препараты могут взаимодействовать между собой [9, 14–20]. Была создана система выявления высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени у больных с коинфекцией ВИЧ / ВГС, включающая разработку количественного интегрального показателя для оценки риска, а также алгоритма его расчета и использования для проведения антиретровирусной и анти-ВГС-терапии.

**Цель исследования** – разработать систему прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, и оценить ее эффективность с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса.

**Материалы и методы.** В течение года под наблюдением в Государственном учреждении здравоохранения «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» находились 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ / ВГС. Критериями отбора пациентов в исследование служили: верифицированный диагноз ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С; отсутствие этиотропной терапии по поводу ВГС на момент исследования; 3–4В стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с классификацией В.И. Покровского; наличие у больных наркотической зависимости разной степени выраженности; возраст от 25 до 57 лет; информированное согласие на обследование.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелых сопутствующих соматических и психических заболеваний, ожирение; сопутствующие аутоиммунные и аллергические заболевания, принадлежность к группе часто и длительно болеющих; наличие вирусных гепатитов другой этиологии (не ХГС), аутоиммунного гепатита, лекарственных поражений печени, стеатоза печени; отказ от участия в исследовании. Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе

36 лет. У 72–78 % больных были диагностированы стадии 3–4А ВИЧ-инфекции, остальные пациенты находились на стадиях 4Б–4В. Около 67 % поражены генотипом 1b ВГС, 1 % – генотипом 2a, а остальные – генотипом 3. Всем пациентам в течение всего срока наблюдения проводилась транзитная эластометрия печени, результаты которой выражались в кПа. Стадии фиброзного процесса оценивались в соответствии со шкалой METAVIR. По исходным данным у 40 % больных фиброзных изменений в печени не наблюдалось (стадия F0), у 20 % отмечен дебют фиброзного процесса (стадия F1), 16 % пациентов находились на стадии значимого фиброза печени (стадия F2), 8 % – на стадии выраженного фиброза (стадия F3), у 16 % больных развился цирроз печени (стадия F4). 35 % наблюдаемых пациентов противовирусной терапии не получали. 32 % больных проводилась только антиретровирусная терапия с использованием комбинации препаратов из групп нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы в различных сочетаниях. 14 % коинфицированных ВИЧ / ВГС получали только противовирусную анти-ВГС-терапию на основе пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибавирина или препаратов прямого действия – софосбувира и даклатасвира. 19 % пациентов назначалась как противовирусная анти-ВГС, так и антиретровирусная терапия. Всем больным, помимо лабораторных исследований, подтверждающих диагноз коинфекции ВИЧ / ВГС (серологические исследования методом иммуноферментного анализа, иммуноблоттинг, ПЦР-диагностика), на протяжении всего срока наблюдения проводился лабораторный мониторинг с использованием клинического и биохимического анализа крови, определением вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови методом ПЦР в реальном времени, иммунологических исследований методом проточной цитофлуориметрии.

Иммуноферментный анализ крови (ИФА) проводился для определения в сыворотке крови антител-маркеров ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С с использованием ридера микропланшетного Dynex MRX II (Dynex technologies, USA) на основе диагностических тест-систем Abbot (США). Исследование выполнялось в соответствии с инструкцией по применению прибора и тест-систем. Иммуноблоттинг осуществлялся для определения в сыворотке крови белков ВИЧ-1 с использованием электрофоретического оборудования в комплекте с программным обеспечением GelDoc (Bio-Rad, USA) и тест-системы Genescreen Plus HIV Ag-AB (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкцией по применению прибора и тест-систем. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась для определения наличия в крови РНК ВИЧ и РНК ВГС, вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, генотипа ВГС и осуществлялась на базе ПЦР-анализатора COBAS 50 TaqMan 48 с автоматизированной станцией пробоподготовки COBAS® AmpliPrep

(Roche Diagnostic Systems, USA). Исследование состояло из следующих этапов: выделение РНК (пробоподготовка), реакция обратной транскрипции, ПЦР-амплификация к ДНК ВИЧ в режиме реального времени для количественного определения вирусной нагрузки в соответствии с инструкцией по применению прибора и реагентов. Качественное и количественное определение РНК ВГС в плазме крови проводилось с использованием тест-системы Hoffman-La Roche при ее чувствительности 15 МЕ/мл. Транзиентная фиброэластометрия печени проводилась на аппарате Fibroscan (Франция). Исследование выполнялось всем пациентам до лечения и через 48 недель (по окончании лечения) с определением стадии фиброза печени, соответствующей шкале METAVIR, и измерением в кПа. Гемометрия применялась для клинического исследования периферической крови с подсчетом форменных элементов в единице объема и проводилась на автоматическом гематологическом анализаторе SWELAB Alfa Basic (Швеция). В исследовании использовался показатель числа тромбоцитов,  $10^9/\text{л}$ . Биохимический анализ крови проводился на автоматическом биохимическом анализаторе FURUNO 270 (Япония) с определением: аспартат-аминотрансферазы (АСТ), мкмоль/мин·л; аланин-51-аминотрансферазы (АЛТ), мкмоль/мин·л; щелочной фосфатазы (ЩФ), мкмоль/мин·л; лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мкмоль/мин·л; общего белка, г/л; альбумина, г/л; общего и прямого билирубина, мкмоль/л; холестерина, г/л; глюкозы, г/л. Проточная цитофлуориметрия осуществлялась для определения иммунологических показателей с использованием FACS Calibur (Beckton Dickinson, USA) после автоматизированной пробоподготовки крови с помощью станции BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител. Для обработки полученных данных применялось программное обеспечение FACS Diva. Определение проводилось на основе стандартизированного комплекта моноклональных антител BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences, США). В исследовании анализировались показатели абсолютного содержания в крови числа CD3+CD4+ лимфоцитов (Т-хелперов) и CD3+CD8+ клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов). По результатам исследования подсчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по формуле:  $\text{ИРИ} = \text{CD3+CD4+} / \text{CD3+CD8+}$ .

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 21) в соответствии с инструкцией по его применению.

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с характером течения фиброзного процесса – прогрессирующим, стабильным, регрессирующим – проведена группировка всех обследованных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. Основой такого исследования послужили данные транзиентной эластометрии, выполненной каждому пациенту как в нача-

ле наблюдения, так и по его окончании – через год. Заболевание считалось прогрессирующим, если показатели эластометрии печени возрастали через год более чем на 10 % с переходом больного на следующую стадию фиброза печени, и регрессирующим, если показатели эластометрии в течение года снижались более чем на 10 %, и больной возвращался на предыдущую стадию фиброзного процесса. Все остальные случаи расценивались как стабильное течение фиброза печени. В результате оказалось, что среди 459 наблюдаемых пациентов, коинфицированных ВИЧ / ВГС, у 16 % наблюдался прогрессирующий фиброз печени, у 65 % – стабильный и у 19 % – регрессирующий (таблица).

Соответствие динамики показателей эластометрии течению фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС

Течение фиброза печени	Показатели эластометрии (кПа): Me [min; max]		p
	исходные данные	через год	
Прогрессирующее течение, n = 73	6,7 [4,0; 12,9]	7,7 [4,0; 28,0]	< 0,001*
Стабильное течение, n = 297	5,8 [2,8; 75,0]	5,8 [3,0; 75,0]	0,950
Регрессирующее течение, n = 89	7,7 [4,7; 22,5]	5,8 [3,5; 15,4]	< 0,001*

Примечание: n – число больных в группе; p – вероятность различий между исходными данными и данными, полученными через год; \* – достоверность различий по критерию Манна – Уитни при  $p < 0,05$ .

Правомочность такого подхода к оценке фиброзного процесса была подтверждена статистически. Так, при прогрессирующем течении наблюдался статистически достоверный переход от исходной медианы показателя эластометрии 6,7 кПа до 7,7 кПа через год (рост примерно на 15 %). При стабильном течении медиана практически не менялась и находилась в диапазоне 5,8 кПа. При регрессирующем течении медиана достоверно снижалась с 7,7 до 5,8 кПа, то есть примерно на 13 %. Подобный подход к группировке данных был использован нами впервые и аналогов в доступной научной литературе не имеет.

Следующий этап исследования был посвящен определению инструментальных и лабораторно-иммунологических критериев для идентификации группы высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В качестве количественных параметров исследовались показатели эластометрии, а также рутинные гематологические, биохимические, вирусологические и иммунологические данные, которые традиционно используются для мониторинга фиброза печени при ХГС или течения ВИЧ-инфекции, в том числе и в условиях коинфицирования: нару-

шение эластичности ткани печени, кПА, число тромбоцитов, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, холестерина, глюкозы, вирусная нагрузка ВИЧ, вирусная нагрузка ВГС, число CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс. Как показал статистический анализ, данные эластометрии позволяли довольно четко дифференцировать группы высокого и низкого риска. В частности, значения выше 7 кПа были характерны для группы высокого риска. Среди рутинных гематологических и биохимических данных ни один из показателей не свидетельствовал о статистически достоверных различиях у коинфицированных больных с разным характером течения фиброза печени. Что касается иммунологических показателей крови, то все они достоверно отличались от контрольных данных, но их различия в зависимости от риска прогрессирующего течения фиброзного процесса были ограничены только двумя показателями – числом Т-хелперов (CD3+CD4+) и иммунорегуляторным индексом. Статистическая оценка прогностической ценности отклонений этих показателей выявила, что при значениях ниже 400 клеток в мл число Т-хелперов позволяет прогнозировать принадлежность больного к группе высокого риска с высокой прогностической точностью (AUROC = 0,818), как и ИРИ при значениях ниже 0,45 (AUROC = 0,793).

Таким образом, к критериям риска прогрессирующего течения фиброза печени можно отнести несколько факторов: показатель эластометрии печени, число CD3+CD4+ клеток в крови, иммунорегуляторный индекс. На основе этих данных был разработан интегральный показатель оценки количественных критериев риска для случаев первичного обращения больного или его кратковременного наблюдения. С этой целью проводился регрессионный анализ полученных количественных данных в выделенных нами группах высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени. При проведении регрессионного анализа в качестве независимых переменных использовались следующие данные: исходные показатели эластометрии печени, число Т-хелперов, иммунорегуляторный индекс; в качестве зависимой переменной – оценка факторов риска в баллах, а в качестве переменной отбора наблюдений – принадлежность к группе высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени. Полученное уравнение регрессии имело следующий вид:  $ИВР = 4,070 + 0,099 \cdot \text{кПа} + 0,476 \cdot \text{CD4} - 0,518 \cdot \text{ИРИ}$ , где кПа – показатель исходной эластометрии, CD4+ – абсолютное число CD3+CD4+ клеток/мл крови, ИРИ – иммунорегуляторный индекс. Результат решения этого уравнения был обозначен нами как индекс высокого риска (ИВР) прогрессирующего течения фиброза печени. Определение 95%-ного доверительного интервала ИВР в группах высокого и низкого риска больных с коинфекцией ВИЧ / ВГС

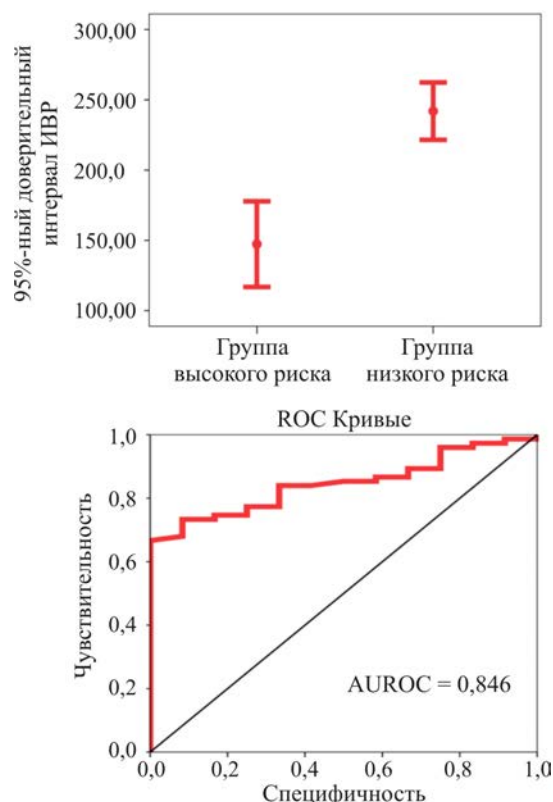


Рис. 95%-ные доверительные интервалы и ROC-кривые ИВР в группах высокого и низкого риска прогрессирующего фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ / ВГС

показало его высокое прогностическое значение (AUROC = 0,846) при данных ниже 180. Эта часть работы носит приоритетный характер (рисунок).

Два последних этапа исследования касались проверки значения индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, противовирусной терапии ХГС, сочетания антиретровирусной терапии и противовирусной терапии ХГС.

Приводим несколько клинических примеров из собственных наблюдений.

**Клинический пример 1.** Выписка из амбулаторной карты пациента с инфекцией ВИЧ / ВГС, получавшего антиретровирусную терапию, иллюстрирующая быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне комбинации препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Больной З., 36 лет, находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А. Хронический вирусный гепатит С, стадия репродукции вируса. Заражение произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). На момент включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2002 г., а ВИЧ-инфекция ранее – в 2000 г. В настоящее время отрицает прием ПАВ, употреб-

ляет – пиво 1,0–1,5 л в неделю. Ранее противовирусную терапию не принимал. При включении в исследование на осмотре 01.08.2015 г.: рост – 169 см, вес – 57 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, быструю утомляемость. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы: шейные, подчелюстные, подмышечные увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 125/75 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 146 г/л, тромбоциты –  $175,0 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты –  $7,3 \cdot 10^9$ /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 53 МЕ/л, АСТ – 51 МЕ/л, общий билирубин – 13,6 ммоль/л, ЛДГ – 231 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 195 клеток/мл, CD8 – 741 клеток/мл, ИРИ – 0,26. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС  $1,7 \cdot 10^6$  МЕ/мл, генотип 1b, РНК ВИЧ – 121300 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз первой степени (F1) = 6,1 кПа по шкале METAVIR. Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациенту решением врачебной комиссии назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) в комбинации препаратов: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин+ламивудин) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз). На фоне АРВТ в течение 6 месяцев уменьшилась вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до неопределяемого уровня (менее 20 копий/мл), улучшились показатели иммунологические – CD4+ повысились до 240 клеток/мл, CD8+ = 857 клеток/мл, ИРИ – 0,28. Но ухудшились показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 199 МЕ/мл, АСТ – 201 МЕ/мл, общий билирубин – увеличился до 26 ммоль/л, прямой – до 5,8 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов снизилось до  $110 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин – 115 г/л. По данным эластометрии печени отмечен прогресс фиброза – F3 = 11,8 кПа по шкале METAVIR. Применив формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, мы получили значение менее 180, что послужило основанием для принадлежности пациента к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 11,8 \text{ кПа} + 0,476 \cdot 240 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,28 = 119,33.$$

В связи с чем решением врачебной комиссии была изменена схема АРВТ на препараты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин+ламивудин) в комбинации с препаратами ингибиторов протеазы (калетра). Находясь на динамическом наблюдении, через 6 месяцев после изменения схемы антиретровирусной терапии на вышеуказанные препараты, отмечен регресс фиброза печени до F2 = 7,4 кПа, а еще через следующие 6 месяцев – регресс фиброза до первой стадии – F1 = 6,3 кПа. Показатели иммунологические улучшились до CD4+ 38 % – 240 клеток/мл. Концентрация РНК ВИЧ – неопределяемая нагрузка (менее 20 копий/мл), вирусная нагрузка по РНК ВГС – осталась прежней –  $1,5 \cdot 10^6$  МЕ/мл. Назначение противовирусной терапии гепатита С в данном случае невозможно, так как низкие иммунологические показатели крови – CD4+ менее 500 клеток/мл. Подобрать с помощью формулы ИВР оптимальную схему препаратов антиретровирусной терапии, можно в дальнейшем добиться достижения критериев, при которых возможно назначение противовирусной терапии ХГС, а следовательно, и регресса фиброза печени.

*Клинический случай 2.* Выписка из амбулаторной карты пациента, с инфекцией ВИЧ / ВГС, получавшего антиретровирусную терапию, иллюстрирующая регресс фиброза печени на фоне комбинации препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. Больной Т., 45 лет, находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А. Хронический вирусный гепатит С, стадия репродукции вируса. Инфицирование произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). К моменту включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2001 г., а ВИЧ-инфекция ранее – в 2000 г. В настоящее время отрицает прием ПАВ, алкоголя последние пять лет. Ранее, в 2006 г., назначалась антиретровирусная терапия, с которой пациент был снят из-за самовольного прекращения приема через месяц. При включении в исследование 17.12.2014 г.: рост – 178 см, вес – 67 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, возникающее периодически при физической нагрузке и / или нарушении диеты. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 120/85 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиоло-

гические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 137 г/л, тромбоциты –  $109,0 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты –  $6,3 \cdot 10^9$  /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 186 МЕ/л, АСТ – 98 МЕ/л, общий билирубин – 15,2 ммоль/л, ЛДГ – 211 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 555 клеток/мл, CD8+ – 1664 клеток/мл, ИРИ – 0,33. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС  $8,8 \cdot 10^5$  МЕ/мл, генотип 3а, РНК ВИЧ – 108231 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз третьей степени (F3) = 9,6 кПа по шкале METAVIR.

Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациенту решением врачебной комиссии назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) в комбинации препаратов: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир+ламивудин = кивекса) и ингибитора протеазы (презиста). На фоне АРВТ в течение 6 месяцев уменьшилась вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до неопределяемого уровня (менее 20 копий/мл), улучшились показатели иммунологические – CD4+ повысились до 680 клеток/мл, CD8+ – 1458 клеток/мл, ИРИ – 0,46, показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 68 МЕ/мл, АСТ – 52 МЕ/мл, общий билирубин – до 10,3 ммоль/л, прямой – до 2,1 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов повысилось до  $137 \cdot 10^9$  /л, гемоглобин – 135 г/л. Через 6 месяцев по данным эластометрии печени отмечен регресс фиброза – с F3 = 9,6 кПа по шкале METAVIR до F1 = 7,2 кПа. Применяв формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для коррекции антиретровирусной терапии, мы получили значение 323,24 (более 180), что послужило основанием для принадлежности пациента к группе низкого риска прогресса фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 7,2 \text{ кПа} + 0,476 \cdot 680 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,46 = 323,24.$$

Пациент не нуждается в коррекции схемы АРВТ, продолжает прием препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир + ламивудин) в комбинации с препаратом из группы ингибиторов протеазы (презиста). Находясь на динамическом наблюдении, еще через 6 месяцев отмечен регресс фиброза печени до F0 = 5,3 кПа. Показатели иммунологические улучшились до CD4+ 48 % – 720 клеток/мл. Концентрация РНК ВИЧ – неопределяемая нагрузка (менее 20 копий/мл), вирусная нагрузка по РНК ВГС –  $8,5 \cdot 10^5$  МЕ/мл. В декабре 2015 г. назначена и проведена противовирусная терапия гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 48 недель, в результате чего

достигнут устойчивый вирусологический ответ. Через 24 недели по окончании противовирусной терапии ХГС РНК HCV отрицательный, показатели эластометрии печени на уровне F0 = 5,1 кПа, биохимические показатели крови – АЛТ – 40 МЕ/мл, АСТ – 38 МЕ/мл, билирубин общий – 8,9 ммоль/л, прямой – 1,5 ммоль/л, на фоне интерферонотерапии несколько снизились иммунологические показатели крови – CD4+ – 514 клеток/мл.

Таким образом, на фоне приема АРВТ препаратами нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир + ламивудин) в комбинации с препаратом ингибитора протеазы (презиста), в дальнейшем присоединении противовирусной двойной терапии гепатита С (интерферонами+рибавирином) был достигнут полный регресс фиброза печени.

*Клинический пример 3.* Выписка из амбулаторной карты пациента с инфекцией ВИЧ / ВГС при отсутствии антиретровирусной терапии, иллюстрирующая прогресс фиброза печени на фоне отсутствия какой-либо терапии. Больной А., 34 г., находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 3-я субклиническая стадия. Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени активности. Инфицирование произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). К моменту включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2002 г., а ВИЧ-инфекция позже – в 2015 г. В настоящее время вредные привычки: прием ПАВ, алкоголя отрицает. Ранее пациент не принимал противовирусной терапии ХГС и ВИЧ-инфекции. При первичной постановке на учет 02.04.2015 г.: рост – 171 см, вес – 59 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, возникающее периодически при физической нагрузке и / или нарушении диеты. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 120/85 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 131 г/л, тромбоциты –  $208,0 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты –  $6,8 \cdot 10^9$  /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 87 МЕ/л, АСТ – 78 МЕ/л, общий билирубин – 5,8 ммоль/л, ЛДГ – 242 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 635 клеток/мл, CD8+ – 1432 клеток/мл, ИРИ – 0,44. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС –  $8,7 \cdot 10^3$  МЕ/мл, генотип 3а,

РНК ВИЧ – 9007 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз первой степени (F1) = 6,3 кПа по шкале METAVIR.

Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациент не нуждается в назначении антиретровирусной терапии (АРВТ). В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациент подлежит динамическому наблюдению в ГУЗ «Центр СПИД». Через год наблюдения выросла вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до 15 167 копий/мл, ухудшились показатели иммунологические – CD4+ снизились до 355 клеток/мл, CD8+ – 806 клеток/мл, ИРИ – 0,44, показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 137 МЕ/мл, АСТ – 80 МЕ/мл, общий билирубин – до 20,3 ммоль/л, прямой – до 6,23 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов снизилось до  $194 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин – 125 г/л, а по данным эластометрии печени отмечен прогресс фиброза – с F1 = 6,3 кПа по шкале METAVIR до F3 = 9,4 кПа. Применяв формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения антиретровирусной терапии, мы получили значение 173,75 (менее 180), что послужило основанием принадлежности пациента к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 9,4 \text{ кПа} + 0,476 \cdot 355 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,44 = 173,75.$$

Сразу же больному была предложена антиретровирусная терапия, от чего пациент отказался. В 2017 г. при плановом обследовании отмечается прогресс фиброза печени с 9,4 кПа до 10,3 кПа (F3). Пациент не дает информированного согласия для лечения ВИЧ / ВГС, низко привержен к терапии.

Таким образом, проведение АРВТ при коинфекции ВИЧ / ВГС целесообразно не только с целью лечения ВИЧ-инфекции, но и с целью влияния на фиброзный процесс при ХГС для снижения возможности активного прогрессирования фиброза печени.

#### Выводы:

1. Количественными критериями риска прогрессирующего течения фиброза печени, установленными на основе рабочих моделей высокого и низкого риска, служат: показатели исходной эластометрии выше 7 кПа, число CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в крови ниже 400 клеток/мл, иммунорегуляторный индекс ниже 0,45 при умеренной и высокой прогностической значимости этих показателей (AUROC от 0,79 до 0,83).

2. Наибольшей прогностической значимостью при определении неблагоприятного течения фиброза печени (AUROC = 0,846) обладал индекс высокого риска (ИВР), определяемый по формуле уравнения линейной регрессии.

3. Величина ИВР  $\leq 180$  с высокой прогностической значимостью свидетельствует о принадлежности больного, коинфицированного ВИЧ и ВГС, к группе риска неблагоприятного течения фиброза печени, а ее определение является ключевым компонентом алгоритма диагностики и лечения пациента с коинфекцией ВИЧ / ВГС.

4. Величина ИВР  $\leq 180$  у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, служит показанием для проведения антиретровирусной терапии с назначением комбинации ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов протеазы или интегразы ВИЧ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### Список литературы

1. Scott J.A., Chew K.W. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients // *Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 18–36. DOI: 10.1177/2049936116681279
2. Nunez M., Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management // *Drug. Safety.* – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 53–66. DOI: 10.2165/00002018-200528010-00004
3. Мониторинг терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ / ВГС, получающих противовирусную терапию гепатита С и антиретровирусную терапию / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, И.В. Чухалова, О.В. Носенко // *Актуальная инфектология.* – 2017. – Т. 5, № 7. – С. 290–292.
4. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 807–816. DOI: 10.1080/17425255.2017.1351942
5. Rockstroh J.K. Management of hepatitis C/HIV coinfection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 8–13. DOI: 10.1097/01.qco.0000200294.22661.e0
6. Оптимизация прогнозирования темпа прогрессирования фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С / Г.М. Аубинская, Т.И. Коваль, Л.М. Сизова, С.С. Руденко, Н.П. Лимаренко // *Актуальная инфектология.* – 2018. – Т. 6, № 5. – С. 258–259.
7. Собянина С.Н., Юрганова Г.А. Обоснование и апробация применения пегилированных интерферонов в сочетании с даруновиром у больных с ХГС и ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 118–122.
8. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T.Y. Chen, E.L. Ding, G.R. Seage III, A.Y. Kim // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 10. – P. 1605–1615. DOI: 10.1086/644771
9. Знойко О.О. Трудный вариант с гепатитом С: что изменится с приходом безинтерфероновой терапии? // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2014. – № 2. – С. 60–67.



10. Del Bello D., Ita Nagy F., Hand J. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients // J. Curr. Opin. HIV AIDS. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 337–347. DOI: 10.1097/COH.0000000000000182
11. Особенности коинфицирования ВИЧ-позитивных пациентов вирусом гепатита С / Д.В. Павлов, Д.Х. Шатрова, Н.И. Галиуллин, Ф.И. Нагимова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 6. – С. 905–908.
12. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Куимова У.А. Современные рекомендации по применению ингибиторов протеазы вируса гепатита С у пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция/хронический гепатит С) // Инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 90–95.
13. Mena A., Meijide H., Rodríguez-Orsorio I. Liver-related mortality and hospitalizations attributable to chronic hepatitis C virus coinfection in persons living with HIV // HIV Med. – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 685–689. DOI: 10.1111/hiv.12502
14. Кравченко А.В., Аксенова В.А., Гуркина Л.А. Ингибитор интегразы ВИЧ ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и гепатитом С // Инфекционные болезни. – 2015. – № 3. – С. 5–11.
15. Kaur K., Gandhi M.A., Shish J. Drug-Drug Interactions Among Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications // Infect. Dis. Ther. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 159–172. DOI: 10.1007/s40121-015-0061-2
16. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в сравнительном аспекте // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 51–56.
17. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова, Е.А. Климова, О.О. Знойко, А.В. Кравченко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 35–42.
18. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, Ю.В. Мартынов, В.С. Шухов, К.Р. Дудина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
19. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 1. – С. 31–36.
20. Азовцева О.В., Архипова Е.И., Архипов Г.С. Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 42–47.

Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека и вирусным гепатитом С // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 143–151. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16

UDC 616-099

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng



## PROCEDURE FOR PREDICTING PROGRESSING HEPATIC FIBROSIS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS C COINFECTION

V.V. Maslyakov, M.S. Aristanbekova

«Reaviz» Medical University, 227 Chapayevskaya Str., Samara, 443001, Russian Federation

*Our research goal was to develop a system for predicting nature of fibrosis processes in patients infected with HIV and Hepatitis C virus and to assess its efficiency bearing in mind peculiarities of anti-virus therapy applied for treating the infections.*

*Research was performed on 459 patients with confirmed HIV/viral hepatitis C who had been treated for 1 year at Saratov Regional Center for AIDS Prevention and Elimination. Most patients were males younger than 36. 72–78 % patients had 3–4A HIV infection stages. The rest had 4B–C stages. 32 % were treated only with sets of anti-retroviruses medications made up of nucleoside and non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase, inhibitors of protease, and inhibitors of integrase in different combinations. 14 % patients infected with both HIV and Hepatitis C virus were treated only with antiviral medications aimed for treating hepatitis C and made up of pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin or medications with direct effects such as sofosbuvir and daclatasvir. 19 % patients were prescribed both antiviral therapy aimed at treating Hepatitis C and anti-retrovirus therapy.*

© Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S., 2020

**Vladimir V. Maslyakov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice Rector responsible for research (e-mail: maslyakov@inbox.ru; tel.: +7 (903) 023-71-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-0230>).

**Maira S. Aristanbekova** – Post-graduate student at the Department for Clinical Medicine (e-mail: [saratov@reaviz.ru](mailto:saratov@reaviz.ru); tel.: +7 (4952) 74-27-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2119-5225>).

Research results allowed establishing risk criteria for progressing hepatic fibrosis; they included fibro scanning of liver, number of CD3+CD4+ cells in blood, and immune regulatory index. Basing on the research data, we created an integral parameter for assessing quantitative risk criteria that could be used when a patient was examined for the first time or during a short-term observation period.

**Key words:** HIV/Hepatitis C co-infection, infection process, progressing hepatic fibrosis, fibro scanning, T-lymphocytes subpopulations, antiviral therapy, high risk index, risk criteria.

## References

1. Scott J.A., Chew K.W. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 18–36. DOI: 10.1177/2049936116681279
2. Nunez M., Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug. Safety*, 2005, vol. 28, no. 1, pp. 53–66. DOI: 10.2165/00002018-200528010-00004
3. Shostakovich-Korets'ka L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Chukhalova I.V., Nosenko O.V. Monitoring of therapy in patients with HIV/HCV co-infection who receive antiviral therapy against hepatitis C and antiretroviral therapy. *Aktual'naya infektologiya*, 2017, vol. 5, no. 7, pp. 290–292 (in Russian).
4. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2017, vol. 13, no. 8, pp. 807–816. DOI: 10.1080/17425255.2017.1351942
5. Rockstroh J.K. Management of hepatitis C/HIV co-infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 19, no. 1, pp. 8–13. DOI: 10.1097/01.qco.0000200294.22661.e0
6. Aubinskaya G.M., Koval' T.I., Sizova L.M., Rudenko S.S., Limarenko N.P. Optimizatsiya prognozirovaniya tempa progressirovaniya fibroza pecheni u VICH-infitsirovannykh patsientov s khronicheskim gepatitom C [Optimizing prediction of hepatic fibrosis progress rate in patients infected with HIV and suffering from chronic Hepatitis C]. *Aktual'naya infektologiya*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 258–259 (in Russian).
7. Sobyana S.N., Yurganova G.A. Substantiation and evaluation of using of peg-modified interferons combined with darunavir for treating of chronic HCV and HIV-infections. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 118–122 (in Russian).
8. Chen T.Y., Ding E.L., Seage III G.R., Kim A.Y. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, no. 10, pp. 1605–1615. DOI: 10.1086/644771
9. Znoiko O.O. Hard-to-treat patient with hepatitis C – what will change with interferon-free therapy? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2014, no. 2, pp. 60–67 (in Russian).
10. Del Bello D., Ita Nagy F., Hand J. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *J. Curr. Opin. HIV AIDS*, 2015, vol. 10, no. 5, pp. 337–347. DOI: 10.1097/COH.0000000000000182
11. Pavlov D.V., Shatrova D.Kh., Galiullin N.I., Nagimova F.I. Peculiarities of HIV-positive patients co-infection with hepatitis C virus. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, vol. 95, no. 6, pp. 905–908 (in Russian).
12. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Kuimova U.A. Modern recommendations for using hepatitis C virus protease inhibitors in patients with combined infection (HIV infection/chronic hepatitis C). *Infektsionnye bolezni*, 2012, no. 3, pp. 90–95 (in Russian).
13. Mena A., Meijide H., Rodríguez-Osorio I. Liver-related mortality and hospitalizations attributable to chronic hepatitis C virus co-infection in persons living with HIV. *HIV Med*, 2017, vol. 18, no. 9, pp. 685–689. DOI: 10.1111/hiv.12502
14. Kravchenko A.V., Aksanova V.A., Gurkina L.A. The HIV integrase inhibitor raltegravir as part of antiretroviral therapy schemes in patients with HIV infection and hepatitis. *Infektsionnye bolezni*, 2015, no. 3, pp. 5–11 (in Russian).
15. Kaur K., Gandhi M.A., Shish J. Drug-Drug Interactions among Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications. *Infect. Dis. Ther.*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 159–172. DOI: 10.1007/s40121-015-0061-2
16. Manapova E.R., Fazylov V.Kh., Beshimov A.T. Efficacy of antiviral treatment of chronic hepatitis C in patients with HCV/HIV co-infection in the comparative aspect. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 51–56 (in Russian).
17. Yuschuk N.D., Maximov S.L., Ivanov L.M., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Kravchenko A.V. The combined therapy of chronic hepatitis with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV monoinfection. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 35–42 (in Russian).
18. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoiko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Shukhov V.S., Dudina K.R. [et al.]. Protokol diagnostiki i lecheniya bol'nykh virusnymi gepatitami B i C [The Procedure for diagnostics and treatment of patients with virus hepatitis B and C]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2010, vol. 20, no. 6, pp. 4–60 (in Russian).
19. Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Gankina N.Yu. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2014, no. 1, pp. 31–36 (in Russian).
20. Azovtseva O.V., Arkhipova E.I., Arkhipov G.S. Clinical and genotypic features of co-infection with hepatitis C virus and HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 42–47 (in Russian).

Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis c coinfection. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 143–151. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng

Получена: 18.07.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ С УЧЕТОМ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ

Д.М. Азизова<sup>1</sup>, И.Р. Мавлянов<sup>2</sup>, Р.А. Сабирова<sup>1</sup>, М.У. Кулманова<sup>1</sup>,  
А.Б. Солиев<sup>2</sup>, Г.Ж. Жарылкасынова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр спортивной медицины при Национальном Олимпийском комитете Республики Узбекистан, Республика Узбекистан, 100027, г. Ташкент, ул. Алмазар, 6

<sup>3</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Республика Узбекистан, 200118, г. Бухара, проспект Навои, 1

*Изучение механизмов патогенеза и совершенствование методов лечения атеросклероза по-прежнему остаются актуальными для современной медицинской науки. Разработки отечественных и зарубежных ученых показали, что комплексные молекулярно-клеточные исследования механизма действия препаратов растительного происхождения и отечественного производства для лечения атеросклероза имеют первостепенное значение в практической медицине в целях снижения риска здоровью населения. Предполагается, что одной из главных причин развития гипертриглицеридемии являются нарушения в системе образования и транспорта незэтерифицированных жирных кислот в плазме крови.*

*Приведены данные исследования содержания показателей липидного обмена в динамике развития экспериментальной гиперхолестеринемии. На основании проведенных исследований выяснено гиполлипидемическое действие биологически активной добавки «Биомайса». Разработана теоретическая основа для рекомендации больным с гиперлипидемией, трудно поддающейся лечению статинами, комплексного подхода с включением биологически активной добавки «Биомайса», изготовленной из высушенных проростков пшеницы в целях снижения риска осложнений от статинов. Разработаны новые подходы коррекции гиперлипидемии на основе изменений жирнокислотного состава крови.*

*Эксперименты проведены на 30 кроликах-самцах породы «Шиншилла» с исходной массой 2500–3000 г, разделенных (в зависимости от цели исследования и способа лечения) на пять групп (по шесть особей). Лечение экспериментальных животных ультраксом и «Биомайса» в дозе 0,6 и 142 мг/кг соответственно в течение 30 дней начинали после двухмесячного введения холестерина. Жирнокислотный состав сыворотки крови определяли на тройном квадрупольном хромато-масс-спектрометре с газовым хроматографом (ГХ-МС/МС) TRACE 1310 TSQ 8000 и роботизированным автосамплером CTC TriPlus RSH фирмы ThermoFisherScientific (США). При сочетанном применении ультракса и «Биомайса» выявили более значительный гиполлипидемический эффект. Использование статина и проростков пшеницы дало отчетливый положительный эффект содержания насыщенных и увеличении полиненасыщенных жирных кислот крови, таких как линолевая и линоленовая.*

**Ключевые слова:** жирные кислоты, водорастворимые витамины, поликоназол, биологически активная добавка «Биомайса», масс-спектрометрия, газовая хроматография, гиперлипидемия.

Сердечно-сосудистые заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются самым распространенным заболеванием во всем мире, более 50 % смертности выпадает на долю именно этой патологии. Особую тревогу вызывает значительное

увеличение частоты заболеваемости и смертности лиц молодого и трудоспособного возраста [1–3]. Наличие большого количества факторов риска отягощает данное состояние и, несомненно, требует коррекции. Поэтому мероприятия, направленные

© Азизова Д.М., Мавлянов И.Р., Сабирова Р.А., Кулманова М.У., Солиев А.Б., Жарылкасынова Г.Ж., 2020

**Азизова Дилзода Маратовна** – доктор философии, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической химии (e-mail: dilzoda89@yandex.ru; тел.: +9 (98901) 78-12-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-0834>).

**Мавлянов Искандар Рахимович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; тел.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Сабирова Рихси Абдукадировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской и биологической химии (e-mail: sabirovara@yandex.ru; тел.: +9 (98901) 87-53-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6119-5225>).

**Кулманова Муножат Усмановна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии (e-mail: Munojat.kulmanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-7393>).

**Солиев Аъзамжон Баходирович** – доктор биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией (e-mail: 1136001@gmail.com; тел.: +9 (98712) 41-52-49, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3596-6628>).

**Жарылкасынова Гаухар Жанузаковна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры повышения квалификации врачей общей практики факультета усовершенствования, проректор по учебной работе (e-mail: gavhar72@inbox.ru; тел.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).

на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, имеют общегосударственное значение [4–6]. На сегодняшний день разработка высокоэффективных методов профилактики, доклинической диагностики и терапии атеросклероза все еще остается актуальной и трудно решаемой научной и медико-социальной задачей [7, 8]. В настоящее время совершенно очевидно превращение гиперхолестеринемии в глобальную неинфекционную эпидемию. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за 2014 г. болезни системы кровообращения составляют около 5800 случаев на 100 тысяч населения и имеют тенденцию к росту. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являясь наиболее частой причиной смерти, составляет 22 300 смертей в год [9–11].

Гиперхолестеринемия (ГХС) играет важную роль в патогенезе атеросклероза и ИБС [12–14]. Назначение препаратов, снижающих холестерин, является приоритетным в терапии ИБС и ГХС. Наиболее эффективны в снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и смертности от атеросклероза и ИБС ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-СоА редуктазы [15–17]. У многих статинов эффективная терапевтическая суточная доза обуславливает возникновение побочных эффектов – повышение печеночных ферментов аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), миалгию, миопатию с повышением креатинфосфокиназы (КФК).

С каждым годом увеличивается количество исследований, направленных на поиск альтернативных гиполипидемических средств. Среди них ведущее место занимают препараты природного происхождения. В последние годы определенный интерес у исследователей вызывают зародыши пшеницы и мука зародышей пшеницы. В определенной степени предпосылкой к испытанию масла зародышей пшеницы и муки зародышей пшеницы в клинике различных заболеваний сердечно-сосудистой системы послужили зарубежные данные об их влиянии на содержание холестерина в крови и печени. Как видно из данных, представленных на рис. 1, содержание холестерина в крови и печени крыс выражено уменьшится с использованием масла зародышей пшеницы по сравнению с использованием хлопкового или соевого масла [14, 15, 18–21].

По данным других исследователей выявлено, что применение диеты, в которой 7 % суточного поступления составляют зародыши пшеницы, уменьшает содержание холестерина в крови на 5–10 % по сравнению с контрольной группой. Более того, при приеме муки зародышей пшеницы не отмечено никаких побочных эффектов и аллергических реакций. На кафедре терапии и неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования были проведены исследования влияния масла зароды-

дышей пшеницы на больных ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения II и III функциональных классов). Анализ изменения биохимического состава крови показал, что использование масла зародышей пшеницы у больных ишемической болезнью сердца дает более достоверный гиполипидемический эффект (снижение липидов и  $\beta$ -липопротеидов). Были получены положительные результаты и в отношении клинического течения болезни. Так, оценка клинической картины у больных, которые дополнительно получали масло зародышей пшеницы, показала, что количество приступов стенокардии сократилось в 4 раза (в контрольной группе в 2,5 раза) и, соответственно, снизилось потребление нитроглицерина. При этом устойчивость к физическим нагрузкам у больных опытной группы была выше, чем в контрольной. Также отмечается, что использование масла зародышей пшеницы при лечении сопровождается снижением повышенной свертываемости крови, что очень важно и с патогенетической точки зрения [18–20].

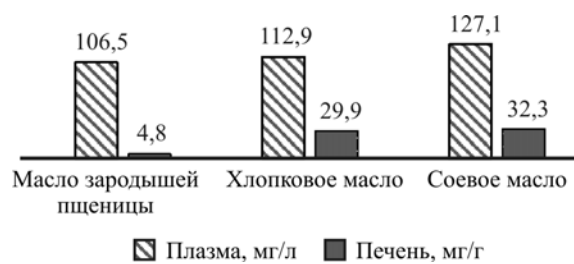


Рис. 1. Влияние масла зародышей пшеницы на содержание холестерина в крови и печени крыс<sup>1</sup>

Аналогичное исследование, проведенное Н.С. Радионовой и О.А. Соколовой [21, 22], также показало наличие положительной динамики в липидном спектре крови при приеме масла зародышей пшеницы, что подтверждается уменьшением содержания холестерина, холестерина в липопротеидах низкой плотности и, что особенно важно, повышением содержания антиатерогенного холестерина высокой плотности.

В Новосибирской медицинской академии под руководством Л.А. Шпагиной была проведена оценка эффективности применения масла зародышей пшеницы у рабочих с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [23, 24]. Результаты этих исследований показали, что в группе больных, получавших сочетанную гиполипидемическую диету и масло зародышей пшеницы, наблюдалось достоверное улучшение состояния, уменьшение клинических симптомов и положительная динамика в спектре липидов крови. При этом гиполипидемический эффект носил устойчивый характер и сохранялся даже спустя 3 месяца после терапии. Следовательно, ана-

<sup>1</sup> Шпагина Л.А. Использование масла зародышей пшеницы и Витазара в клинике внутренних болезней: метод. руководство для врачей. – Новосибирск: Новосибирск. кн. изд-во, 2008. – 80 с.

лиз работ, посвященных изучению влияния масла и муки зародышей пшеницы на уровень и спектр липидов крови в условиях гиперлипидемии, свидетельствует о наличии выраженного и устойчивого гиполлипидемического действия, что является предпосылкой для проведения дальнейших целенаправленных исследований в этом направлении.

**Цель исследования** – разработка новых подходов к коррекции гиперлипидемии на основе изменений жирнокислотного состава сыворотки крови.

**Материалы и методы.** В связи с вышеизложенным нами были проведены экспериментальные исследования по изучению влияния пищевой добавки «Биомайса» на спектр липидов крови и состав жирных кислот у животных с моделью экспериментальной гиперхолестеринемии.

Эксперименты проводились на 30 кроликах-самцах породы «Шиншилла» с исходной массой 2500–3000 г, разделенных (в зависимости от цели исследования и способа лечения) на пять групп (по шесть особей). Лечение экспериментальных животных начинали после двухмесячного введения холестерина [25]. Для сравнительной оценки препарата растительного происхождения «Биомайса» и статина ульторкса в сыворотке крови на автоматизированном биохимическом анализаторе (RX Daytona/Randox, Великобритания) определяли содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

**Методика определения жирнокислотного состава сыворотки крови.** Жирнокислотный состав сыворотки крови определяли в научной лаборатории Республиканского научно-практического центра спортивной медицины при Национальном Олимпийском комитете РУз на тройном квадрупольном хромато-масс-спектрометре с газовым хроматографом (ГХ-МС/МС) TRACE 1310 TSQ 8000 и роботизированным автосамплером CTC TriPlus RSH фирмы ThermoFisherScientific (США).

Сыворотку крови отделяли от красных кровяных телец центрифугированием цельной крови при 2000 об/мин в течение 6 мин. Затем 0,5 мл супернатанта (плазма крови) переносили в 1,5-миллиметровые градуированные эппендорф-пробирки и добавляли 0,4 мл ацетона для осаждения белковой фракции. Смесь тщательно перемешивали на вортексе в течение 0,5–1 мин и затем центрифугировали при 15 000 об/мин в течение 10 мин. После этого супернатанты в объеме 0,3–0,4 мл переносили в новые эппендорф-пробирки и добавляли 0,25 мл гексана для экстракции жирных кислот. Смесь тщательно перемешивали на вортексе и оставляли на несколько минут для полного разделения водного и гексанового слоя. Гексановый слой смеси переносили в новые эппендорф-пробирки, а процесс экстракции повто-

ряли еще два раза для полного извлечения химических веществ липидной природы. Полученные гексановые слои упаривали на микроконцентраторе досуха, а затем полученные осадки растворяли в 0,5 мл объеме гексана и переносили в стеклянные вials для анализа в ГХ-МС.

Условия хроматографии установили следующим образом: капиллярная колонка (0,2 м × 0,25 мм × 30 м), импрегнированная 5%-ным бифенил-диметилсилоксаном; газ-носитель гелий с постоянным потоком 1 мл/мин. Начальная температура термостата колонок 40 °С с задержкой в 1 мин. Затем термостат нагревали до 280 °С со скоростью 20 °С/мин с задержкой в 3 мин при 280 °С, с последующим уменьшением температуры до исходного состояния в течение 6 мин со скоростью 40 °С. Температура инжектора и масс-спектрометрического детектора установили при 250 °С. Экстракт вводили в объеме 1 мкл в режиме с разделением (split) потока. Способ ионизации проводили электронным ударом при 20 eV. Регистрацию хроматографического профиля производили спустя 3 мин после старта для удаления сигнала растворителя. Процесс хроматографии контролировали с помощью программы XCalibur в интервале пределов значений m/z 50–1500. Идентификацию компонентов производили с применением библиотеки эталонных масс-спектров природных соединений NIST.

Цифровой материал обрабатывали статистически на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ для статистического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные приведены в табл. 1. Содержание кроликов на холестериновой диете в течение 60 дней эксперимента привело к развитию выраженной гиперхолестеринемии ( $295,0 \pm 1,45$  мг/дл). Лечение с применением ульторкса и пищевой добавки «Биомайса» снизило содержание ОХС в 2,08 и 1,49 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). При сочетании применения ульторкса и «Биомайса» содержание ОХС снижалось более отчетливо.

Важно отметить, что в группах животных, получавших ульторкс и «Биомайса», снижение уровня ОХС было сопоставимым. Во всех опытных группах по сравнению с контрольной через 30 дней после сочетанного введения препаратов наблюдалась достоверная разница в уровне ОХС на 7,75–26,8 % ( $p < 0,05$ ), что указывает на хорошую холестерин-снижающую эффективность сочетанного применения ульторкса и «Биомайса».

Изучение других показателей липидов крови у животных с ГХС, в частности содержания ТГ, показывает, что значение последнего было в 1,92 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе. На фоне применения ульторкса достоверных изменений в содержании ТГ не наблюдалось<sup>2</sup> [26–31].

<sup>2</sup> Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Национальные рекомендации / под ред. В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалова [и др.]. – М., 2009. – 50 с.

Таблица 1

Показатели липидного обмена у кроликов с экспериментальной ГХС,  $n = 6$ 

Показатель	Контрольная группа	Животные с экспериментальной ГХС	После лечения		
			ультрокс	«Биомайса»	сочетанное лечение
ОХС, мг/дл	$71,8 \pm 0,78$	$295 \pm 1,45$	$142 \pm 0,66$	$179 \pm 1,77$	$131 \pm 1,2$
ТГ, мг/дл	$14,6 \pm 0,6$	$28,1 \pm 0,36$	$29,4 \pm 0,66^*$	$37,3 \pm 0,54$	$25,6 \pm 0,12$
ХС ЛПВП, мг/дл	$26,7 \pm 0,98$	$17,8 \pm 0,8$	$29,6 \pm 0,7$	$25,3 \pm 1,08$	$34,8 \pm 0,75$
ХС ЛПОНП, мг/дл	$2,92 \pm 0,07$	$6,98 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,22$	$7,46 \pm 0,21^*$	$5,12 \pm 0,68$
ХС ЛПНП, мг/дл	$40,78 \pm 0,86$	$270,3 \pm 2,8$	$106,7 \pm 0,68$	$146 \pm 1,88$	$91,08 \pm 0,14$
КА	$1,37 \pm 0,02$	$15,6 \pm 0,43$	$3,83 \pm 0,14$	$6,16 \pm 0,12$	$2,76 \pm 0,44$

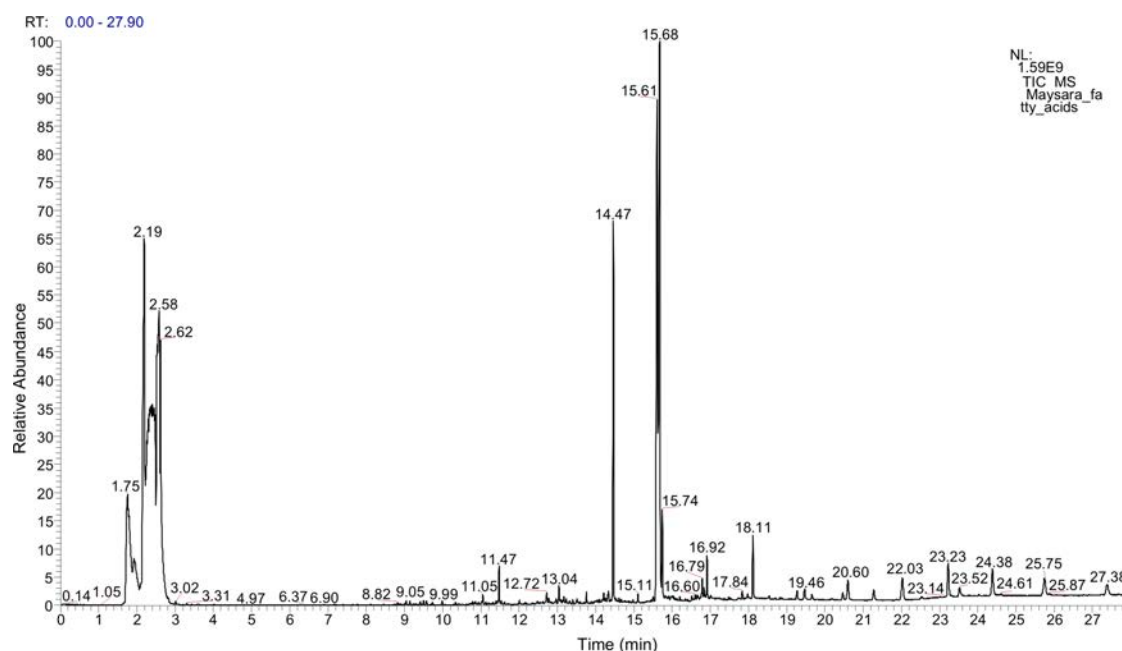
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с нелечеными животными.

Рис. 2. Жирнокислотный состав «Биомайса» в % на 1 мг вещества

Таким образом, создание поликомпонентного биологически активного вещества, обладающего гиполипидемическими свойствами, представляется

актуальным не только для потенциального использования при легких формах нарушения липидного обмена, но и в сочетании со статинами с целью снижения дозы последних и, соответственно, их побочных эффектов.

Для изучения влияния «Биомайса» на содержание жирных кислот в сыворотке крови в первую очередь оценили жирнокислотный состав пищевой добавки (рис. 2).

В составе «Биомайса» насыщенные жирные кислоты в основном представлены пальмитиновой и стеариновой. В то же время в структуре жирных кислот наиболее высокий удельный вес представлен линолевой (31,3 %) и линоленовой кислотами (39,8 %). Следовательно, существенное количество жирных кислот, в том числе ненасыщенных, приходится на доли линолевой и линоленовой кислот, которые имеют важное физиологическое значение для организма [32–36].

Известно, что с точки зрения физиологического воздействия основной считается линолевая кислота, которая преобразуется в организме в арахидоновую кислоту – важный элемент липидного обмена. Это происходит с участием витаминов А и Е [37–39].

Кроме того, линолевая кислота относится к семейству омега-6, а линоленовая кислота – к омега-3, хотя, как омега-6, так и омега-3 состоят из 11 полиненасыщенных жирных кислот (табл. 2).

*Жирнокислотный анализ добавки «Биомайса»:*

- 9,73 мин – метиловый эфир декановой кислоты;
- 11,05 мин – эйкозан;
- 13,04 мин – тетрадекановая кислота;
- 13,76 мин – пентадекановая кислота;
- 14,34 мин – 9-гексановая кислота;
- 14,47 мин – пальмитиновая кислота;
- 15,61 мин – линолевая кислота;
- 15,68 мин – линоленовая кислота ( $\alpha$ -форма) (омега-3);
- 15,74 мин – стеариновая кислота;
- 16,52 мин – 9-цис, 11-транс, 13-транс-октадекатриеновая кислота;
- 16,79 мин – 10,13-эйкозодиеновая кислота;
- 16,84 мин – 6,9,12,15-докозатетраеновая кислота;
- 16,92 мин – эйкозановая кислота.

Проведенное исследование жирнокислотного состава пищевой добавки «Биомайса» показывает, что в структуре жирных кислот встречаются и другие представители семейства омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, таких как докозатетраеновая (арахидоновая) кислота (омега-6), эйкозапентаеновая кислота (омега-3), иоктадекатриеновая кислота (омега-6). Вместе с тем необходимо отметить, что среди них наиболее высокий удельный вес занимает линолевая и линоленовая кислоты. Наличие

в пищевой добавке «Биомайса» указанных представителей полиненасыщенных жирных кислот и определяет их физиологическое значение в организме. Действительно, полиненасыщенные жирные кислоты оказывают положительное влияние, прежде всего, на жировой обмен, ускоряя интенсивность окисления липидов [40, 41]. Кроме того, они участвуют в детоксикации организма, поддерживают иммунитет и гормональный баланс в организме, тем самым благоприятно влияют на функционирование многих органов и систем – пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и др. Более того, полиненасыщенные жирные кислоты, включаясь в процесс энергообразования, становятся, как и другие жирные кислоты, основным поставщиком энергии для организма. Они способствуют снижению содержания общего холестерина в крови, повышению уровня липопротеидов высокой плотности и снижению липопротеидов низкой плотности [42–44]. Вероятно, за счет этого механизма были выявлены положительные сдвиги в спектре липидов крови в условиях данного исследования. Наряду с гиполипидемическим действием омега-3-жирные кислоты оказывают благотворное влияние на свертывающую систему путем снижения агрегации тромбоцитов, а также увеличивают приток кислорода к тканям и снижают артериальную гипертензию [45].

Омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты, как и омега-3-кислоты, обладают многими физиологическими свойствами. Их производные ускоряют

Таблица 2

Структура полиненасыщенных жирных кислот

№ п/п	Наименование полиненасыщенных жирных кислот	Химическая структура
<i>Структура семейства омега-6</i>		
1	Линолевая кислота	18:2 $\omega$ 6, цис,цис-9,12-октадекадиеновая кислота
2	$\gamma$ -линоленовая кислота	18:3 $\omega$ 6, цис, цис, цис-6,9,12-октадекатриеновая кислота
3	Каленовая кислота	18:3 $\omega$ 6, 8-транс,10-транс,12-цис-октадекатриеновая кислота
4	Эйкозодиеновая кислота	20:2 $\omega$ 6, цис,цис-11,14-эйкозодиеновая кислота
5	Дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота	20:3 $\omega$ 6, цис,цис,цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота
6	Арахидоновая кислота	20:4 $\omega$ 6, цис,цис,цис,цис-6,9,12,15-эйкозатетраеновая кислота
7	Докозодиеновая кислота	22:2 $\omega$ 6, цис,цис-13,16-докозодиеновая кислота
8	Адреновая кислота	22:4 $\omega$ 6, цис,цис,цис,цис-7,10,13,16-докозатетраеновая кислота
9	Докозапентаеновая кислота	22:5 $\omega$ 6, цис,цис,цис,цис,цис-4,7,10,13,16-докозапентаеновая кислота
10	Тетракозатетраеновая кислота	24:5 $\omega$ 6, цис,цис,цис,цис,цис-6,9,12,15,18-тетракозапентаеновая кислота
11	Тетракозапентаеновая кислота	24:5 $\omega$ 6, цис,цис,цис,цис,цис-6,9,12,15,18-тетракозапентаеновая кислота
<i>Структура семейства омега-3</i>		
1	Гексадекатриеновая кислота	16:3 $\omega$ 3, цис,цис,цис-7,10,13-гексадекатриеновая кислота
2	$\alpha$ -линоленовая кислота	18:3 $\omega$ 3, цис,цис,цис-9,12,15-октадекатриеновая кислота
3	Стеариноновая (стиридоновая) кислота	18:4 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис-6,9,12,15-октадекатетраеновая кислота
4	Эйкозатриеновая кислота	20:3 $\omega$ 3, цис,цис,цис-11,14,17-эйкозатриеновая кислота
5	Эйкозатетраеновая кислота	20:4 $\omega$ 3, цис,цис,цис-8,11,14,17-эйкозатетраеновая кислота
6	Эйкозапентаеновая кислота	20:5 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис,цис-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая кислота
7	Генэйкозапентаеновая кислота	21:5 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис,цис-6,9,12,15,18-генэйкозапентаеновая кислота
8	Докозапентаеновая кислота	22:5 $\omega$ 3, клупанононовая кислота, цис,цис,цис,цис,цис-7,10,13,16,19-докозапентаеновая кислота
9	Докозагексаеновая кислота	22:6 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис,цис,цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая кислота
10	Тетракозапентаеновая кислота	24:5 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис,цис-9,12,15,18,21-докозагексаеновая кислота
11	Тетракозагексаеновая кислота	24:6 $\omega$ 3, цис,цис,цис,цис,цис,цис-6,9,12,15,18,21-тетракозеновая кислота

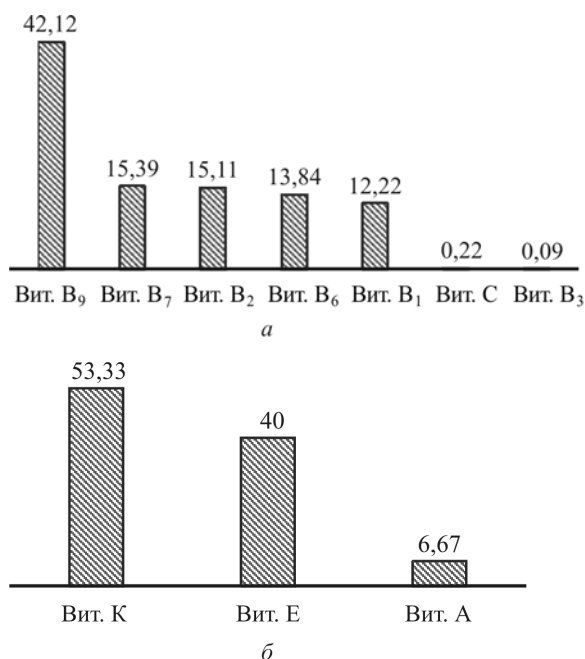


Рис. 3. Структура и содержание (%) в экстрактах пищевой добавки «Биомайса»: а – водорастворимых витаминов; б – жирорастворимых витаминов

регенеративные процессы в тканях, участвуют в регуляции иммунной системы и, самое главное, уменьшают содержание холестерина в крови, что способствует снижению риска возникновения атеросклероза. Возможно, именно этими эффектами и обусловлена положительная динамика в спектре липидов крови, полученными нами в условиях гиперхолестеринемии.

Наряду с наличием в сравнительно высоком уровне полиненасыщенных жирных кислот в пищевой добавке «Биомайса» содержатся многие водорастворимые и жирорастворимые витамины. Структура и содержание этих витаминов представлены на рис. 3. Как видно из представленных данных, в пищевой добавке «Биомайса» содержится довольно большое количество разных типов витаминов. Из водорастворимых наиболее высок удельный вес витамина В<sub>9</sub> – фолиевой кислоты, что составляет более 2/5 водорастворимых витаминов. Витамин В<sub>9</sub> – фолиевая кислота – имеет наиболее высокий удельный вес среди водорастворимых витаминов, является активным участником синтеза широкого спектра биологически активных веществ, важных для жизнедеятельности клеток и тканей [46]. В то же время другие витамины из группы В представлены почти одинаково по удельному весу: если удельный вес биотина – витамина В<sub>7</sub> составляет 15,39 %, то удельный вес витамина В<sub>2</sub> – 15,11 %, а витамина В<sub>6</sub> и В<sub>1</sub> – 13,84 и 12,22 % соответственно. Следовательно, состав водорастворимых витаминов в изучаемой пищевой добавке достаточно разнообразен и полезен для физиологических процессов в организме. Жирорастворимые витамины в основном представлены витаминами К, Е и А, при-

чем 90 % удельного веса отводится витаминам К и Е (рис. 3, б). Довольно высокий удельный вес витамина Е необходим для превращения линолевой кислоты в арахидоновую. Вместе с тем витаминный состав изучаемого продукта свидетельствует о его достаточной полезности для организма.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали влияние пищевой добавки «Биомайса» на жирнокислотный состав крови животных с гиперхолестеринемией. Как видно из представленных хроматограмм, в динамике лечения этим продуктом по сравнению с исходным (рис. 4, а) наблюдаются существенные сдвиги в спектре жирных кислот крови экспериментальных животных. Особенно это четко прослеживается к концу второго месяца лечения (рис. 4, б).

Количественный анализ отдельных жирных кислот у животных с гиперхолестеринемией, получавших пищевую добавку «Биомайса», по сравнению с животными, не получавшими данный продукт, показывает (рис. 5, а), что содержание таких насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот как пальмитиновая, пальмитоолеиновая, стеариновая и олеиновая, снижается по сравнению с нелеченой группой животных на 46,0; 64,0; 37,7 и на 20,0 % соответственно. В то же время содержание таких полиненасыщенных жирных кислот, как линолевая и линоленовая, наоборот, увеличивается на 29 и на 141 % соответственно. Следовательно, применение данной пищевой добавки у животных с гиперлипидемией способствует заметному снижению содержания в крови насыщенных и увеличению полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая и линоленовая. Если учесть, что эти кислоты относятся семейству омега-6 и омега-3-жирных кислот, то становится очевидной их роль в обмене веществ в организме в целом и обмене холестерина в частности. Выявленные нами сдвиги в жирнокислотном составе крови экспериментальных животных с гиперхолестеринемией лежат в основе положительных сдвигов в спектре липопротеидов низкой и высокой плотности на фоне применения пищевой добавки «Биомайса».

Исследование по изучению влияния пищевой добавки «Биомайса», проведенное нами у практически здоровых лиц, также свидетельствует о наличии аналогичной картины в жирнокислотном составе крови.

Количественный анализ отдельных жирных кислот у практически здоровых лиц, получавших пищевую добавку «Биомайса», по сравнению с исходными данными, показывает, что содержание пальмитиновой кислоты через два месяца с начала лечения уменьшается почти в два раза. В то же время содержание полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая и линоленовая, увеличивается в 3,5 и в 2,6 раза соответственно. Содержание арахидоновой кислоты также увеличивается, однако по степени носит менее выраженный характер (рис. 5, б).



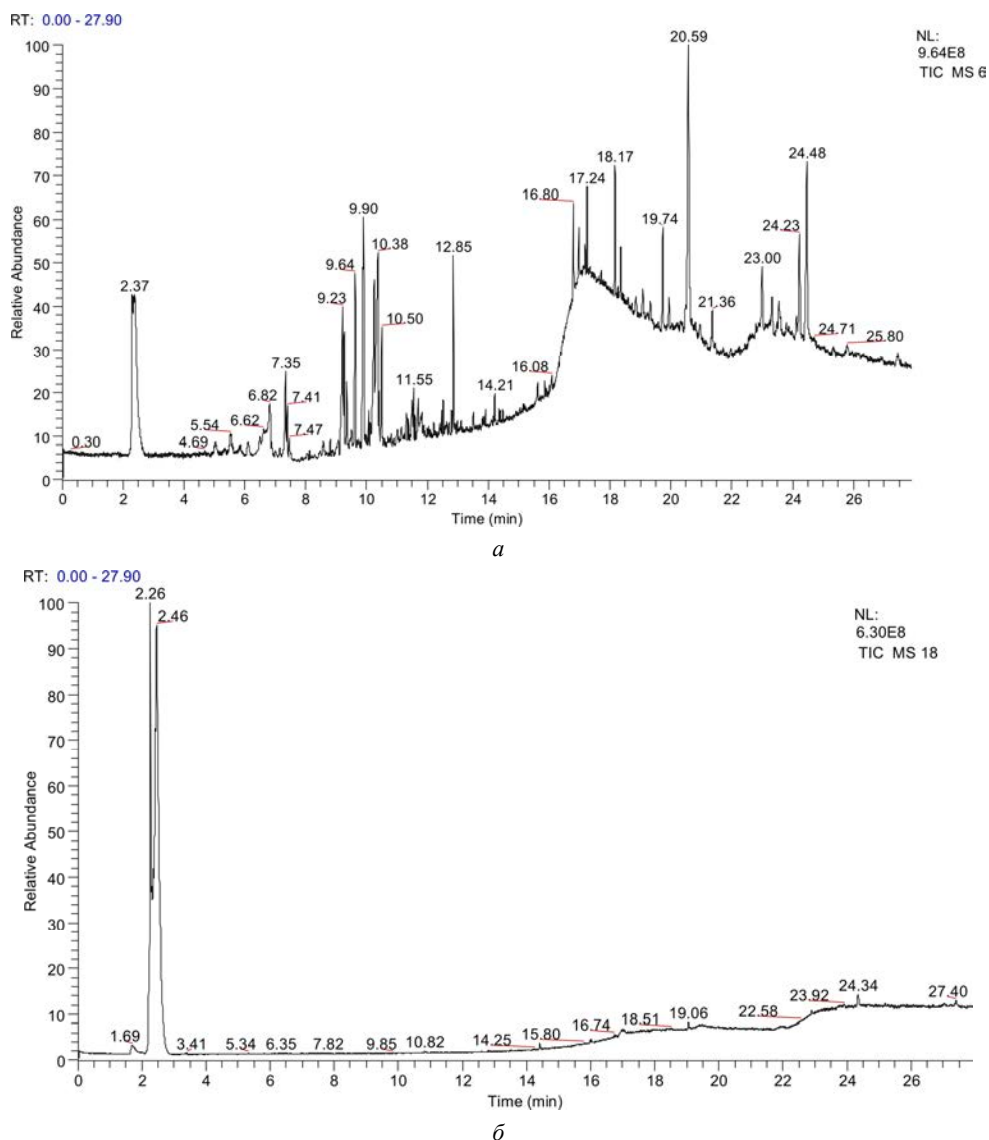


Рис. 4. Жирнокислотный состав крови экспериментальных животных с гиперхолестеринемией: а – до применения препаратов; б – на фоне применения добавки «Биомайс» в течение месяца

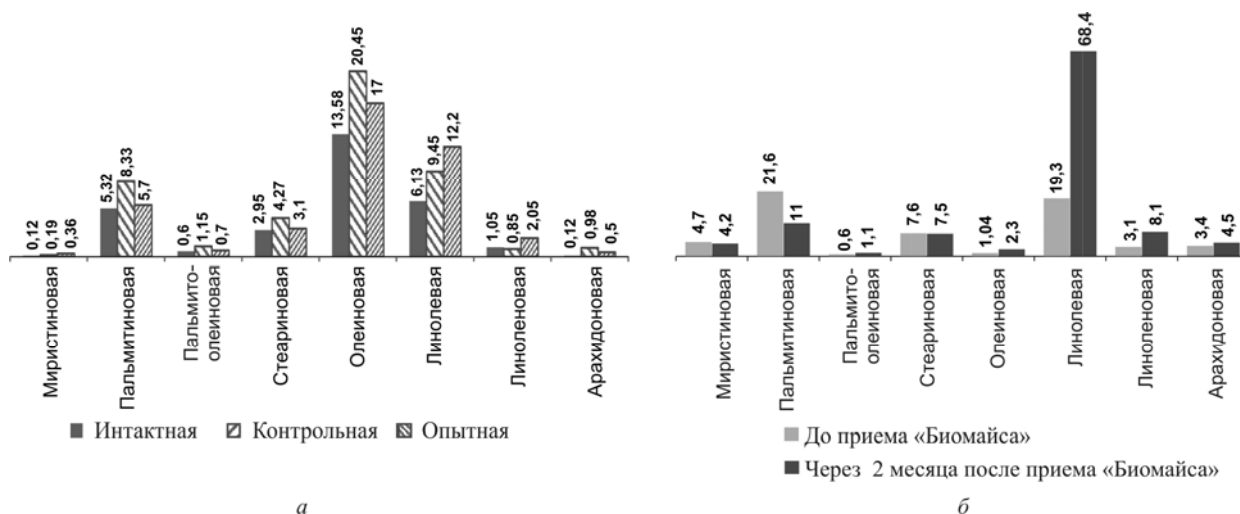


Рис. 5. Сравнительное содержание отдельных жирных кислот в крови: а – экспериментальных животных на фоне применения «Биомайс» в течение месяца; б – у здоровых лиц на фоне применения «Биомайс» в течение двух месяцев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что используемый нами продукт у практически здоровых лиц также способствует увеличению в крови содержания полиненасыщенных жирных кислот, в частности линолевой, линоленовой и арахидиновой, что еще раз подтверждает положительное влияние пищевой добавки «Биомайса» на показатели липидного обмена.

Таким образом, применение как гиполипидемического препарата ультрокс, так и пищевой добавки из зародышей пшеницы «Биомайса» оказывает отчетливое положительное влияние на спектр липопротеидов высокой и низкой плотности у животных с гиперхолестеринемией, а сочетание их использование способствует более выраженному гиполипидемическому эффекту.

**Выводы.** При экспериментальной ГХС в сыворотке крови кроликов по сравнению с интактными животными увеличивался уровень атерогенных

липопротеинов ЛПНП и ЛПОНП, снижалось содержание антиатерогенного ЛПВП. Монотерапия ультроксом в дозе 0,5 мг/кг или добавки «Биомайса» статистически достоверно снижала уровни ОХС и ЛПНП по сравнению с нелеченой группой животных. При комбинированном применении препаратов установлено достоверное снижение уровня ЛПНП, ЛПОНП.

На основании проведенных исследований разработана теоретическая основа для рекомендации пациентам с гиперлипидемической терапией, трудно поддающимся лечению статинами, лечение с помощью биологически активной добавкой (БАД) «Биомайса» для уменьшения дозы статинов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний врача общей практики // Кардиология Узбекистана. – 2006. – № 1. – С. 17–20.
2. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Executive Summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, G. De Backer [et al.] // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28, № 19. – P. 2375–2414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm316
3. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz, H.B. Brewer Jr., L.T. Clark, D.B. Hunninghake, R.C. Pasternak, S.C. Smith Jr. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 227–239. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
4. Innis S.M., Green T.J., Halsey T.K. Variability in the trans fatty acid content of foods within a food category: implications for estimation of dietary trans fatty acid intakes // J. Am. Coll. Nutr. – 1999. – № 18. – P. 255–260. DOI: 10.1080/07315724.1999.10718860
5. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys / K. Kavanagh, K.L. Jones, J. Sawyer, K. Kelley, J.J. Carr, J.D. Wagner, L.L. Rudel // Obesity (Silver Spring). – 2007. – Vol. 15, № 7. – P. 1675–1684. DOI: 10.1038/oby.2007.200
6. Titov V.N. Phylogenetically theory of general pathology, nutritive disturbance is the basis of metabolic syndrome pathogenesis, overeating syndrome. Leptin and adiponectin role // Eur. J. Med. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 48–60. DOI: 10.13187/ejm.2013.1.48
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
8. Dietary trans fatty acids increase serum cholesterylester transfer protein activity in man / A. Van Tol, P.L. Zock, T. Van Gent, L.M. Scheek, M.B. Katan // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 115, № 1. – P. 129–134. DOI: 10.1016/0021-9150(94)05509-h
9. Зародыш пшеницы [Электронный ресурс] // МИРАГРО. – URL: <http://miragro.com/zarodysh-zhizni-vitazar.html> (дата обращения: 02.09.2014).
10. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease / A.T. Erkkilä, A.H. Lichtenstein, D. Mozaffarian, D.M. Herrington // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 626–632. DOI: 10.1093/ajcn/80.3.626
11. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Plasma content of cholesterol and glycerol alcohols depends on the number of fatty acid double bonds in lipoprotein lipid pool // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 142, № 5. – P. 577–580. DOI: 10.1007/s10517-006-0422-7
12. Гусева Д.А., Прозоровская Н.Н., Широнин А.В. Антиоксидантная активность растительных масел с разным соотношением омега-6 и омега-3 жирных кислот // Биомедицинская химия. – 2010. – № 3. – С. 342–350.
13. Курбанов Р.Д. Перспективы развития кардиологии в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 10–12.
14. Макаров В.И., Беляков Н.А. Продукты питания функционального назначения. Методы лечения. – Архангельск: Северо-Западное изд-во, 2013. – 462 с.
15. Исследование эффективности масла зародышей пшеницы. – М.: ГУ Городская поликлиника № 230, 2004. – 2 с.
16. Trans polyunsaturated fatty acids have more adverse effects than saturated fatty acids on the concentration and composition of lipoproteins secreted by human hepatoma HepG2 cells / N. Dashti, Q. Feng, M.R. Freeman, M. Gandhi, F.A. Franklin // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132, № 9. – P. 2651–2659. DOI: 10.1093/jn/132.9.2651

17. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery / G. Mariscalco, S. Sarzi Braga, M. Banach, P. Borsani, V.D. Bruno, M. Napoleone, C. Vitale, G. Piffaretti [et al.] // *Angiology*. – 2010. – Vol. 61, № 7. – P. 643–650. DOI: 10.1177/0003319710370962
18. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России и СНГ // *Кардиология Узбекистана*. – 2006. – № 1. – С. 15–17.
19. Arruzazabala M., Carbajal D., Molina V. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane Az. *Prostaglandins Leuko // Essent. Fatty Acids*. – 2012. – Vol. 49, № 3. – P. 695–697. DOI: 10.1016/0952-3278 (93) 90080-g
20. Arruzazabala M., Valdes S., Mas R. Effect of policosanol successive dose increase in platelet aggregation healthy volunteers // *Pharmacol. Res.* – 2013. – Vol. 34, № 5–6. – P. 181–185. DOI: 10.1006/phrs.1996.0086
21. Изучение антиатерогенных эффектов симвагли на модели гиперхолестеринемии у кроликов / Ю.И. Рагино, В.А. Вавилин, Н.Ф. Салахутдинов, С.И. Макарова, Е.М. Стахнева, О.Г. Сафронова // *Атеросклероз*. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 5–11.
22. Serum fatty acid, lipid profile and dietary intake of Hong Kong Chinese omnivores and vegetarians / H.Y. Lee, J. Woo, Z.Y. Chen, S.F. Leung, X.H. Peng // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 54, № 10. – P. 768–773. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601089
23. Ariel A., Serhan C. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 176–183.
24. Arruzazabala M., Carbajal D., Mas R. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers // *Pharmacol. Res.* – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 293–297. DOI: 10.1006/phrs.1997.0201
25. Аничков Н.Н., Халатов С.С. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза (атеросклероза) // *Русский врач*. – 1913. – № 8. – С. 184–186.
26. Азизова Д.М., Сабирова Р.А., Кулманова М.У. Влияние БАДа «Биомайса» на атерогенный индекс плазмы при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии // *Медицинские новости*. – 2019. – № 7. – С. 78–80.
27. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кухарчук В.В. Антиоксиданты в профилактике и комплексной терапии атеросклероза // *Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии: сборник трудов научной сессии*. – М.: Маш-мир, 2002. – С. 141–146.
28. Brochot A., Guinot M., Auchere D. Effects of alpha-linolenic acid vs. docosahexaenoic acid supply on the distribution of fatty acids among the rat cardiac subcellular membranes after a short- or long-term dietary exposure // *Nutr. Metab. (Lond)*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 115–119. DOI: 10.1186/1743-7075-6-14
29. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol / M. Lefevre, C.M. Champagne, R.T. Tulley, J.C. Rood, M.M. Most // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82, № 5. – P. 957–963. DOI: 10.1093/ajcn/82.5.957
30. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. 2197. DOI: 10.1136/bmj.e2197
31. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study / D. Mozaffarian, H. Cao, I.B. King, R.N. Lemaitre, X. Song, D.S. Siscovick, G.S. Hotamisligil // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 153, № 12. – P. 790–799. DOI: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005
32. Конь И.Я. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей // *Лечащий врач*. – 2011. – № 1. – С. 42–47.
33. Гаппаров М.Г. Функциональные продукты питания // *Пищевая промышленность*. – 2013. – № 3. – С. 11–12.
34. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апо В-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – № 1. – С. 27–38.
35. Impact of the dietary fatty acid intake on C-reactive protein levels in US adults / M. Mazidi, H.K. Gao, H. Vatanparast, A.P. Kengne // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 7. – P. e5736. DOI: 10.1097/MD.0000000000005736
36. Trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / D. Mozaffarian, M.C. De Oliveira Otto, R.N. Lemaitre, A.M. Fretts, G. Hotamisligil, M.Y. Tsai, D.S. Siscovick, J.A. Nettleton // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 97, № 4. – P. 854–861. DOI: 10.3945/ajcn.112.045468
37. Mazidi M., Michos E.D., Banach M. The association of telomere length and serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 61–65. DOI: 10.5114/aoms.2017.64714
38. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials / R.P. Mensink, P.L. Zock, A.D. Kester, M.B. Katan // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 77, № 5. – P. 1146–1155. DOI: 10.1093/ajcn/77.5.1146
39. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents / C. Klein-Platat, J. Draï, M. Oujaa, J.L. Schlienger, C. Simon // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82, № 6. – P. 1178–1184. DOI: 10.1093/ajcn/82.6.1178
40. Arruzazabala M., Carbajal D., Molina V. Effect of policosanol on cerebral ischemia in mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane Az // *Prostaglandins Leuko & Essent. Fatty Acids*. – 2012. – Vol. 49. – P. 695–697.
41. Micha R., Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5, № 6. – P. 335–344. DOI: 10.1038/nrendo.2009.79
42. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects / S. Vega-Lopez, L.M. Ausman, S.M. Jalbert, A.T., Erkkila A.H. Lichtenstein // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 54–62. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.54
43. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Von Schacky, P. Angerer, W. Kothny, H. Mudra // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, № 7. – P. 554–622. DOI: 10.7326/0003-4819-130-7-199904060-00003

44. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study / V. Chajes, A.C. Thiebaut, M. Rotival, E. Gauthier, V. Maillard, M.-C. Boutron-Ruault, V. Joulin, G.M. Lenoir, F. Clavel-Chapelon // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 167. – P. 1312–1320. DOI: 10.1093/aje/kwn069
45. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and metaanalysis of Randomised Controlled Feeding Trials / F. Imamura, R. Micha, J.H. Wu, M.C. De Oliveira Otto, F.O. Otite, A.I. Abioye, D. Mozaffarian // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. e1002087. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002087
46. Mazidi M., Kengne A.P., Banach M. Mineral and vitamins consumption is associated with longer telomeres among US adults // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 87–90. DOI: 10.20452/pamw.3927

*Разработка новых подходов к коррекции гиперлипидемии с учетом изменения жирнокислотного состава сыворотки крови / Д.М. Азизова, И.Р. Мавлянов, Р.А. Сабирова, М.У. Кулманова, А.Б. Солиев, Г.Ж. Жарылкасынова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 152–163. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17*

UDC 616-008,6:612.2

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17.eng

Read  
online



## DEVELOPING NEW APPROACHES TO HYPERLIPIDEMIA CORRECTION TAKING INTO ACCOUNT CHANGES IN FATTY ACIDS STRUCTURE OF BLOOD SERUM

**D.M. Azizova<sup>1</sup>, I.R. Mavlyanov<sup>2</sup>, R.A. Sabirova<sup>1</sup>, M.U. Kulmanova<sup>1</sup>,  
A.B. Soliev<sup>2</sup>, G.Zh. Zharylkasynova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy, 2 Farobi Str., Tashkent, 100109, Uzbekistan

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center for Sport Medicine at the National Olympic Committee of Uzbekistan, 6 Almazar Str., Tashkent, 100027, Uzbekistan

<sup>3</sup>Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, 1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan

*It is still a pressing issue in contemporary medicine to examine pathogenesis mechanisms and update procedures aimed at treating atherosclerosis. Developments by domestic and foreign researchers revealed that complex molecular and cellular studies on a mechanism of impacts exerted by vegetative-based medications, produced both domestically and abroad and used to treat atherosclerosis, were of primary importance in practical medicine in terms of educating population health risks. It is assumed that disorders in formation and transfer of non-esterified fatty acids (NEFA) in blood plasma are a major reason for hypertriglyceridemia occurrence.*

*The article contains research data on lipid metabolism parameters taken in dynamics of experimental hypercholesterolemia development. Performed research allowed revealing hypolipidemic effects produced by a biologically active additive called Biomays. We developed theoretical grounds for recommendations that should be given to patients suffering from hyperlipidemia and not getting proper therapeutic effects from treatment with statins. We recommend a complex approach which includes a BAA (biologically active additive) Biomays made of dried wheat sprouts in order to reduce risks caused by complications related to treatment with statins.*

*Our research goal was to develop new approaches to correcting hyperlipidemia basing on changes in fatty acids structure of blood serum.*

© Azizova D.M., Mavlyanov I.R., Sabirova R.A., Kulmanova M.U., Soliev A.B., Zharylkasynova G.Zh., 2020

**Dilzoda M. Azizova** – Doctor of Philosophy, Senior lecturer at the Medical and Biological Chemistry Department (e-mail: dilzoda89@yandex.ru; tel.: +9 (98901) 78-12-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-0834>).

**Iskandar R. Mavlyanov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Clinical Pharmacology Department (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; tel.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Rikhsa A. Sabirova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Medical and Biological Chemistry Department (e-mail: sabirovara@yandex.ru; tel.: +9 (98901) 87-53-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6119-5225>).

**Munozhat U. Kulmanova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Medical and Biological Chemistry Department (e-mail: Munozhat.kulmanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-7393>).

**A"zamzhon B. Soliev** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Laboratory (e-mail: 1136001@gmail.com; tel.: +9 (98712) 41-52-49, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3596-6628>).

**Gaukhar Zh. Zharylkasynova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department for Skills Development for general practitioners at the Skills Development Faculty, Deputy Rector responsible for education (e-mail: gavhar72@inbox.ru; tel.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).

The experiments were performed on 30 male rabbits belonging to chinchilla breed with initial body mass equal to 2,500–3,00 grams; animals were divided into 5 groups, 6 animals in each, depending on a research goal and treatment procedures. We started a 30-day treatment of experimental animals with ultrox and Biomays in doses equal to 0.6 mg/kg and 142 mg/kg accordingly after they had been given cholesterol for 2 months. We determined fatty acids structure of blood serum with a triple quadrupole chromatography-mass-spectrometer with gas chromatographer (GC-MS/MS) TRACE 1310 TSQ 8000 and automated autosampler CTC TriPlus RSH produced by Thermo Fisher Scientific (the USA). Combined application of ultrox and Biomays led to more significant hypolipidemic effects. Use of statins and wheat sprouts had a distinct positive effect on contents of saturated and poly-unsaturated fatty acids in blood such as linoleic acid and linolenic acid.

**Key words:** fatty acids, water-soluble vitamins, policosanol, Biomays biologically active additive, mass-spectrometry, gas chromatography, hyperlipidemia.

## References

1. Oganov R.G. Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevaniy vracha obshchei praktiki [Prevention of cardiovascular diseases by a general practitioner]. *Kardiologiya Uzbekistana*, 2006, no. 1, pp. 17–20 (in Russian).
2. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R., Dallongeville J., De Backer G. [et al.]. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Executive Summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of Nine Societies and by Invited Experts). *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 28, no. 19, pp. 2375–2414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm316
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer Jr. H.B., Clark L.T., Hunninghake D.B., Pasternak R.C., Smith Jr. S.C. [et al.]. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 2004, vol. 110, no. 2, pp. 227–239. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
4. Innis S.M., Green T.J., Halsey T.K. Variability in the trans fatty acid content of foods within a food category: implications for estimation of dietary trans fatty acid intakes. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1999, no. 18, pp. 255–260. DOI: 10.1080/07315724.1999.10718860
5. Kavanagh K., Jones K.L., Sawyer J., Kelley K., Carr J.J., Wagner J.D., Rudel L.L. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, vol. 15, no. 7, pp. 1675–1684. DOI: 10.1038/oby.2007.200
6. Titov V.N. Phylogenetically theory of general pathology, nutritive disturbance is the basis of metabolic syndrome pathogenesis, overeating syndrome. Leptin and adiponectin role. *Eur. J. Med.*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 48–60. DOI: 10.13187/ejm.2013.1.48
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, vol. 285, no. 19, pp. 2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
8. Van Tol A., Zock P.L., Van Gent T., Scheek L.M., Katan M.B. Dietary trans fatty acids increase serum cholesteryl ester transfer protein activity in man. *Atherosclerosis*, 1995, vol. 115, no. 1, pp. 129–134. DOI: 10.1016/0021-9150(94)05509-h
9. Zarodysh pshenitsy [Wheat germ]. *MIRAGRO*. Available at: <http://miragro.com/zarodysh-zhizni-vitazar.html> (02.09.2014) (in Russian).
10. Erkkila A.T., Lichtenstein A.H., Mozaffarian D., Herrington D.M. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, vol. 80, no. 3, pp. 626–632. DOI: 10.1093/ajcn/80.3.626
11. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Plasma content of cholesterol and glycerol alcohols depends on the number of fatty acid double bonds in lipoprotein lipid pool. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2006, vol. 142, no. 5, pp. 577–580. DOI: 10.1007/s10517-006-0422-7
12. Guseva D.A., Prozorovskaya N.N., Shironin A.V. Antioksidantnaya aktivnost' rastitel'nykh masel s raznym sootnosheniem omega-6 i omega-3 zhirnykh kislot [Antioxidant activity of vegetable oils with different proportions of omega-6 and omega-3 fatty acids]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2010, no. 3, pp. 342–350 (in Russian).
13. Kurbanov R.D. Perspektivy razvitiya kardiologii v Uzbekistane [Cardiology in Uzbekistan: prospects of development]. *Meditsinskii zhurnal Uzbekistana*, 2002, vol. 3, no. 2, pp. 10–12 (in Russian).
14. Makarov V.I., Belyakov N.A. Produkty pitaniya funktsional'nogo naznacheniya. Metody lecheniya [Functional food products. Treatment procedures]. Arkhangel'sk, Severo-Zapadnoe izdatel'stvo Publ., 2013, 462 p. (in Russian).
15. Issledovanie effektivnosti masla zarodyshei pshenitsy [Research on efficiency of wheat germ oil]. Moscow, GU Gorodskaya poliklinika № 230 Publ., 2004, 2 p. (in Russian).
16. Dashti N., Feng Q., Freeman M.R., Gandhi M., Franklin F.A. Trans polyunsaturated fatty acids have more adverse effects than saturated fatty acids on the concentration and composition of lipoproteins secreted by human hepatoma HepG2 cells. *J. Nutr.*, 2002, vol. 132, no. 9, pp. 2651–2659. DOI: 10.1093/jn/132.9.2651
17. Mariscalco G., Sarzi Braga S., Banach M., Borsani P., Bruno V.D., Napoleone M., Vitale C., Piffaretti G. [et al.]. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology*, 2010, vol. 61, no. 7, pp. 643–650. DOI: 10.1177/0003319710370962
18. Chazov E.I. Problemy pervichnoi i vtorichnoi profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevaniy v Rossii i SNG [Issues related to primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in Russia and CIS countries]. *Kardiologiya Uzbekistana*, 2006, no. 1, pp. 15–17 (in Russian).
19. Arruzazabala M., Carbajal D., Molina V. Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane. *Leuko. Essent. Fatty Acids*, 2012, vol. 49, no. 3, pp. 695–697. DOI: 10.1016/0952-3278(93)90080-g
20. Arruzazabala M., Valdes S., Mas R. Effect of policosanol successive dose increase in platelet aggregation healthy volunteers. *Pharmacol. Res.*, 2013, vol. 34, no. 5–6, pp. 181–185. DOI: 10.1006/phrs.1996.0086
21. Ragino Yu.I., Vavilin V.A., Salakhutdinov N.F., Makarova S.I., Stakhneva E.M., Safronova O.G. Izuchenie antiaterogennykh effektov simvagli na modeli giperholesterinemii u krolikov [Studies on anti-atherogenic effects produced by simvagli on model hypercholesterolemia in rabbits]. *Aterosklero*, vol. 6, no. 1, pp. 5–11 (in Russian).
22. Lee H.Y., Woo J., Chen Z.Y., Leung S.F., Peng X.H. Serum fatty acid, lipid profile and dietary intake of Hong Kong Chinese omnivores and vegetarians. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, vol. 54, no. 10, pp. 768–773. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601089

23. Ariel A., Serhan C. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol.* 2011, vol. 28, no. 4, pp. 176–183.
24. Arruzazabala M., Carbajal D., Mas R. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers. *Pharmacol. Res.* 2010, vol. 36, no. 4, pp. 293–297. DOI: 10.1006/phrs.1997.0201
25. Anichkov N.N., S.S. Khalatov. Novye dannye po voprosu o patologii i etiologii ateroskleroza [New data on atherosclerosis pathology and etiology]. *Russkii vrach*, 1913, no. 8, pp. 184–186 (in Russian).
26. Azizova D.M., Sabirova R.A., Kulmanova M.U. Effects of biomaise on aterogenic plasma index during the development of experimental hypercholesterolemia. *Meditinskii novosti*, 2019, no. 7, pp. 78–80 (in Russian).
27. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kukharchuk V.V. Antioksidanty v profilaktike i kompleksnoi terapii ateroskleroza [Antioxidants in preventing and complex treatment of atherosclerosis]. *Fundamental'nye issledovaniya i progress kardiologii: sbornik trudov nauchnoi sessii*. Moscow, Mash-mir Publ., 2002, pp. 141–146 (in Russian).
28. Brochet A., Guinot M., Auchere D. Effects of alpha-linolenic acid vs. docosahexaenoic acid supply on the distribution of fatty acids among the rat cardiac subcellular membranes after a short- or long-term dietary exposure. *Nutr. Metab. (Lond)*, 2013, vol. 10, no. 3, pp. 115–119. DOI: 10.1186/1743-7075-6-14
29. Lefevre M., Champagne C.M., Tulley R.T., Rood J.C., Most M.M. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 82, no. 5, pp. 957–963. DOI: 10.1093/ajcn/82.5.957
30. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Q Research database. *BMJ*, 2010, vol. 340, pp. 2197. DOI: 10.1136/bmj.c2197
31. Mozaffarian D., Cao H., King I.B., Lemaitre R.N., Song X., Siscovick D.S., Hotamisligil G.S. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2010, vol. 153, no. 12, pp. 790–799. DOI: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005
32. Kon' I.Ya. Ispolzovanie polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pitanii zdorovykh detei [Use of poly-unsaturated fatty acids in food provided for healthy children]. *Lechashchii vrach*, 2011, no. 1, pp. 42–47 (in Russian).
33. Gapparov M.G. Funktsional'nye produkty pitaniya [Functional food products]. *Pishchevaya promyshlennost'*, 2013, no. 3, pp. 11–12 (in Russian).
34. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. The conformation of apob-100 in phylogenetically and functionally different lipoproteins of low and very low density: algorithm of formation of phenotypes of hyper lipoproteinemia (a lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2014, no. 1, pp. 27–38 (in Russian).
35. Mazidi M., Gao H.K., Vatanparast H., Kengne A.P. Impact of the dietary fatty acid intake on C-reactive protein levels in US adults. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 7, pp. e5736. DOI: 10.1097/MD.0000000000005736
36. Mozaffarian D., De Oliveira Otto M.C., Lemaitre R.N., Fretts A.M., Hotamisligil G., Tsai M.Y., Siscovick D.S., Nettleton J.A. Trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.*, 2013, vol. 97, no. 4, pp. 854–861. DOI: 10.3945/ajcn.112.045468
37. Mazidi M., Michos E.D., Banach M. The association of telomere length and serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Med. Sci.*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 61–65. DOI: 10.5114/aoms.2017.64714
38. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, vol. 77, no. 5, pp. 1146–1155. DOI: 10.1093/ajcn/77.5.1146
39. Klein-Platat C., Draï J., Oujaï M., Schlienger J.L., Simon C. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 82, no. 6, pp. 1178–1184. DOI: 10.1093/ajcn/82.6.1178
40. Arruzazabala M., Carbajal D., Molina V. Effect of policosanol on cerebral ischemia in mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane. *Prostaglandins Leukot. & Essent. Fatty Acids*, 2012, vol. 49, pp. 695–697.
41. Micha R., Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009, vol. 5, no. 6, pp. 335–344. DOI: 10.1038/nrendo.2009.79
42. Vega-Lopez S., Ausman L.M., Jalbert S.M., Erkkila A.T., Lichtenstein A.H. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, vol. 84, no. 1, pp. 54–62. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.54
43. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, no. 7, pp. 554–622. DOI: 10.7326/0003-4819-130-7-199904060-00003
44. Chajes V., Thiebaut A.C., Rotival M., Gauthier E., Maillard V., Boutron-Ruault M.-C., Joulin V., Lenoir G.M., Clavel-Chapelon F. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2008, vol. 167, pp. 1312–1320. DOI: 10.1093/aje/kwn069
45. Imamura F., Micha R., Wu J.H., De Oliveira Otto M.C., Otte F.O., Abioye A.I., Mozaffarian D. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and metaanalysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med.*, 2016, vol. 13, no. 7, pp. e1002087. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002087
46. Mazidi M., Kengne A.P., Banach M. Mineral and vitamins consumption is associated with longer telomeres among US adults. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2017, vol. 127, no. 2, pp. 87–90. DOI: 10.20452/pamw.3927

Azizova D.M., Mavlyanov I.R., Sabirova R.A., Kulmanova M.U., Soliev A.B., Zharylkasynova G.Zh. Developing new approaches to hyperlipidemia correction taking into account changes in fatty acids structure of blood serum. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 152–163. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.17.eng

Получена: 24.03.2020

Принята: 13.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Арингазина<sup>1</sup>, О.Ж. Нарманова<sup>2</sup>, Г.О. Нускабаева<sup>3</sup>, Ж.А. Тагаева<sup>3</sup>, Е.С. Мендыбаев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Республика Казахстан, 050060, г. Алматы, ул. Утепова, 19А

<sup>2</sup>Медицинский университет «Астана», Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А

<sup>3</sup>Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, Республика Казахстан, 161200, г. Туркестан, проспект Б. Саттарханова, 29

<sup>4</sup>Казахский медицинский университет непрерывного образования, Республика Казахстан, 050057, г. Алматы, ул. Манаса, 34

*Хроническая болезнь почек (ХБП) – синдромокомплекс, являющийся исходом различных заболеваний почечного генеза или осложнений заболеваний других органов – зачастую определяет прогноз основного заболевания. Совершенствование ранней диагностики ХБП и выявление факторов риска, способствующих неблагоприятному течению и прогрессированию данной патологии, представляется актуальной задачей. Решение данной задачи дает возможность сократить сроки и улучшить организацию специализированной помощи больным. Особенно остро стоит проблема выявления факторов риска здоровью в странах с низким и средним уровнем дохода. Национальные и международные усилия по профилактике, выявлению и лечению хронических болезней почек необходимы для снижения заболеваемости и смертности во всем мире.*

*Приведен обзор литературных данных, накопленных в базах данных PubMed, Elsevier, Google Scholar, по вопросам эпидемиологии хронической болезни почек. Было найдено более 150 материалов, из них проанализировано более 40 статей, в которых рассмотрены различные аспекты проблемы. Особое внимание уделено вопросам распространенности ХБП среди населения в зависимости от страны, этнической принадлежности, возраста и пола, а также изучение факторов риска в отдельном регионе или стране.*

*Анализ литературы позволил сделать выводы о значительном росте ХБП за последнее десятилетие. В качестве факторов риска выделены медицинские показатели (распространенность хронических заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем) и социально-демографические условия жизни населения. Показано, что ХБП чаще встречается среди чернокожих, чем сред лиц других рас. При этом выживаемость первых на диализе выше по сравнению с их белыми сверстниками. В странах с низким уровнем дохода осведомленность населения и врачей первичного звена о факторах риска ХБП определяет уровень ранней диагностики заболевания и дальнейшего ведения.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, терминальная почечная недостаточность, распространенность, факторы риска, эпидемиология.

Неинфекционные заболевания являются основной причиной смерти во многих странах мира. Хроническая болезнь почек (ХБП) – в числе заболеваний, формирующих смертность, в том числе преждевременную. В последнее десятилетие распростра-

ненность ХБП неуклонно возрастает параллельно с быстрым ростом населения, страдающего заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом. В 2016 г. ХБП вызвали 1,19 млн случаев смерти во всем мире, что выше на 28,8 % уровня

© Арингазина А.М., Нарманова О.Ж., Нускабаева Г.О., Тагаева Ж.А., Мендыбаев Е.С., 2020

**Арингазина Алтын Муафиковна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и социальных наук (e-mail: altyn.aringazina@gmail.com; тел.: +7 (777) 277-46-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>).

**Нарманова Орынгуль Жаксыбаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья (e-mail: oryngul.winner@gmail.com; тел.: +7 (701) 575-55-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-1475>).

**Нускабаева Гульназ Оразбековна** – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности доцента, заведующий кафедрой специальных клинических дисциплин (e-mail: g\_nuskabaeva@mail.ru; тел.: +7 (705) 285-31-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>).

**Тагаева Жанат Абдуллаевна** – докторант (e-mail: zhanet16-16@mail.ru; тел.: +7 (702) 336-00-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7087-8474>).

**Мендыбаев Еркем Серикович** – докторант (e-mail: mendybayev@gmail.com; тел.: +7 (702) 544-81-59; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-8497>).

2006 г. Показатель определил 11-е по значимости место ХБП среди причин смерти в 2016 г. по сравнению с 13-м и 27-м в 2013 и 1990 гг. соответственно. Всемирной организацией здравоохранения прогнозируются, что в 2030 г. ХБП будет занимать 13-е место среди причин смерти населения [1].

Помимо влияния на увеличение смертности, ХБП также оказывает существенное воздействие на качество жизни населения и экономические показатели страны или региона. Как следствие, борьба с глобальной эпидемией ХБП является важной и многогранной, требует в том числе раннего выявления лиц с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и иными факторами риска. В этом случае скрининг как метод выявления потенциальных больных ХБП является важным и экономически эффективным [2]. Обнаружена дифференцированная обратная зависимость между риском сердечно-сосудистых заболеваний и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), которая не зависит от возраста, пола и других факторов риска [3]. Снижение почечной функции является предиктором госпитализации, когнитивной дисфункции и низкого качества жизни [4–8]. Низкая осведомленность о ХБП во многих странах может создать препятствия для раннего вмешательства, и ряд исследователей рекомендуют поощрять повышение осведомленности о ХБП среди обществ [2].

ХБП не только связана со смертностью, но также приводит к значительному снижению качества жизни и инвалидности. В перекрестном опросе в Соединенных Штатах Америки установлено, что распространенность самооценки трудностей в повседневной жизни была значительно выше у больных ХБП по сравнению с пациентами без таковой [9]. Кроме того, ХБП часто осложняет другие хронические заболевания, такие как сахарный диабет, гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, которые могут дополнительно ограничивать функциональные возможности людей. В последнем докладе ВОЗ по вопросам глобального бремени болезней показано, что за последние десять лет общее количество лет утраченной здоровой жизни вследствие ХБП значительно увеличилось – с 29,2 до 35,0 тысячи. Рассчитанная величина выше, чем при многих неврологических расстройствах, включая деменцию и болезнь Паркинсона, а также при хронической печеночной недостаточности [10].

Примечательно, что ХБП также связана со значительными расходами на медицинское обслуживание. В общегосударственном реестре в Швеции ежегодные расходы на медицинскую помощь пациентам, страдающим ХБП (без диализа), были в четыре раза, а у пациентов на гемодиализе – в 45 раз выше, чем в целом у среднего пациента страны [11].

По рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), ХБП можно классифицировать на пять стадий [12], используя показатели СКФ и сведения о структурных изменениях почек (на-

пример протеинурии). Другая рекомендация по NICE предлагает разделить 3-ю стадию на стадии 3a и 3b, отражающие увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [13]. По данным ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании, 3-я стадия ХБП является наиболее распространенной и встречается более чем в 90 % случаев. В 84 % – это стадия 3a (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 45 до 59 мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) и 16 % – стадия 3b СКФ от 30 до 44 мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  [14].

Причины ХБП различаются в зависимости от страны, этнической принадлежности и возраста.

Изменения распространенности ХБП с течением времени носят спорный характер. Данные Third National Health and Nutrition Examination Survey показали, что в период с 1999 по 2004 г. распространенность ХБП 1–4-й стадий значительно возросла по сравнению с периодом 1988–1994 гг. (13,1 против 10,0 %) [15–17]. Хотя эта высокая распространенность частично обусловлена старением населения, она также связана с увеличением гипертензии и сахарного диабета [3]. Однако по результатам репрезентативных перекрестных исследований в пределах Великобритании выявлено, что в национальных границах уровни распространенности со временем снижались [18].

Диабетическая нефропатия является наиболее распространенным заболеванием почек, приводящим к заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Соединенных Штатах Америки (44 %) и Великобритании (27,5 %) [19, 20]. Напротив, первичный гломерулонефрит является основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) в Китае [21]. Однако примерно у 10–15 % пациентов, достигших ТПН, не было определенного почечного диагноза [19, 22].

При проведении систематического обзора и метаанализа исследователями Оксфордского университета N.R. Hill et. al. [3], было выявлено, что с 1-й по 5-ю стадию средняя распространенность ХБП была выше (13,4 против 11,0 %). Разбивка по стадиям с использованием всех доступных данных составляла: 1-я стадия (СКФ > 90) – 3,5 % (2,8–4,2 %); 2-я (СКФ 60–89) – 3,9 % (2,7–5,3 %); 3-я (СКФ 30–59) – 7,6 % (6,4–8,9 %); 4-я (СКФ 29–15) – 0,4 % (0,3–0,5 %) и 5-я (СКФ < 15) – 0,1 % (0–0,1 %). Не было возможности проанализировать отдельные сведения на стадиях 3a/3b в связи с отсутствием отчетности. Кроме того, по результатам этого же исследования выявлено, что увеличение возраста играет немаловажную роль в распространенности ХБП. Увеличение частоты ХБП с возрастом можно объяснить особенностями формул, где возраст обратно пропорционален значению СКФ.

K.T. Mills et. al. [23] в период с 2006 по 2013 г. провели систематический обзор по распространенности ХБП в мире. Результаты исследования отражены в табл. 1.

В ходе проведения метаанализа 100 отобранных статей в 51 исследовании сообщалось о разной рас-



пространности ХБП в зависимости от пола. Средняя распространенность ХБП у мужчин (95%-ный доверительный интервал для исследований, в которых определялось пять стадий ХБП) составляла 12,8 % (10,8–11,9 %), а для исследований, где определялись с 3-й по 5-ю стадии, этот показатель составлял 8,1 % (6,3–10,2 %). Распространенность 1–5-й стадий ХБП среди женщин составляла 14,6 % (12,7–16,7 %), а в исследованиях, где определялись 3–5 стадий – 12,1 %. Как отмечают N.R. Hill, S.T. Fatooba, J.L. Oke [3], ХБП более распространена у женщин, чем у мужчин.

Таблица 1

Распространенность ХБП в зависимости от пола, возраста и уровня дохода стран, % [23]

№	Стадия ХБП	Мужчины	Женщины
1	Стадии ХБП 1–5 среди взрослых в возрасте $\geq 20$ лет	10,4 (9,3–11,9)	11,8 (11,2–12,6)
1.1	Страны с высоким уровнем дохода	8,6 (7,3–9,8)	9,6 (7,7–11,1)
1.2	Страны с низким и средним уровнем дохода	10,6 (9,4–13,1)	12,5 (11,8–14,0)
2	Стадии ХБП 3–5 среди взрослых в возрасте $\geq 20$ лет	4,7 (3,4–6,7)	5,8 (4,4–8,1)
2.1	Страны с высоким уровнем дохода	4,3 (3,5–5,2)	5,7 (4,4–7,6)
2.2	Страны с низким и средним уровнем дохода	4,6 (3,1–7,7)	5,6 (3,9–9,2)

В работах B. Bowe, Y. Xie, T. Li, A.H. Mokdad в рамках первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) общая заболеваемость ХБП 3–5-й стадий в течение периода исследования (2010–2014 гг.) составляла 71,9 на 1000 человек со значительными различиями по географии (город / село), социально-демографическим факторам (возраст, депривация) и клиническим факторам (число и тип сопутствующих заболеваний).

Общая распространенность ХБП была обратно пропорциональна степени тяжести (стадия 3a (31,8 на 1000), стадия 3b (25,3 на 1000), стадия 4 (11,7 на 1000), стадия 5 (3,3 на 1000)). Существенных различий в распространенности по полу не выявлено.

Наблюдалась высокая распространенность более тяжелых стадий ХБП у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), особенно в возрасте от 75 до 80 лет (345,1 на 1000) и лиц старше 80 лет (397,6 на 1000).

Отмечена высокая распространенность ХБП среди лиц с тремя сопутствующими заболеваниями или более с общей распространенностью 281,7 на 1000 человек, большинство из которых были на стадиях 3a и 3b (98,9 и 109,6 на 1000). Распространен-

ность ХБП была высокой среди лиц с коморбидной деменцией (303,3 на 1000), сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии (267,4 на 1000), болезни Паркинсона (223,7 на 1000) и хронической обструктивной болезни легких (221,3 на 1000) [24].

В Казахстане степень коморбидности изучалась в работе О.Ж. Нармановой в 2008 г. Была выявлена высокая распространенность факторов прогрессирования ХБП у пациентов с гломерулярными болезнями: артериальная гипертензия имела у 23,37 % исследуемых, диагностически значимая протеинурия – у 31,73 %, анемия – в 56,03 % и гипопроteinемия – в 35,49 %. Обнаружена прямая связь между распространенностью выявленных факторов и СКФ и обратная – между СКФ и степенью коморбидности. Анализ распространенности ХБП среди диспансерных больных АГ, СД, первичными и вторичными нефропатиями показал, что 71,5 % исследуемых имеют 1–2-ю стадию, 17,7 % – 3-ю стадию, 1,3 % – 4–5-ю стадию ХБП, то есть необратимое нарушение функции почек<sup>1</sup>.

Что касается географии, отмечена большая распространенность ХБП в сельской местности (86,2 на 1000), чем в городской среде (68,4 на 1000). Наиболее распространенные детерминанты неравенства в отношении здоровья в отдаленных городах и сельских местностях, о которых сообщается в литературе, включают удаленность от служб здравоохранения, географическую изоляцию, ограниченное число поставщиков и социально-экономические факторы [24].

При проведении анализа бремени хронических заболеваний в США было установлено, что в период с 2002 по 2016 г. бремя ХБП в США увеличивалось и опережало другие неинфекционные заболевания. За последние 15 лет в Соединенных Штатах Америки произошли изменения в демографических, социальных и эпидемиологических тенденциях, что, вероятно, способствовало изменениям в эпидемиологии хронических заболеваний почек (ХБП).

В США увеличение ХБП DALY было связано с увеличением подверженности риску (40,3 %), старением (32,3 %) и ростом населения (27,4 %). Стандартизованные по возрасту показатели ХБП увеличились на 18,6 % при возрастании метаболических и в меньшей степени диетических факторов риска, которые составили 93,8 и 5,3 % соответственно [24].

ХБП в регионе Южной Азии имеет тот же характер широко варьирующей распространенности, что и в развитых странах. Причины ХБП различны, и в некоторых регионах отмечается высокая распространенность ХБП, вызванной гломерулонефритом и обструктивной нефропатией, а также неизвестной этиологии [25].

<sup>1</sup> Нарманова О.Ж. Эпидемиологические и медико-организационные аспекты совершенствования специализированной помощи больным с хронической почечной недостаточностью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Астана, 2008. – 140 с.

При анализе данных коллабораторов исследования глобального бремени болезней в США с 2002 по 2016 г. DALY ХБП увеличились на 52,6 %. Во всех штатах наблюдалось увеличение бремени ХБП, но темпы изменения (2002–2016 гг.) и время в 2016 г. варьировались в зависимости от штата. Штаты на юге США (включая Миссисипи и Луизиану) продемонстрировали более чем в два раза бремя, наблюдаемое в других штатах (например, стандартизированный по возрасту показатель ХБП DALY в Вермонте составил 321 на 100 тысяч населения, тогда как показатель в Миссисипи составлял 697 на 100 тысяч населения).

Подобная неоднородность наблюдалась в европейских странах. Например, распространенность стадий ХБП от 1-й до 5-й варьировалась от 3,31 % в Норвегии до 17,3 % на северо-западе Германии, распространенность стадий ХБП от 3-й до 5-й варьировалась от 1,0 % в центральной Италии до 5,9 % на северо-западе Германии. Аналогичным образом в азиатских странах, например в Китае, распространенность стадий ХБП от 1-й до 5-й показала значительные различия: от 6,7 % на юге Китая до 18,3 % на юго-западе [25].

О.Ю. Герасимова и Л.Н. Семченко в своих работах отмечают, что в России достоверной статистики о количестве больных, страдающих болезнями почек и хронической почечной недостаточностью, нет. В период с 2003 по 2013 г. количество заболеваний мочеполовой системы увеличилось на 31,6 %. В 2013 г. количество больных почечной недостаточностью в среднем составило 44,6 на 100 тысяч населения, что в 2,2 раза больше по сравнению с 2003 г. [26].

В первой части отчета по данным Российского регистра заместительной почечной терапии Б.Т. Бикбов и Н.А. Томилины отмечают, что ежегодный прирост числа пациентов, страдающих ХБП, соответствует мировым тенденциям [27]. О.И. Аполихин и соавт. [28] утверждают, что число больных с ХБП увеличивается в среднем на 9,9 %.

Распространенность ХБП по географическим регионам также была изучена великобританскими исследователями. Выявлено, что в развитых регионах, таких как Европа, США, Канада и Австралия, показатели распространенности ХБП выше, чем в регионах с растущей экономикой, таких как страны Африки к югу от Сахары, Индия. За исключением Ирана, где аналогичные показатели были высокими. Результаты исследования приведены в табл. 2 [3]. Уровень распространенности ХБП, возможно, обусловлен рисками нарушения питания, высоким индексом массы тела (ИМТ), высоким систолическим артериальным давлением и сопутствующими заболеваниями в стране [19].

K.T. Mills et. al. [23] в результатах исследований сообщают, что общая распространенность ХБП в Южной Корее в зависимости от стадии 1–5 варьировалась от 4,5 до 25,7 %, в Сальвадоре, в Саудовской

Аравии у мужчин от 4,1 до 16,0 % в Сингапуре у женщин; 3–5-й стадий – от 1,3 % в Китае до 15,4 % в Непале у мужчин и от 1,7 % в Сингапуре до 21,3 % в Непале у женщин. В Пакистане ХБП страдают 12,5 % взрослых в возрасте 40 лет и старше [29].

Таблица 2

## Распространенность ХБП по географическим регионам

Регионы	ХБП, 1–5-я стадии, % (95%-ный ДИ)	ХБП, 3–5-я стадии, % (95%-ный ДИ)
Южная Африка, Сенегал, Конго	8,66 (1,31–16,01)	7,60 (6,10–9,10)
Индия Бангладеш	13,10 (11,01–15,19)	6,76 (3,68–9,85)
Иран	17,95 (7,37–28,53)	11,68 (4,51–18,84)
Китай, Тайвань, Монголия	13,18 (12,07–14,30)	10,06 (6,63–13,49)
Япония, Южная Корея, Океания	13,74 (10,75–16,72)	11,73 (5,36–18,10)
Австралия	14,71 (11,71–17,71)	8,14 (4,48–11,79)
США, Канада	15,45 (11,71–19,20)	14,44 (8,52–20,36)
Европа	18,38 (11,57–25,20)	11,86 (9,93–13,79)

О распространенности ХБП в зависимости от этнической принадлежности сообщается в работах пакистанских исследователей. В Пакистане ХБП была оценена на уровне сообщества в нескольких исследованиях. Т.Н. Jafar et. al. (2003) оценили распространенность протеинурии, которая является одним из маркеров ХБП, в четырех этнических группах. Они обнаружили самую высокую распространенность среди синдхов (мужчины – 9,5 %, женщины – 10,3 %) и мухаджиров (мужчины – 8,2 %, женщины – 4,7 %) и самую низкую распространенность среди белуджей (мужчины – 2,4 % и женщины – 4,2 %) и пуштунов (мужчины – 2,5 %, женщины – 1,2 %) [25].

Граждане арабского происхождения составляют примерно 20 % населения Израиля. В этой стране социально-экономический статус и другие различия для арабов могут создать фон, соответствующий афроамериканцам в США [30]. Согласно данным Регистра почек Israeli Society of Nephrology and Hypertension и Israel Center for Disease Control, в конце 2007 г. в Израиле было 4800 пациентов с ХБП, включая 23 % этнических арабов (состоящих из мусульман и арабских христиан). В период с 1990 по 2007 г. в Израиле частота случаев диализа увеличилась на 71 % [30].

Приблизительно 11 % взрослого населения США могут иметь хроническое заболевание почек, прогрессирующее и необратимое заболевание, которое в настоящее время не излечивается. В.В. Newsome et. al. [31] в своих исследованиях отмечают, что 125 тысяч афроамериканцев, составляя 6,5 % от всей исследуемой выборки (1,9 млн человек), формируют 14,9 % случаев прогрессирующей ХБП.

Таблица 3

Показатели ухода за ХБП по расе / этнической принадлежности по программе Healthy People 2020

Показатели	Чернокожие / афроамериканцы		Белые		Целевые показатели Healthy People 2020
	2006	2015	2006	2015	
Доля пациентов с ХБП, получающих лечение у нефролога по крайней мере за 12 месяцев до начала заместительной почечной терапии, %	23,2	32	27,9	37	30,4
Показатель новых случаев ТХПН на миллион населения	1114	895	294	312,1	352
Доля пациентов, получающих пересадку почки в течение трех лет после постановки диагноза ТХПН, %	9,1	7	21	16,2	20,1
Число смертей на 1000 пациенто-лет для лиц, находящихся на диализе	170,9	135,8	258,1	207,4	187,4

Существующая в США программа Healthy People 2020 отслеживает здоровье нации в течение последних нескольких лет. Цель – оценка и прогноз изменений в здравоохранении. Оценка среди прочего включает и анализ отдельных факторов риска ХБП и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) [32]. Как отмечено в табл. 3, в результате оценки с помощью данных программы Healthy People 2020 обнаружено увеличение ХБП как среди афроамериканцев, так и среди их белых сверстников [33, 34].

При оценке здоровья пациентов, учитываемых информационной системой здравоохранения Composite Health Care System (CHCS), получены следующие данные: среди 8318 всех пациентов, которые были оценены, 5849 (70,3 %) – белые, 1344 (16,2 %) – чернокожие, а 1125 (13,5 %) – другой, не указанной расы. Среди белых пациентов у 5459 человек (93,3 %) была диагностирована ХБП 3-й стадии; у 390 (6,7 %) – 4-й. Среди чернокожих ХБП 3-й стадии была установлена у 1205 (89,7 %); у 139 (10,3 %) – 4-й. У представителей неуклонной расовой принадлежности у 1065 (94,7 %) – ХБП 3-й стадии, у 60 (5,3 %) – 4-й [35].

В ходе определения этнических различий в прогрессировании хронического заболевания почек среди лиц с сахарным диабетом в Великобритании в базе данных Восточного Лондона в период с 2006 по 2016 г. из 120 591 взрослого населения с сахарным диабетом выявлено 6274 пациента с ХБП: белых, южноазиатов и чернокожих – африканского / карибского происхождения в возрасте 25–84 лет. Среди белых у 81,5 % была ХБП 3а стадии, у 15,7 % – 3b стадия и у 2,8 % – 4-я. Среди южноазиатов 82,9 % имели ХБП 3а стадии, 13,9 % – 3b и 3,2 % – 4-ю. Среди чернокожих у 83,6 % ХБП 3а стадии, у 13,2 % – 3b и у 3,2 % – 4-я [36].

Около 25 % людей с ХБП имеют ограниченную грамотность в вопросах здоровья, что в большей степени негативно влияет на людей с низким социально-экономическим статусом и, по-видимому, увеличивает риск неблагоприятных клинических исходов [37, 38].

Одной из главных среди задач борьбы с заболеваемостью ХБП является повышение осведомлен-

ности и улучшение грамотности населения, раннее выявление и своевременное направление к нефрологу и лечение на ранних стадиях [2]. Последнее крайне важно, поскольку ХБП на ранних стадиях (прежде чем проявится значительная потеря почечной функции) может протекать абсолютно бессимптомно [39].

Отсутствие осведомленности о ХБП во всем мире можно отчасти объяснить и тем, что диагностика основывается на лабораторных анализах крови (на содержании креатинина в сыворотке или цистатина С для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и мочи (для осадков мочи, особенно альбуминурии), которые, вероятно, менее доступны, чем тонометр и глюкометр, используемые в диагностике гипертонии и диабета. Одно из широкомасштабных исследований, проведенных среди населения в Канаде, показало тревожно низкую осведомленность о ХБП: только 8 % пациентов с ХБП знали свой диагноз, при этом пожилые люди и женщины чаще не знали о ХБП [40]. В 12 странах с низким и средним уровнем дохода общая осведомленность о ХБП среди населения в целом и даже в группах высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний составила менее 10 % [41]. По результатам проведенных исследований в Гонконге выявлено, что менее половины граждан знают, что гипертония и диабет, являющиеся основными причинами ТХПН, могут повредить функцию почек [42].

В результате проведенного качественного исследования Т.Н. Jafar et. al. [43] определено, что не только пациенты были плохо осведомлены о ХБП, но и у врача первичного звена характеризовались общей неосведомленностью. В ходе исследования врачи отмечают ограниченность знаний и отсутствие уверенности в возможности лечения ранней стадии ХБП. Хотя врачи первичной медицинской помощи были знакомы с такими терминологиями, как «мочевина» и «креатинин», они не проводили профилактический скрининг на ХБП и не лечили пациентов с диагнозом ХБП, а направляли в специализированные центры. Также некоторые медицинские работники отмечают, что культурные убеждения пациентов часто расходились с их клиническими рекомендациями, что создавало проблемы при лечении ХБП [43–45].

При определении грамотности среди участвовавших в исследовании врачей в двух городах Камеруна выявлено, что только 58,8 % опрошенных врачей смогли правильно определить ХБП. Менее половины (44 %) знали, что ХБП имеет пять стадий, при этом 73,8 % неправильных ответов дали специалисты. Также было отмечено, что более 90 % врачей были осведомлены об основных факторах риска ХБП, более 80 % знали об основных осложнениях и более 90 % знали, что гемодиализ и трансплантация являются средствами заместительной почечной терапии. При этом перитонеальный диализ, не используемый на момент исследования в Камеруне, был плохо известен. Что касается диагностирования болезни, некоторые врачи (12,7 %) по-прежнему полагались только на сывороточный креатинин для выявления ХБП. Соответственно, пациенты в Камеруне не осведомлены о ХБП и ее осложнениях, и этим пациентам не удавалось должным образом задержать прогрессирование до ТХПН [44].

**Выводы.** Таким образом, изучение обзора литературных источников по распространенности хронической болезни почек позволило сформулировать следующие выводы:

- хроническая болезнь почек поражает около 12 % населения мира. Распространенность ХБП неуклонно возрастает параллельно другим наиболее значимым неинфекционным заболеваниям;

- факторами риска ХБП являются: сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, высокий индекс массы тела, а также социально-демографические факторы, такие как старение населения, низкие уровни доходов, недостаточная доступность медицинской помощи, низкая осведомленность о ХБП пациентов и врачей ПМСП;

- большинство исследований по изучению распространенности ХБП сообщили о более высокой распространенности среди женского пола, по сравнению с мужским. Средняя распространенность

ХБП у мужчин (95%-ный доверительный интервал для исследований, в которых определялось пять стадий ХБП) составляла 12,8 % (10,8–11,9 %), а для исследований, где определялись с 3-й по 5-й стадии, этот показатель составлял 8,1 % (6,3–10,2 %). Распространенность ХБП среди женщин на стадиях 1–5 составляла 14,6 % (12,7–16,7 %), а в исследованиях, где определялись 3–5-я стадии, – 12,1 %;

- в исследованиях, проведенных с 2006 по 2013 г., показано, что распространенность ХБП в странах со средним и низким уровнем дохода встречалась чаще по сравнению со странами с высоким уровнем дохода. Однако исследования британских ученых до 2014 г. выявили, что в развитых регионах, таких как Европа, США, Канада и Австралия, показатели распространенности ХБП выше, чем в регионах с растущей экономикой, таких как страны Африки к югу от Сахары, Индия;

- с помощью информационной системы здравоохранения Composite Health Care System (CHCS) получены данные, что показатель новых случаев ТХПН на миллион населения среди афроамериканцев в 2,8 раза выше чем среди белых, число смертей на 1000 пациенто-лет для лиц находящихся на диализе, у афроамериканцев ниже в 1,5 раза. Это свидетельствует о том, что ХБП встречается чаще среди афроамериканцев, при этом их выживаемость на диализе выше по сравнению с их белыми сверстниками;

- независимо от вышеприведенных данных главной задачей по борьбе с ХПБ является повышение осведомленности и улучшение грамотности населения и врачей ПМСП, раннее выявление и своевременное лечение способствуют уменьшению перехода 3-й и 4-й стадии в 5-ю, терминальную стадию.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10100. – P. 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32152-9
2. Jack K.C. Ng., Li P.K.-T. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? // *Nephrology*. – Vol. 23, № 4. – P. 116–120. DOI: 10.1111/nep.13464
3. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and Meta-analysis / N.R. Hill, S.T. Fatoba, J.L. Oke, J.A. Hirst, C.A. O’Callaghan, D.S. Lasserson, F.D. Richard Hobbs // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 6, № 11 (7). – P. e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / R.T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B.R. Hemmelgarn, T.H. Jafar, H.J. Heerspink, J.F. Mann, K. Matsushita, C.P. Wen // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9889. – P. 339–352. DOI: 10.1016/s0140-6736 (13) 60595-4
5. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan, C.E. McCulloch, C.Y. Hsu // *The New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
6. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Etgen, M. Chonchol, H. Forstl, D. Sander // *American journal of nephrology*. – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 474–482. DOI: 10.1159/000338135
7. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study / R.L. Perlman, F.O. Finkelstein, L. Liu, E. Roys, M. Kiser, G. Eisele, S. Burrows-Hudson, J.M. Messina [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 658–666. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.021

8. Moderately decreased renal function negatively affects the health-related quality of life among the elderly Korean population: a population-based study / H.J. Chin, Y.R. Song, J.J. Lee, S.B. Lee, K.W. Kim, K.Y. Na, S. Kim, D.-W. Chae // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2810–2817. DOI: 10.1093/ndt/gfn132
9. Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32203-7
10. Association of CKD with disability in the United States / L.C. Plantinga, K. Johansen, D.C. Crews, V.B. Shahinian, B.M. Robinson, R. Saran, N.R. Burrows, D.E. Williams [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 212–227. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.016
11. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* – 2017. – Vol. 392, № 10159. – P. 1859–1922. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32335-3
12. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: A population-based cohort study in Sweden / J.K. Eriksson, M. Neovius, S.H. Jacobson, C.G. Elinder, B. Hylander // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. e012062. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012062
13. Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification 2002 // KDOQI. – New-York: National Kidney Foundation, 2002. – 356 p.
14. CG73 Chronic kidney disease: full guideline 2008. The published full clinical guideline on Chronic kidney disease including recommendations and methods used [Электронный ресурс] // NICE. – URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG73/Guidance/pdf/English> (дата обращения: 06.09.2019).
15. UK Prevalence of Chronic Kidney Disease for the Adult Population Is 6.76 % Based on Two Creatinine Readings / S. De Lusignan, C. Tomson, K. Harris, J. Van Vlymen, H. Gallagher // *Nephron Clinical practice.* 2012. – Vol. 120. – P. 107. DOI: 10.1159/000337124
16. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens, J. Manzi, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, A.S. Levey // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 17. – P. 2038–2047. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038
17. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 / J. Coresh, D. Byrd-Holt, B.C. Astor, J.P. Briggs, P.W. Eggers, D.A. Lacher, T.H. Hostetter // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 180–188. DOI: 10.1681/ASN.2004070539
18. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene, G. Eknoyan, A.S. Levey // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 1–12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007
19. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010 / G.R. Aitken, P.J. Roderick, S. Fraser, J.S. Mindell, D. O'Donoghue, J. Day, G. Moon // *BMJ open.* – 2014. – Vol. 4, № 9. – P. e005480. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005480
20. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K.C. Abbott, L.Y.C. Agodoa, P. Albertus, J. Ayanian, R. Balkrishnan, J. Bragg-Gresham [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 69, № 3 (1). – P. A7–A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004
21. UK renal registry 19th annual report: Chapter 1 UK RRT adult incidence in 2015: National and Centre-specific analyses / J. Gilg, S. Methven, A. Casula, C. Castledine // *Nephron.* – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 11–44. DOI: 10.1159/000481363
22. Liu Z.H. Nephrology in China // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol. 9, № 9. – P. 523–538. DOI: 10.1038/nrneph.2013.146
23. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 / K.T. Mills, Y. Xu, W. Zhang, J.D. Bundy, C.-S. Chen, T.N. Kelly, J. Chen, J. He // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88, № 5. – P. 950–957. DOI: 10.1038/ki.2015.230
24. Changes in the US burden of chronic kidney disease from 2002 to 2016: an analysis of the global burden of disease study / B. Bowe, Y. Xie, T. Li, A.H. Mokdad // *JAMA Netw Open.* – 2018. – Vol. 2, № 1 (7). – P. e184412. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4412
25. A review of the epidemiology of chronic kidney disease in Pakistan: A global and regional perspective / S. Imtiaz, B. Salman, R. Qureshi, M.F. Drohliia, A. Ahmad // *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* – 2018. – Vol. 29, № 6. – P. 1441–1451. DOI: 10.4103/1319-2442.248307
26. Герасимова О.Ю., Семченко Л.Н., Ременец С.С. Эпидемиология хронических болезней почек и организация медицинской помощи больным при хронической почечной недостаточности (обзор литературы) // *Южно-уральский медицинский журнал.* – 2016. – № 4. – С. 4–9.
27. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая // *Нефрология и диализ.* – 2015. – № 3. – 111 с.
28. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // *Урология.* – 2008. – № 3. – С. 3–9.
29. Jessani S., Bux R., Jafar T.H. Prevalence, determinants, and management of chronic kidney disease in Karachi, Pakistan – a community based cross-sectional study // *BMC Nephrol.* – 2014. – Vol. 13, № 15. – P. 90. DOI: 10.1186/1471-2369-15-90

30. Survival disparities within American and Israeli dialysis populations: learning from similarities and distinctions across race and ethnicity / K. Kalantar-Zadeh, E. Golan, T. Shohat, E. Streja, K.C. Norris, J.D. Kopple // *Semin Dial.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 586–594. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00795.x
31. Racial differences in clinical use of cinacalcet in a large population of hemodialysis patients / B.B. Newsome, R.D., Kilpatrick J. Liu, D. Zaun, C.A. Solid, K. Nieman, W.L. St Peter // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 38, № 2. – P. 104–114. DOI: 10.1159/000353298
32. Healthy People a 2020 vision for the social determinants approach / H.K. Koh, J.J. Piotrowski, S. Kumanyika, J.E. Fielding // *Health Education & Behavior.* 2011. – Vol. 38, № 6. – P. 551–557. DOI: 10.1177/1090198111428646
33. Laster M., Shen J.I., Norris K.C. Kidney disease Among African Americans: A population perspective // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 72, № 5 (1). – P. S3–S7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.021
34. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K.C. Abbott, L.Y.C. Agodoa, N. Bhave, J. Bragg-Gresham, R. Balkrishnan, X. Dietrich [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 71, № 3 (1). – P. S1–S672. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002
35. Assessment of Racial Disparities in chronic kidney disease stage 3 and 4 care in the department of defense health system / S.W. Gao, D.K. Oliver, N. Das, F.P. Hurst, K.L. Lentine, L.Y. Agodoa, E.S. Sawyers, K.C. Abbott // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 442–449. DOI: 10.2215/CJN.03940907
36. Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational cohort study / R. Mathur, G. Dreyer, M.M. Yaqoob, S.A. Hull // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 27, № 8 (3). – P. e020145. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020145
37. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review / D.M. Taylor, S. Fraser, C. Dudley, G.C. Oniscu, C. Tomson, R. Ravanian, P. Roderick // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1545–1558. DOI: 10.1093/ndt/gfx293
38. Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review / S.D.S. Fraser, P.J. Roderick, M. Casey, M.W. Taal, H.M. Yuen, D. Nutbeam // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 129–137. DOI: 10.1093/ndt/gfs371
39. Koopke J.D. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – Vol. 37, № 1 (2). – P. S66–S70. DOI: 10.1053/ajkd.2001.20748
40. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care / J.C. Verhave, S. Troyanov, F. Mongeau, L. Fradette, J. Bouchard, P. Awadalla, F. Madore // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 713–719. DOI: 10.2215/CJN.06550613
41. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study / B. Ene-Iordache, N. Perico, B. Bikbov, S. Carminati, A. Remuzzi, A. Perna, N. Islam, R. Flores Bravo [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. e307–e319. DOI: 10.1016/S2214-109X (16) 00071-1
42. Public lacks knowledge on chronic kidney disease: Telephone survey / K.M. Chow, C.C. Szeto, B. Kwan, C.B. Leung, P.K. Li // *Hong Kong Med. J.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 139–144. DOI: 10.12809/hkmj134134
43. Access to CKD Care in Rural Communities of India: a qualitative study exploring the barriers and potential facilitators / T.H. Jafar, C. Ramakrishnan, O. John, A. Tewari, B. Cobb, H. Legido-Quigley, Y. Sungwon, V. Jha // *BMC Nephrol.* – 2020. – № 21. – P. 26. DOI: 10.1186/s12882-020-1702-6
44. Knowledge of physicians on chronic kidney disease and their attitudes towards referral, in two cities of Cameroon: a cross-sectional study / S.-P. Choukem, P.K. Nchifor, M.-P. Halle, D.N. Nebongo, Y. Mboue-Djieka, F.F. Kaze, G.L. Monekosso // *BMC Res. Notes.* – 2016. – № 9. – P. 29. DOI: 10.1186/s13104-016-1845-5
45. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9995. – P. 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60692-4

*Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) / А.М. Арингазина, О.Ж. Нарманова, Г.О. Нускабаева, Ж.А. Тагаева, Е.С. Мендыбаев // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 164–174. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.18*

## CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE AND RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW)

**A.M. Aringazina<sup>1</sup>, O.Zh. Narmanova<sup>2</sup>, G.O. Nuskabaeva<sup>3</sup>, Zh.A. Tagaeva<sup>3</sup>, E.S. Mendybaev<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Kazakhstan's medical university «Kazakhstan School of Public Health», 19 A Utepov Str., Almaty, 050060, The Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>Astana medical university, 49A Beibitshilik Str., Nur-Sultan, 010000, The Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup>Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, 29 B Sattarkhanova Ave., Turkestan, 161200, The Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup>Kazakh medical university of continuing education, 34 Manasa Str., Almaty, 050057, The Republic of Kazakhstan

*Chronic kidney disease (CKD) is a complex of syndromes that occurs as an outcome of various kidney diseases or as a complication caused by diseases of other organs; it often exerts maximum influence on prognosis for a primary disease. It seems an urgent task to improve early CKD diagnostics and reveal risk factors that can cause unfavorable clinical course and development of the pathology. Finding solution to this task will allow reducing terms and improving organization of specialized medical aid provided for patients. The issue related to detection of health risk factors is especially pressing in countries with low and middle incomes. National and international efforts aimed at preventing, detecting, and treating chronic kidney diseases are necessary for decreasing worldwide mortality and morbidity.*

*The article presents a review of literature data accumulated in PubMed, Elsevier, and Google Scholar databases on epidemiologic issues concerning chronic kidney diseases. We managed to find more than 150 materials; more than 40 articles out of them were analyzed and they turned out to dwell on different aspects of the issue. Special attention is paid to CKD prevalence among population depending on a country, ethnic group, age, and sex as well as to examining risk factors occurring in a specific region or a country.*

*Literature analysis allowed concluding that CKD prevalence has grown substantially over the last 10 years. Among risk factors there are medical parameters (prevalence of chronic cardiovascular diseases and endocrine system diseases) and social and demographic conditions. It is shown that CKD tends to occur more frequently among people from black race than those from other races. But black people have higher survivability after dialysis than their white counterparts from the same age groups. Awareness about CKD risk factors among population and doctors providing primary medical assistance predetermines efficiency of early diagnostic and further treatment of the disease in low income countries.*

**Key words:** chronic kidney disease, glomerular filtration rate, terminal kidney failure, prevalence, risk factors, epidemiology.

### References

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10100, pp. 1151–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9
2. Jack K.C. Ng., Li P.K.-T. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology*, vol. 23, no. 4, pp. 116–120. DOI: 10.1111/nep.13464
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Richard Hobbs F.D. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One*, 2016, vol. 6, no. 11 (7), pp. e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J., Mann J.F., Matsushita K., Wen C.P. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013, vol. 382, no. 9889, pp. 339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4

© Aringazina A.M., Narmanova O.Zh., Nuskabaeva G.O., Tagaeva Zh.A., Mendybaev E.S., 2020

**Altyn M. Aringazina** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Public Health and Social Sciences (e-mail: altyn.aringazina@gmail.com; tel.: +7 (777) 277-46-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>).

**Oryngul' Zh. Narmanova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Public Health and Social Sciences (e-mail: oryngul.winner@gmail.com; tel.: +7 (701) 575-55-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-1475>).

**Gul'naz O. Nuskabaeva** – Candidate of Medical Sciences, acting as Associate Professor, Head of the Department for Specialized Clinical Courses (e-mail: g\_nuskabaeva@mail.ru; tel.: +7 (705) 285-31-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>).

**Zhanat A. Tagaeva** – doctoral candidate (e-mail: zhanet16-16@mail.ru; tel.: +7 (702) 336-00-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7087-8474>).

**Ermek S. Mendybaev** – doctoral candidate (e-mail: mendybaev@gmail.com; тел.: +7 (702) 544-81-59; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-8497>).

5. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, no. 13, pp. 1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
6. Etgen T., Chonchol M., Forstl H., Sander D. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of nephrology*, 2012, vol. 35, no. 5, pp. 474–482. DOI: 10.1159/000338135
7. Perlman R.L., Finkelstein F.O., Liu L., Roys E., Kiser M., Eisele G., Burrows-Hudson S., Messana J.M. [et al.]. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, vol. 45, no. 4, pp. 658–666. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.021
8. Chin H.J., Song Y.R., Lee J.J., Lee S.B., Kim K.W., Na K.Y., Kim S., Chae D.-W. Moderately decreased renal function negatively affects the health-related quality of life among the elderly Korean population: a population-based study. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2008, vol. 23, no. 9, pp. 2810–2817. DOI: 10.1093/ndt/gfn132
9. Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10159, pp. 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
10. Plantinga L.C., Johansen K., Crews D.C., Shahinian V.B., Robinson B.M., Saran R., Burrows N.R., Williams D.E. [et al.]. Association of CKD with disability in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 212–227. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.016
11. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, vol. 392, no. 10159, pp. 1859–1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3
12. Eriksson J.K., Neovius M., Jacobson S.H., Elinder C.G., Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: A population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, 2016, vol. 7, no. 6, pp. e012062. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012062
13. Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification 2002. *KDOQI*. New-York, National Kidney Foundation Publ., 2002, 356 p.
14. CG73 Chronic kidney disease: full guideline 2008. The published full clinical guideline on Chronic kidney disease including recommendations and methods used. *NICE NICE*. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG73/Guidance/pdf/English> (06.09.2019).
15. De Lusignan S., Tomson C., Harris K., Van Vlymen J., Gallagher H. UK Prevalence of Chronic Kidney Disease for the Adult Population Is 6.76 % Based on Two Creatinine Readings. *Nephron Clinical practice*, 2012, vol. 120, pp. 107. DOI: 10.1159/000337124
16. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007, vol. 298, no. 17, pp. 2038–2047. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038
17. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C., Briggs J.P., Eggers P.W., Lacher D.A., Hostetter T.H. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, vol. 16, no. 1, pp. 180–188. DOI: 10.1681/ASN.2004070539
18. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003, vol. 41, no. 1, pp. 1–12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007
19. Aitken G.R., Roderick P.J., Fraser S., Mindell J.S., O'Donoghue D., Day J., Moon G. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ open*, 2014, vol. 4, no. 9, pp. e005480. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005480
20. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Albertus P., Ayanian J., Balkrishnan R., Bragg-Gresham J. [et al.]. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 2017, vol. 69, no. 3(1), pp. A7–A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004
21. Gilg J., Methven S., Casula A., Castledine C. UK renal registry 19th annual report: Chapter 1 UK RRT adult incidence in 2015: National and Centre-specific analyses. *Nephron*, 2017, vol. 137, no. 1, pp. 11–44. DOI: 10.1159/000481363
22. Liu Z.H. Nephrology in China. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2013, vol. 9, no. 9, pp. 523–538. DOI: 10.1038/nrneph.2013.146
23. Mills K.T., Xu Y., Zhang W., Bundy J.D., Chen C.-S., Kelly T.N., Chen J., He J. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.*, 2015, vol. 88, no. 5, pp. 950–957. DOI: 10.1038/ki.2015.230
24. Bowe B., Xie Y., Li T., Mokdad A.H. Changes in the US burden of chronic kidney disease from 2002 to 2016: an analysis of the global burden of disease study. *JAMA Netw Open*, 2018, vol. 2, no. 1 (7), pp. e184412. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4412
25. Imtiaz S., Salman B., Qureshi R., Drohli M.F., Ahmad A. A review of the epidemiology of chronic kidney disease in Pakistan: A global and regional perspective. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, vol. 29, no.6, pp. 1441–1451. DOI: 10.4103/1319-2442.248307
26. Gerasimova O.Yu., Semchenko L.N., Remenets S.S. Epidemiologiya khronicheskikh boleznei pochek i organizatsiya meditsinskoi pomoshchi bol'nym pri khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti (obzor literatury) [Epidemiology of chronic kidney diseases and organization of medical aid provided for patients with chronic kidney failure (literature review)]. *Yuzhno-ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2016, no.4, pp. 4–9 (in Russian).
27. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Zamestitel'naya terapiya terminal'noi khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2013 gg. Otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii. Chast' pervaya [Substitute therapy for treating terminal kidney failure in the Russian Federation in 1998–2013. A report issued basing on data provided by the Russian register of substitute kidney therapy. Part I.]. *Nefrologiya i dializ*, 2015, no. 3, 111 p. (in Russian).



28. Apolikhin O.I., Kakorina E.P., Sivkov A.V. Official statistics on urological morbidity in the Russian Federation. *Urologiya*, 2008, no. 3, pp. 3–9 (in Russian).
29. Jessani S., Bux R., Jafar T.H. Prevalence, determinants, and management of chronic kidney disease in Karachi, Pakistan – a community based cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 2014, vol. 13, no. 15, pp. 90. DOI: 10.1186/1471-2369-15-90
30. Kalantar-Zadeh K., Golan E., Shohat T., Streja E., Norris K.C., Kopple J.D. Survival disparities within American and Israeli dialysis populations: learning from similarities and distinctions across race and ethnicity. *Semin Dial*, 2010, vol. 23, no. 6, pp. 586–594. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00795.x
31. Newsome B.B., Kilpatrick R.D., Liu J., Zaun D., Solid C.A., Nieman K., St Peter W.L. Racial differences in clinical use of cinacalcet in a large population of hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2013, vol. 38, no. 2, pp. 104–114. DOI: 10.1159/000353298
31. Koh H.K., Piotrowski J.J., Kumanyika S., Fielding J.E. Healthy People a 2020 vision for the social determinants approach. *Health Education & Behavior*, 2011, vol. 38, no. 6, pp. 551–557. DOI: 10.1177/1090198111428646
33. Laster M., Shen J.I., Norris K.C. Kidney disease Among African Americans: A population perspective. *Am J. Kidney Dis.*, 2018, vol. 72, no. 5 (1), pp. S3–S7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.021
34. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bhav N., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R., Dietrich X. [et al.]. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 2018, vol. 71, no. 3 (1), pp. S1–S672. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002
35. Gao S.W., Oliver D.K., Das N., Hurst F.P., Lentine K.L., Agodoa L.Y., Sawyers E.S., Abbott K.C. Assessment of Racial Disparities in chronic kidney disease stage 3 and 4 care in the department of defense health system. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 442–449. DOI: 10.2215/CJN.03940907
36. Mathur R., Dreyer G., Yaqoob M.M., Hull S.A. Ethnic differences in the progression of chronic kidney disease and risk of death in a UK diabetic population: an observational cohort study. *BMJ Open*, 2018, vol. 27, no. 8 (3), pp. e020145. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020145
37. Taylor D.M., Fraser S., Dudley C., Oniscu G.C., Tomson C., Ravanian R., Roderick P. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018, vol. 33, no. 9, pp. 1545–1558. DOI: 10.1093/ndt/gfx293
38. Fraser S.D.S., Roderick P.J., Casey M., Taal M.W., Yuen H.M., Nutbeam D. Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013, vol. 28, no. 1, pp. 129–137. DOI: 10.1093/ndt/gfs371
39. Koopke J.D. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001, vol. 37, no. 1 (2), pp. S66–S70. DOI: 10.1053/ajkd.2001.20748
40. Verhave J.C., Troyanov S., Mongeau F., Fradette L., Bouchard J., Awadalla P., Madore F. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 713–719. DOI: 10.2215/CJN.06550613
41. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B., Carminati S., Remuzzi A., Perna A., Islam N., Flores Bravo R. [et al.]. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob. Health*, 2016, vol. 4, no. 5, pp. e307–e319. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1
42. Chow K.M., Szeto C.C., Kwan B., Leung C.B., Li P.K. Public lacks knowledge on chronic kidney disease: Telephone survey. *Hong Kong Med. J.*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 139–144. DOI: 10.12809/hkmj134134
43. Jafar T.H., Ramakrishnan C., John O., Tewari A., Cobb B., Legido-Quigley H., Sungwon Y., Jha V. Access to CKD Care in Rural Communities of India: a qualitative study exploring the barriers and potential facilitators. *BMC Nephrol*, 2020, no. 21, pp. 26. DOI: 10.1186/s12882-020-1702-6
44. Choukem S.-P., Nchifor P.K., Halle M.-P., Nebongo D.N., Mboue-Djicka Y., Kaze F.F., Monekosso G.L. Knowledge of physicians on chronic kidney disease and their attitudes towards referral, in two cities of Cameroon: a cross-sectional study. *BMC Res. Notes*, 2016, no. 9, pp. 29. DOI: 10.1186/s13104-016-1845-5
45. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 9995, pp. 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4

Aringazina A.M., Narmanova O.Zh., Nuskabaeva G.O., Tagaeva Zh.A., Mendybaev E.S. Chronic kidney disease: prevalence and risk factors (literature review). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 164–174. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.18.eng

Получена: 23.10.2019

Принята: 13.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ

**М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова,  
Т.А. Трошина, Т.В. Шмакова, Т.Л. Денисенко**

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

По литературным источникам в России и за рубежом проанализированы исследования частоты выявления резистентности пилорического хеликобактера (*H. pylori*) к антибактериальным препаратам, причины ее возникновения, методы определения, пути преодоления в клинической практике. На протяжении 15 лет отмечается рост частоты выявления *H. pylori*, резистентной к основным антибиотикам, используемым для эрадикации патогена. Установлено географическое разнообразие показателей резистентности, связанное с употреблением антибиотиков населением. Наиболее валидным методом определения чувствительности *H. pylori* является бактериологический, однако его использование затруднено из-за сложностей культивирования микроорганизма. Поэтому широко используются молекулярно-генетические методы. Существенное практическое значение имеет устойчивость *H. pylori* к кларитромицину как к препарату, обладающему не только антибактериальным действием, но и способностью разрушать биопленки. Наименьшая частота выявления хеликобактера, резистентного к кларитромицину, обнаружена в странах Северной Европы (1–3 %), наибольшая – на юге Европы, в Азии, Южной Америке (30–40 %). Исследованиями в некоторых регионах России выявлены значительные колебания (5–40 %) и увеличение в динамике частоты обнаружения устойчивого к кларитромицину *H. pylori* (с 5 до 15 %). Частота выявления устойчивости хеликобактера к другому широко используемому препарату – метронидазолу – также имеет географические различия: 17 % – в Европе, 24 % – в России, 92 % – в Африке. Сохраняется низкий уровень резистентности *H. pylori* к амоксициллину и препарату резерва – рифабутину.

Обсуждаются возможные пути преодоления нечувствительности патогена к антибиотикам и необходимость разработки в России схем лечения хеликобактериоза, основанных на результатах исследования чувствительности стандартизованными методами в разных регионах. Использование эффективной эрадикации *H. pylori* уменьшает воспаление слизистой оболочки желудка, предотвращает язвообразование, возникновение атрофии и снижает риск развития рака желудка.

**Ключевые слова:** хеликобактер пилорический, эрадикация, резистентность к антибиотикам, кларитромицин, метронидазол, амоксициллин, левофлоксацин, тетрациклин.

В последние десятилетия *Helicobacter pylori* является одной из наиболее изучаемых причин развития деструктивной патологии желудка [1, 2]. Применение адекватной эрадикационной терапии *H. pylori*-инфицированных пациентов рассматривается как превенция развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, формирования

ряда новообразований желудка [3, 4]. В схемы терапии для эрадикации патогена входят следующие антибактериальные препараты: амоксициллин, метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, рифабутин, левофлоксацин, эффективность которых зависит от чувствительности микроорганизма к ним [5]. В различных странах мира отмечено снижение эф-

© Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Шмакова Т.В., Денисенко Т.Л., 2020  
**Неумоина Маргарита Викторовна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0153-3573>).

**Перфилова Ксения Михайловна** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача клиники инфекционных болезней (e-mail: kperfilova@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-9014>).

**Неумоина Наталья Викторовна** – кандидат медицинских наук, главный врач клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-83-36; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1394-3484>).

**Шутова Ирина Валентиновна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-74-66; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7073-9113>).

**Трошина Татьяна Артемьевна** – заведующий отделением клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3724-4258>).

**Шмакова Татьяна Викторовна** – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>).

**Денисенко Татьяна Львовна** – врач-бактериолог клиники инфекционных болезней (e-mail: tak1510@yandex.ru; тел.: 8 (831) 433-36-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>).

фективности эрадикационных схем терапии, связанное с ростом количества устойчивых штаммов *H. pylori* к антибиотикам, что является определяющим фактором персистенции инфекции у пациентов гастродуоденальной патологии с многообразием морфологических и клинических картин заболевания. К базисным медикаментам, применяемым для лечения инфекции, относятся препараты висмута и ингибиторы протонной помпы, которые создают благоприятные условия для действия антибиотиков [6, 7]. Особенно важно исследование устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу, чаще всего применяющимся для уничтожения микроорганизма. Невосприимчивость *H. pylori* к другим столь же часто используемым антибиотикам – амоксициллину и тетрациклину – сохраняется на высоком уровне [8, 9]. Кларитромицин, обладая прямым антибактериальным эффектом, способен разрушать матрикс биопленок, включающих микроорганизм, способствующих невосприимчивости патогена к антибиотикотерапии и защищающих патоген от иммунного ответа макроорганизма. Причиной снижения эффективности схем эрадикации является растущее распространение штаммов, устойчивых к кларитромицину [10, 11]. Согласно 4-му и 5-му Маастрихтским соглашениям применение кларитромицина в лечении хеликобактерной инфекции возможно, если устойчивость микроорганизма к этому препарату составляет менее 15–20 %. В тех случаях, когда невосприимчивость превышает данный показатель, использовать стандартный трехкомпонентный курс эрадикации (амоксициллин, кларитромицин и ингибитор протонной помпы) не рекомендовано [12, 13].

**Цель работы** – по литературным источникам проанализировать за рубежом и в России состояние вопроса о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, использующимся для эрадикации, оценить ее значение в эффективности антибактериальной терапии, определить возможные способы преодоления резистентности *H. pylori* в клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников отечественных и зарубежных исследователей с глубиной поиска 15 лет. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей.

**Результаты и их обсуждение.** *H. pylori* имеет антибиотикорезистентность двух видов: естественную (генетически обусловленную) и приобретенную [14]. Антибактериальные препараты, к которым *H. pylori* невосприимчив от природы, применяются при создании транспортных и селективных сред: ванкомицин, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, триметоприм, полимиксин [9, 15]. Приобретенная антибиотикорезистентность *H. pylori* может быть первичной и вторичной [9]. Первичная резистентность *H. pylori*

к антибактериальным препаратам рассматривается как приспособительная реакция микроорганизма на неблагоприятные условия внешней среды, возникшие в связи с приемом антибактериальных препаратов при ряде инфекционных заболеваний, исключая хеликобактерную инфекцию. Вторичная резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам возникает после неудачно проведенного курса эрадикационной терапии. Среди причин возникновения приобретенной резистентности микроорганизма наибольшее значение имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная антихеликобактерная терапия [16, 17].

Для хеликобактера также характерна фенотипическая (обратимая, негенетическая) устойчивость к антибиотикам, возникающая в период применения антихеликобактерного лечения, когда определенная часть бактерий находится в метаболически неактивном (кокковом) состоянии. Данная форма резистентности к антибиотикам проявляется неэффективностью эрадикационной терапии, но без развития истинной стойкой нечувствительности к антибактериальным препаратам, что позволяет успешно применять их повторным курсом, увеличивая длительность антихеликобактерной терапии [18].

Для определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам используются современные и стандартизированные методы: серийные разведения (в агаре или бульоне, метод микроразведений), диффузионные (диско-диффузионный метод и метод Е-тестов) и разные варианты молекулярных методов. Метод серийных разведений заключается в ингибции *H. pylori* на питательном агаре, содержащем определенные концентрации антибиотика [19, 20]. С помощью серийных разведений и Е-теста (определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) с помощью градиентных полос) оценивают минимальное количество антибиотика для возбудителя. Рядом исследователей использовались молекулярные методы: различные модификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1, 21].

Согласно системному обзору зарубежных исследователей, распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам в последние десятилетия увеличивается во всех странах мира. Исследования, проводимые в мировой популяции с 2006 по 2009 г., позволили отметить следующие показатели устойчивости микроорганизма: к кларитромицину – 17,2 %, метронидазолу – 26,7 %, амоксициллину – 11,2 %, тетрациклину – 5,9 %, левофлоксацину – 16,2 %, рифабутину – 1,4 %, полирезистентность – 9,6 % [22]. Вариативность показателей зависела от географического расположения регионов исследований и от частоты применения лекарственных препаратов в популяции [23].

Крупное многоцентровое наблюдательное исследование было выполнено в 2008–2009 гг. в Европе: отмечен высокий уровень сопротивления *H. pylori* к метронидазолу – 34,9 %, ниже к кларит-

ромицину – 17,5 % и левофлоксацину – 14,1 %, в то же время устойчивость к тетрациклину и амоксициллину составила около 1 % [11].

Для практического здравоохранения необычайно значима проблема возможности эффективного использования кларитромицина. В 2004 году группой под руководством F. Megraud проведен анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность общепринятой тройной терапии первой линии при лечении 2751 больного. В случае чувствительности штаммов *H. pylori* к кларитромицину удалось достичь эрадикации в 88 % случаев, а при устойчивости лишь в 18 % [24].

В последние годы описан один из механизмов развития приобретенной невосприимчивости *H. pylori* к макролидам. Он заключается в заменах нуклеотидов в участках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в V домене 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицин-резистентности в положениях 2142 и 2143) [25]. Такая замена нуклеотидов ведет к снижению связывания антибиотика с мишенью действия и формированию устойчивости микроорганизма к кларитромицину. Возможно появление точечных мутаций, обуславливающих потерю восприимчивости к этому препарату у ранее существующих чувствительных штаммов [26]. При этом наблюдается перекрестная устойчивость ко всем макролидам.

В случае выделения штаммов, имеющих замену A2142G МПК хеликобактера повышается до 32–256 мг/л, соответственно снижается эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации до 57,1 %. В случае присутствия мутации A2143G МПК повышается до 4–128 мг/л, а эффективность эрадикации патогена снижается до 30,7 % [27]. Следовательно, исследования фенотипической и / или генотипической резистентности *H. pylori* крайне важны в прогнозировании эффективности антихеликобактерной терапии и выборе препаратов для эрадикации.

Кроме вышеописанных мутаций хромосом, в формировании устойчивости микроорганизма к кларитромицину имеет значение активность эффлюкс-помп RND-семейства [27, 28]. Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, позволяющие бактериям быстро вывести чужеродные вещества, в том числе лекарственные средства из клетки и тем самым препятствующие возможности связывания антибиотика с рибосомой микроорганизма.

Частота первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину различна в странах мира [29]. В Чили проведены наблюдения, которые установили рост частоты выявления нечувствительных штаммов *H. pylori* за 10 лет. В работе были использованы метод серийных разведений и полимеразная цепная реакция, позволившая выявить мутации в V домене 23 рРНК: A2142C и C2147G. В период 2005–2007 гг. в этой стране зарегистрировали резистентность *H. pylori* к кларитромицину около 20 %. За период

с 2015 по 2017 г. уровень резистентности бактерий к кларитромицину возрос до 29,2 % [30]. Полученные результаты исследований в Чили свидетельствуют о том, что тройная эрадикационная терапия первой линии неэффективна в этой стране.

Схожие показатели устойчивости *H. pylori* к кларитромицину зарегистрированы в ряде регионов Италии – 21–24,1 % [31]. Исследователями были найдены как одиночные мутации в штаммах *H. pylori*, так и двойные – A2143G и C2195T. Аналогичные результаты были получены корейскими учеными. Обследовав пациентов с хеликобактерной инфекцией, которым не проводилась ранее эрадикационная терапия, они выявили в клинических изолятах *H. pylori* при комбинации мутаций – A2143G и T2182C [32].

Напротив, в северных странах Европы обнаружена слабая устойчивость *H. pylori* к кларитромицину. Наименьшая частота резистентности микроорганизма к макролиду отмечена в Нидерландах (1 %) и Финляндии (2 %) при использовании диффузионных методов определения чувствительности [33, 34]. Данные результаты, возможно, связаны с низким потреблением антибактериальных препаратов населением этих стран.

Анализ, проведенный позднее (в 2009–2012 гг.), также подтвердил региональные различия невосприимчивости *H. pylori* к кларитромицину. Так, в Северной Ирландии показатель устойчивости составил 3 %, а наиболее высокий был выявлен в Японии – 38,8 % и Китае – 37,2 % [35, 36]. В Республике Узбекистан обнаруженная степень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину не превышает допустимый порог в 20 % – 13,3 % [37]. Данные различия можно объяснить неоднозначным подходом к применению антибиотиков из группы макролидов в этих странах, а также более частым использованием антибиотиков этой группы для лечения внежелудочных, инфекционных и респираторных заболеваний у пациентов Японии и Китая.

Как показали недавно завершенные мультицентровые исследования в 18 странах Европы (1998–2018 гг.), включавшие штаммы *H. pylori*, полученные от 1232 пациентов, частота устойчивых к наиболее популярным применяемым для эрадикации микроорганизма антибиотикам выросла вдвое. В том числе к кларитромицину – доля резистентности увеличилась с 9,9 % в 1998 г. до 21,6 % в 2018 г. [38]. Наибольшее число устойчивых бактерий выделено на юге Европы: в Южной Италии (39,9 %), Хорватии (34,6 %) и Греции (30 %). Такой уровень резистентности в этих странах можно объяснить частым употреблением антибактериальных средств при респираторных заболеваниях и гриппе [39, 40].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации приводят результаты нескольких исследований устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в разных регионах России, по которым резистентность не выше 15 % [41].

В соответствии с рекомендациями Маастрихт-4 и -5 определяющим фактором снижения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии является показатель резистентности к кларитромицину. Анализ результатов исследований, проведенных на территории России, обнаружил рост уровня невосприимчивости микроорганизма к кларитромицину с максимальными показателями в центральных мегаполисах. В середине 90-х гг. прошлого столетия в Москве не удавалось выявить резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori*<sup>1</sup>. Уже в 1999 г. среди взрослого населения Москвы уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 17,1 %. В 2005 г. данный показатель был несколько выше – 19,3 %, а к 2012 г. снизился до 14,5 % [42].

При интерпретации показателей резистентности необходимо учитывать методику определения чувствительности. Среди жителей Санкт-Петербурга, страдающих язвенной болезнью, уровень резистентности к кларитромицину составил 40 % при использовании молекулярного метода исследования чувствительности [43]. Возможно, данный показатель отражал первичную и вторичную резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Другое исследование, проведенное в Санкт-Петербурге диско-диффузионным методом, показало существенно более низкий уровень первичной резистентности к кларитромицину – 7,7 % [19].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину была низкой и в Смоленской области в период с 2009 по 2017 г. Антимикробная резистентность изолятов *H. pylori* в данном регионе была оценена методом серийных разведений. Если в течение 2009–2010 гг. данный показатель был 5,3 %, то в период с 2015 по 2017 г. увеличился незначительно – до 6,3 % [44]. Аналогичные результаты были получены в городах Поволжья: в 2012 г. уровень первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Нижегородской области по данным ПЦР-анализа составил 7,3 %, а в 2016 г. вырос до 15,1 % [45]. В Казани исследователи использовали метод ПЦР в сочетании с рестрикционным анализом для выявления мутаций A2142G, A2143G и T2717C в гене 23S рРНК *H. pylori*, приводящих к резистентности микроорганизма к кларитромицину. По данным, опубликованным в 2012 г., ими было обнаружено 12,9 % устойчивых клинических изолятов [46]. В Новосибирске показатель первичной сопротивляемости *H. pylori* к кларитромицину, определяемый методом ПЦР, был также низкий – 6 % [47]. Полученные результаты исследований, проведенных в городах России, свидетельствуют о том, что пациентам с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией может быть эмпирически назначена

эрадикационная терапия I линии, если ранее таковая не использовалась. К сожалению, в большинстве регионов России исследований чувствительности *H. pylori* к антибиотикам не проводилось.

Частота выявления устойчивости *H. pylori* к другому, столь же часто используемому препарату – метронидазолу – также имеет географические различия. В тех странах, где метронидазол активно применяют для лечения паразитарных и урогенитальных болезней, частота обнаружения резистентных штаммов *H. pylori* значительно выше. В странах Африки показатели устойчивости бактерии достигли 92,4 %, в Америке вдвое меньше – 44,1 %, в странах Азии – 37,1 %, а в странах Европы значительно ниже – 17,0 % [16, 48, 49]. Основной причиной устойчивости к метронидазолу служит невозможность антибактериального препарата преобразоваться в свою активную форму. Причинами этого, скорее всего, являются мутации генов, кодирующих кислороднечувствительную нитроредуктазу и флавиноксиредуктазу.

Исследования, проведенные в России течение 10 лет, позволили выявить в динамике значительное увеличение показателя резистентности к метронидазолу: от 3,8 % в 2009–2010 гг. до 23,8 % в 2015–2017 гг. [44]. Имеются данные об отсутствии значимой устойчивости патогена к метронидазолу и о редком обнаружении устойчивости к двум лекарствам: кларитромицину и метронидазолу [41].

В последнее время внимание исследователей и практических врачей обращено к фторхинолонам [11]. Невосприимчивость *H. pylori* к препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене *gyr A*. Широкое использование препаратов этого ряда при различных соматических и инфекционных заболеваниях способствовало увеличению количества антибиотикорезистентных штаммов. Так, в Смоленской области показатель резистентности *H. pylori* к левофлоксацину увеличился с 8,3 % за период 2009–2010 гг. до 24,5 %, зарегистрированных в течение 2015–2017 гг. [44]. При наличии приведенного значения данного показателя устойчивости левофлоксацин не может быть рекомендован как замена кларитромицину.

Рифабутин редко применяется в схемах эрадикации – только в случаях неэффективности терапии первой и второй линии. Устойчивость *H. pylori* к рифабутину низкая – 1,4 %, а механизм формирования невосприимчивости связан с точечными мутациями в гене *gro B*, кодирующем  $\beta$ -субъединицу бактериальной РНК-полимеразы [50].

Наиболее актуальна проблема появления и роста количества полирезистентных штаммов *H. pylori*. Увеличение распространения таких штаммов *H. pylori*

<sup>1</sup> *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, П.Л. Щербаков, И.О. Иванников, В.М. Говорун. – М., 2004. – 41 с.

может являться одной из причин неэффективности эрадикационной терапии, что требует поиска оптимизации схем терапии *H. pylori* [15, 36]. Для преодоления первичной антибиотикорезистентности *H. pylori* целесообразно применение антибактериальной терапии в сочетании с двойными дозами ингибиторов протонного насоса, увеличение продолжительности терапии до двух недель, добавление препаратов висмута, включение в схемы пробиотиков для повышения эффективности эрадикации, уменьшения риска развития побочных эффектов и рецидива инфекции.

**Выводы.** Патология, ассоциированная с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием независимо от симптомов и стадии болезни. Эрадикация *H. pylori* показана всем инфицированным с целью устранения воспаления слизистой оболочки желудка, предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни до стадии язвы, атрофии и снижения риска развития рака желудка. Резистентность к антибактериальным препаратам значительно снижает эффективность схем лечения, особенно тех, которые включают макролиды. Всемирная организация здравоохранения отнесла кларитромицинрезистентную *H. pylori* к группе бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Реко-

мендации по лечению пациентов с хеликобактерассоциированными заболеваниями, предложенные российскими и международными консенсусами, основываются на знаниях о региональном уровне сопротивляемости *H. pylori* антибактериальным препаратам. Исходя из анализа данных разных авторов, представляется необходимой стандартизация методов изучения резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам в России. Использование результатов стандартизованных исследований позволит разработать региональные рекомендации для практического здравоохранения по оптимальному и персонализированному выбору схем лечения этой инфекции.

Проблема резистентности *H. pylori* к антибактериальным средствам требует поиска новых стратегий эрадикационной терапии в целях превенции развития язвенной болезни и онкопатологии желудка, а следовательно, повышения качества жизни пациентов с *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
2. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis / Y.C. Lee, T.H. Chiang, C.K. Chou, Y.-K. Tu, W.-C. Liao, M.-S. Wu, D.Y. Graham // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 5. – P. 113–1124. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
3. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* treatment for gastric cancer prevention // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 22, № 378 (12). – P. 1154–1156. DOI: 10.1056/NEJMe1800147
4. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori* – Induced Gastric Cancer // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 1. – P. 64–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
5. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, J.E. Kuipers, D.Y. Graham, E.M. El-Omar, S. Miura, K. Haruma, M. Asaka // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 3. – С. 94–99.
7. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 605–615. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
8. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования / Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин, А.В. Алимов, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 37–42.
9. Исаева Г.Ш. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 57–66.
10. Эрадикация *Helicobacter pylori* / В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // *Медицинский совет*. – 2015. – № 13. – С. 26–28.
11. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten, M. Kist, M. Lopez-Brea, A.M. Hirschl, L.P. Andersen, H. Goossens, Y. Glupczynski // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
12. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain, J. Atherton, A.T. Axon, F. Bazzoli, G.F. Gensini, J.P. Gisbert [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
13. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain, J.P. Gisbert, E.J. Kuipers, A.T. Axon, F. Bazzoli, A. Gasbarrini [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / О.А. Саблин, Н.В. Михайлов, М.В. Юрин, Т.А. Ильчишина, А.С. Кондрашин, М.Г. Кобиашвили, И.А. Михайлова, А.В. Сварваль, А.Б. Жибрун // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2012. – № 8. – С. 18–23.
15. Ахметова Д.Г., Балтабекова А.Ж., Шустов А.В. Устойчивость к антибиотикам *Helicobacter pylori*: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 13–18.

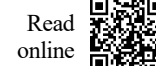
16. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / W.D. Chey, G.I. Lontiadis, C.W. Howden, S.F. Moss // *Am J Gastroenterol.* – Vol. 112, № 2. – P. 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
17. Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2018. – № 3. – С. 4–12.
18. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, с учетом современных рекомендаций // *Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий: сборник статей.* – СПб., 2016. – С. 37–48.
19. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / В.И. Симаненков, Н.В. Захарова, А.В. Жебрун, А.В. Сварваль, И.В. Савилова, Р.С. Ферман // *Лечащий врач.* – 2015. – № 4. – С. 91–95.
20. The European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing. [Электронный ресурс] // *Eucast.* – URL: <http://www.eucast.org> (дата обращения: 07.02.2020).
21. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.* – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 147–166.
22. *Helicobacter pylori* therapy: present and future / V. De Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Therapy.* – 2012. – Т. 3, № 4. – P. 68–73. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.68
23. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal / V. De Francesco, A. Zullo, C. Hassan, F. Giorgio, R. Rosania, E. Ierardi // *World. J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 35–41. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35
24. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, № 9. – 1374–1384. DOI: 10.1136/gut.2003.022111
25. Garrido L., Toledo H. Novel genotypes in *Helicobacter pylori* involving domain V of the 23S rRNA gene // *Helicobacter.* – 2007. – № 5. – P. 505–509. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00506.x
26. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // *Гастроэнтерология.* – 2009. – № 2. – С. 4–8.
27. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // *Медицинский совет.* – 2013. – № 10. – С. 11–15.
28. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014 / F. Megraud, A. Ducournau, E. Benejat, E. Sifre // *Helicobacter.* – 2016. – Vol. 21. – P. 110–114.
29. Impact of Primary Antibiotic Resistance on the Effectiveness of Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Lessons From a 5-year Study on a Large Number of Strains / C. Gatta, C. Scarpignato, G. Fiorini, J. Belsey, I.M. Saracino, C. Ricci, D. Vaira // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, № 9. – P. 1261–1269. DOI: 10.1111/apt.14597
30. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobio region (Chile) in a decade / C. Parra-Sepulveda, J.S. Merino, K. Saez-Carrillo, C. Gonzalez, A. Garcia-Cancino // *Arq. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 56, № 4. – P. 361–366. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-72
31. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* / S. Toracchio, G. Aceto, R. Mariani-Costantini, P. Battista, L. Marzio // *Helicobacter.* – 2004. – Vol. 9, № 5. – P. 396–399. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00267.x
32. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients / J.M. Kim, J.S. Kim, N. Kim, Y.-J. Kim, I.Y. Kim, Y.J. Chee, C.-H. Lee, H.C. Jung // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 18, № 9. – P. 1584–1589.
33. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time / M. Janssen, L. Hendrikse, S. De Boer, R. Bosboom, W.A. De Boer, R.J. Laheij, J.B. Jansen // *Neth. J. Med.* – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 191–195.
34. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population / T. Koivisto, T. Rautelin, M. Voutilainen, S.E. Niemelä, M. Heikkinen, P.I. Sipponen, M.A. Färkkilä // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01930.x
35. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng, M.M.Y. Suen, F.E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D.Y. Graham [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153, № 2. – P. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
36. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan / K. Mabe, S. Kikuchi, M. Okuda, M. Takamasa, M. Kato, M. Asaka // *Helicobacter.* – 2016. – Vol. 21. – P. 78–92. DOI: 10.1111/hel.12329
37. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане / М.М. Каримов, Г.Н. Собирова, З.З. Саатов, Ш.З. Исламова, С.Т. Рустамова // *Эффективная фармакотерапия.* – 2019. – Т. 15, № 28. – С. 48–51.
38. Megraud F. European survey of *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics – Evolution over the last 20 years [Электронный ресурс] // *United European Gastroenterology.* – URL: <http://www.ueg.eu> (дата обращения: 23.10.2019).
39. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, № 8. – P. 1143–1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757
40. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review / K. Venneman, I. Huybrechts, M.J. Gunter, L. Vandendaele, R. Herrero, K. Van Herck // *Helicobacter.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. e12483. DOI: 10.1111/hel.12483
41. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
42. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации / Л.Б. Лазебник, Н.Л. Белоусова, Д.С. Бордин, О.М. Михеева, Е.А. Дубцова, Н.Н. Воробьева, С.А. Зеленикин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2012. – № 8. – С. 10–14.

43. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 73–76.
44. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation / N. Dekhlich, N. Ivanchik, R. Kozlov, A. Alimov, A. Steshits, P. Kirsov, K. Pandav // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. e12545. DOI: 10.1111/hel.12545
45. Динамика первичной и вторичной резистентности *H. pylori* к макролидам в Нижнем Новгороде / К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, М.В. Неумоина, Т.Ю. Бутина, Т.А. Трошина, Т.В. Ларионова, Е.И. Ефимова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 26.
46. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани / Р.А. Абдулхаков, Э.Р. Абузарова, С.Р. Абдулхаков, А.Г. Сафин, И.М. Сайфутдинов, В.М. Чернов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 24–29.
47. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, Ю.Д. Шакалите, Л.Н. Чернова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 22 (5). – С. 36.
48. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis / H. Jaka, J.A. Rhee, L. Östlundh, L. Smart, R. Peck, A. Mueller, C. Kasang, S.E. Mshana // *BMC Infect Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 193–199. DOI: 10.1186/s12879-018-3099-4
49. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. Focus on clinical aspects of *H. pylori* infection in Asia and recommendations for clinical management / V. Mahachai, R. Vilaichone, R. Pittayanon, J. Rojborwong-witaya, S. Leelakusolvong, M. Maneerattanaporn, P. Chotivitayatarakorn, S. Treeprasertsuk // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 37–56. DOI: org/10.1111/jgh.13911
50. Siavoshi F., Saniee P., Malekzadeh R. Effective antimicrobial activity of rifabutin against multidrug – resistant *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. e12531. DOI: 10.1111/hel.12531

*Проблема резистентности Helicobacter Pylori к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции / М.В. Неумоина, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, Т.А. Трошина, Т.В. Шмакова, Т.Л. Денисенко // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19*

UDC 616-08-035

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng



## RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO ANTIBACTERIAL MEDICATIONS AS A RISK FACTOR OF INFECTION DEVELOPMENT

**M.V. Neumoina, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina, I.V. Shutova, T.A. Troshina, T.V. Shmakova, T.L. Denisenko**

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

*The authors have analyzed research works, both by domestic and foreign researchers that dwell on frequency of H.pylori being resistant to antibacterial medications, the reasons for its occurrence, methods applied to determine it and ways to overcome it. Over the last 15 years there has been a growth in frequency of detecting H.pylori that was resistant to basic antibiotics used to eradicate the pathogen. The authors have established geographical diversity in resistance related to antibiotics intake by population. Bacteriological technique is the most valid for determining H.pylori sensitivity; however, it*

© Neumoina M.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Troshina T.A., Shmakova T.V., Denisenko T.L., 2020  
**Margarita V. Neumoina** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-36-70; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0153-3573).

**Kseniya M. Perfilova** – Candidate of Medical Sciences, Deputy to the Chief Physician of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: kperfilova@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-74-66; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6395-9014).

**Natal'ya V. Neumoina** – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-83-36; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1394-3484).

**Irina V. Shutova** – Candidate of Medical Sciences, Head of the department at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-74-66; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7073-9113).

**Tat'yana A. Troshina** – Head of the department at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-01-68; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3724-4258).

**Tat'yana V. Shmakova** – Candidate of Medical Sciences, Physician dealing with clinical laboratory diagnostics at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-36-70; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6689-1411).

**Tat'yana L. Denisenko** – Bacteriologist at the Clinic for Infectious Diseases Treatment (e-mail: tak1510@yandex.ru; tel.: +7 (831) 433-36-70; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7928-7141).



is rather difficult to apply it due to complicated procedures for the microorganism cultivation. Therefore, molecular-genetic techniques are widely used. *H.pylori* resistance to Clarithromycin has great practical significance as this antibiotic is able not only to produce antibacterial effects but also to destroy biofilms. *Helicobacter* that was resistant to Clarithromycin was the least frequently detected in northern European countries (1–3 %); it was the most frequently detected in Southern Europe, Asia, and South America (30–40 %). Research performed in several Russian regions revealed significant variations in frequency of detecting *H.pylori* resistant to Clarithromycin (5–40 %) and a growth in dynamics of this detection (from 5 to 15 %). Frequency of detecting *helicobacter* resistance to another widely used medication, Metronidazole, is also different in different geographic regions; it amounts to 17 % in Europe, 24 % in Russia, and 92 % in Africa. *H.pylori* still has low resistance to Amoxicillin and another reserve medication, Rifabutin.

The article also dwells on probable ways to overcome non-sensitivity of the pathogen to antibiotics and the necessity to develop procedures for treating *H.pylori* infection based on the results of examining the pathogen sensitivity with standardized techniques performed in different regions. Efficient *H.pylori* eradication reduces inflammation in the gastric mucosa, prevents ulcer formation and atrophy and reduces risks of stomach cancer.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, resistance to antibiotics, Clarithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, Levofloxacin, Tetracycline.

## References

1. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiya *Helicobacter pylori* [*Helicobacter pylori* infection]. Moscow, GEOTAR-media Publ., 2016, 256 p. (in Russian).
2. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.-K., Liao W.-C., Wu M.-S., Graham D.Y. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, no. 5, pp. 113–1124. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
3. Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* treatment for gastric cancer prevention. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 22, no. 378 (12), pp. 1154–1156. DOI: 10.1056/NEJMe1800147
4. Amieva M., Peek R.M. Pathobiology of *Helicobacter pylori* – Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, no. 1, pp. 64–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
5. Sugano K., Tack J., Kuipers J.E., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 9, pp. 1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Review of world trends. *Terapevticheskii arkhiv*, 2014, no. 3, pp. 94–99 (in Russian).
7. Malfertheiner P., Venerito M., Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 605–615. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8
8. Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotikorezistentnost' *H. pylori*: rezul'taty mikrobiologicheskogo regional'nogo issledovaniya [*H.pylori* resistance to antibiotics: results of regional microbiological research]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2011, vol. 21, no. 2, pp. 37–42 (in Russian).
9. Isaeva G.Sh. Antimicrobial Resistance of *H. pylori* and Susceptibility Determination Methods. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2010, vol. 12, no. 1, pp. 57–66 (in Russian).
10. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Meditinskii sovet*, 2015, no. 13, pp. 26–28 (in Russian).
11. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M., Andersen L.P., Goossens H., Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 34–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 5, pp. 646–664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 1, pp. 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Sablin O.A., Mikhailov N.V., Yurin M.V., Il'chishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mikhailova I.A., Svarval' A.V., Zhibrun A.B. *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics in St Petersburg. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 18–23 (in Russian).
15. Akhmetova D.G., Baltabekova A.Zh., Shustov A.V. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: review of epidemiological trends and problems of treatment. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 13–18 (in Russian).
16. Chey W.D., Lontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, no. 2, pp. 212–239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
17. Nazarov V.E. Prichiny bezuspeshnosti eradikatsionnoi terapii, ne svyazannye s antibiotikorezistentnost'yu *Helicobacter pylori*, i puti ikh preodoleniya [Reasons for unsuccessful eradication therapy that are not related to *Helicobacter pylori* being resistant to antibiotics and ways to overcome them]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*, 2018, no. 3, pp. 4–12 (in Russian).
18. Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V. Optimizatsiya lecheniya zabolevaniy, assotsirovannykh s infektsiei *H. pylori*, s uchetom sovremennykh rekomendatsii [How to optimize treatment of diseases associated with *H.pylori* infection taking into

account up-to-date recommendations]. *Aktual'nye voprosy ozdorovleniya detei i podrostkov s pomoshch'yu stacionarnykh chayushchikh tekhnologii: sbornik statei*, Sankt-Peterburg, 2016, pp. 37–48 (in Russian).

19. Simanenkova V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.V., Svarval' A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antimikrobnym preparatam po rezul'tatam bakteriologicheskogo testirovaniya [Helicobacter pylori resistance to antimicrobial medications as per results of bacteriological testing]. *Lechashchii vrach*, 2015, no. 4, pp. 91–95 (in Russian).

20. The European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing. *Eucast*. Available at: <http://www.eucast.org> (07.02.2020).

21. Tsimmerman Ya.S. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and prospects for *Helicobacter pylori* eradication. *Nereshennye i spornye problem sovremennoi gastroenterologii*. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2013, pp. 147–166 (in Russian).

22. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: present and future. *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Therapy*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 68–73. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.68

23. De Francesco V., Zullo A., Hassan C., Giorgio F., Rosania R., Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal. *World. J. Gastrointest. Pathophysiol*, 2011, vol. 2, no. 3, pp. 35–41. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35

24. Megraud F. *H.pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 9, pp. 1374–1384. DOI: 10.1136/gut.2003.022111

25. Garrido L., Toledo H. Novel genotypes in *Helicobacter pylori* involving domain V of the 23S rRNA gene. *Helicobacter*, 2007, no. 5, pp. 505–509. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00506.x

26. Sablin O.A., Il'chishina T.A. Problema rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu [An issue related to *Helicobacter pylori* being resistant to Clarithromycin]. *Gastroenterologiya*, 2009, no. 2, pp. 4–8 (in Russian).

27. Kucheryavii Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskii sovet*, 2013, no. 10, pp. 11–15 (in Russian).

28. Megraud F., Ducournau A., Benejat E., Sifre E. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, pp. 110–114.

29. Gatta C., Scarpignato C., Fiorini G., Belsey J., Saracino I.M., Ricci C., Vaira D. Impact of Primary Antibiotic Resistance on the Effectiveness of Sequential Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection. Lessons From a 5-year Study on a Large Number of Strains. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, vol. 47, no. 9, pp. 1261–1269. DOI: 10.1111/apt.14597

30. Parra-Sepulveda C., Merino J.S., Saez-Carrillo K., Gonzalez C., Garcia-Cancino A. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobio region (Chile) in a decade. *Arq. Gastroenterol*, 2019, vol. 56, no. 4, pp. 361–366. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-72

31. Toracchio S., Aceto G., Mariani-Costantini R., Battista P., Marzio L. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2004, vol. 9, no. 5, pp. 396–399. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00267.x

32. Kim J.M., Kim J.S., Kim N., Kim Y.-J., Kim I.Y., Chee Y.J., Lee C.-H., Jung H.C. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *J. Microbiol. Biotechnol*, 2008, vol. 18, no. 9, pp. 1584–1589.

33. Janssen M., Hendrikse L., De Boer S., Bosboom R., De Boer W.A., Laheij R.J., Jansen J.B. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *Neth. J. Med*, 2006, vol. 64, no. 6, pp. 191–195.

34. Koivisto T., Rautelin T., Voutilainen M., Niemelä S.E., Heikkinen M., Sipponen P.I., Färkkilä M.A. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 2005, vol. 19, no. 9, pp. 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01930.x

35. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y. [et al.]. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017, vol. 153, no. 2, pp. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022

36. Mabe K., Kikuchi S., Okuda M., Takamasa M., Kato M., Asaka M. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, pp. 78–92. DOI: 10.1111/hel.12329

37. Karimov M.M., Sobirova G.N., Saatov Z.Z., Islamova Sh.Z., Rustamova S.T. Prevalence and Molecular-Genetic Characteristics of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2019, vol. 15, no. 28, pp. 48–51 (in Russian).

38. Megraud F. European survey of *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics – Evolution over the last 20 years. *United European Gastroenterology*. Available at: <http://www.ueg.eu> (23.10.2019).

39. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 2010, vol. 59, no. 8, pp. 1143–1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757

40. Venneman K., Huybrechts L., Gunter M.J., Vandendaele L., Herrero R., Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 3, pp. e12483. DOI: 10.1111/hel.12483

41. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P. [et al.]. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 55–70 (in Russian).

42. Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikhcheva O.M., Dubtsova E.A., Vorob'eva N.N., Zelenikin S.A. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow. Propolis as a means of enhancing the eradication effectiveness. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 10–14 (in Russian).

43. Baryshnikova N.V., Denisova E.V., Kornienko E.A. Epidemiologicheskoe issledovanie rezistentnosti *Helicobacter pylori* k klaritromitsinu u zhitel'ei Sankt-Peterburga s yazvennoi bolezniyu [Epidemiologic research on *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin among Saint Petersburg population with stomach ulcer]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2009, no. 5, pp. 73–76 (in Russian).

44. Dekhnich N., Ivanchik N., Kozlov R., Alimov A., Steshits A., Kirsov P., Pandav K. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. e12545. DOI: 10.1111/hel.12545
45. Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Neumoina M.V., Butina T.Yu., Troshina T.A., Larionova T.V., Efimova E.I. Dinamika pervichnoi i vtorichnoi rezistentnosti *H. pylori* k makrolidam v Nizhnem Novgorode [Dynamics of the primary and secondary *H. pylori* resistance to macrolides in Nizhniy Novgorod]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2016, vol. 26, no. 5, pp. 26 (in Russian).
46. Abdulkhakov R.A., Abuzarova E.R., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., Saifutdinov I.M., Chernov V.M. Resistance *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Kazan. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2012, no. 8, pp. 24–29 (in Russian).
47. Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. Resistance to *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Novosibirsk. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2012, vol. 22, no. 5, pp. 36 (in Russian).
48. Jaka H., Rhee J.A., Östlundh L., Smart L., Peck R., Mueller A., Kasang C., Mshana S.E. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 193–199. DOI: 10.1186/s12879-018-3099-4
49. Mahachai V., Vilaichone R., Pittayanon R., Rojborwonwitaya J., Leelakusolvong S., Maneerattanaporn M., Chotivittayatarakorn P., Treeprasertsuk S. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report. Focus on clinical aspects of *H. pylori* infection in Asia and recommendations for clinical management. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 37–56. DOI: org/10.1111/jgh.13911
50. Siavoshi F., Saniee P., Malekzadeh R. Effective antimicrobial activity of rifabutin against multidrug – resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2018, vol. 23, no. 6, pp. e12531. DOI:10.1111/hel.12531

*Neumoina M.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Troshina T.A., Shmakova T.V., Denisenko T.L. Resistance of helicobacter pylori to antibacterial medications as a risk factor of infection development. Health Risk Analysis, 2020, no. 2, pp. 175–184. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng*

Получена: 05.05.2020

Принята: 09.06.2020

Опубликована: 30.06.2020



## РИСКИ ЗДОРОВЬЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГРУППЫ ВРАЧЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ОБЗОР)

**И.Л. Кром, М.В. Еругина, М.Г. Еремина, Е.П. Ковалев,  
Е.М. Долгова, Г.Н. Бочкарёва, Е.А. Григорьева**

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Россия, 410012,  
г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

*Здоровье врачей рассматривается как атрибут эффективности систем здравоохранения. С целью составления обзора факторов риска здоровью профессиональной группы врачей в современных системах здравоохранения авторами проведен анализ публикаций из отечественных и работы зарубежных баз данных. Многочисленные исследования свидетельствуют, что здоровье и эффективность врачей тесно связаны с особенностями условий их работы. В литературе представлены убедительные доказательства влияния неблагоприятных профессиональных условий на здоровье врачей, инициирующих профессиональные заболевания, профессиональный стресс и выгорание. Особое внимание в исследованиях по профессиональному выгоранию связано с его распространенностью, влиянием на индивидуальное здоровье и профессиональную эффективность врачей.*

*Авторы обзора отмечают, что исследовательский интерес к профессиональному стрессу связан с его негативным влиянием на здоровье, профессиональную эффективность врачей и клиническую безопасность. В исследованиях обсуждается клинический контекст профессионального стресса, включающего высокие требования к работе и вредные условия, способствующие выгоранию и угрозе безопасности пациента. По мнению исследователей, специфику развития синдромов профессионального стресса определяют содержание и особенности условий реализации профессиональной деятельности у врачей разных специализаций. Показатели распространенности выгорания врачей ассоциированы с дисфункциональными практиками в национальных системах здравоохранения, условиями оказания медицинской помощи, медицинской специальностью, возрастными, гендерными характеристиками и стадией карьеры.*

*Отмечается, что в современных российских исследованиях здоровье врачей обсуждается не только в контексте неблагоприятных условий профессиональной деятельности. Кризис и дисфункциональные практики института здравоохранения в современной России детерминировали статусную инфляцию и маргинализацию профессиональной группы врачей, влияющие на здоровье на индивидуальном уровне непосредственно через финансовые и относительные депривации – стрессы социального сравнения, и формирующие, по мнению авторов статьи, новый уровень профессионального стресса.*

**Ключевые слова:** риски здоровью врачей, факторы риска, эффективность врачей, профессиональный стресс, неблагоприятные профессиональные условия, выгорание, статусная инфляция, финансовые депривации.

© Кром И.Л., Еругина М.В., Еремина М.Г., Ковалев Е.П., Долгова Е.М., Бочкарёва Г.Н., Григорьева Е.А., 2020

**Кром Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: irina.crom@yandex.ru; тел.: 8 (917) 209-48-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-5163>).

**Еругина Марина Васильевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: lab48@yandex.ru; тел.: 8 (902) 040-35-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4253-5313>).

**Еремина Мария Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: 913693@mail.ru; тел.: 8 (927) 223-10-53; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-1352>).

**Ковалев Евгений Петрович** – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: kovalevevgeni2005@yandex.ru; тел.: 8 (937) 225-25-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7725-3036>).

**Долгова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: emdolgova@list.ru; тел.: 8 (905) 382-53-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0135-1254>).

**Бочкарева Галина Николаевна** – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: bofrida@rambler.ru; тел.: 8 (927) 108-10-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-7182>).

**Григорьева Екатерина Андреевна** – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) (e-mail: vrach-katerina@mail.ru; тел.: 8 (937) 972-75-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8623-729X>).

Здоровье врачей рассматривается как неотъемлемая характеристика профессионализма и показатель эффективности любой из систем здравоохранения [1, 2].

С целью составления обзора факторов риска здоровью профессиональной группы врачей в системах здравоохранения на основании изучения литературы был проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных наукометрических, реферативных и полнотекстовых баз данных.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что здоровье и эффективность деятельности врачей тесно связаны с особенностями условий их работы. В литературе представлены убедительные доказательства влияния неблагоприятных профессиональных условий на здоровье врачей [3, 4].

Длительные периоды высокой рабочей нагрузки, дефицит времени, чрезмерные когнитивные нагрузки и психическое напряжение формируют профессиональный стресс, вызывающий ухудшение индивидуального здоровья [5–7]. По данным P. Msaouel et al. [8], A.A. Loerbroks et al. [9], среди специалистов здравоохранения распространенность профессионального стресса составляет от 20 до 80 %. Распространенность 57 % отмечена среди врачей Германии и Японии [9, 10] и 81 % – для смешанной выборки медицинских кадров [11]. Отсутствие достоверных заключений о распространении профессионального стресса в национальных системах здравоохранения объясняются межнациональными различиями систем здравоохранения и различными профессиональными профилями респондентов. Также имеются методологические различия, которые исключают возможность сопоставления результатов национальных исследований [11].

Исследовательский интерес к профессиональному стрессу связан с его негативным влиянием на здоровье, профессиональную эффективность врачей и клиническую безопасность [12, 13]. В исследованиях обсуждается клинический контекст профессионального стресса, включающего высокие требования к работе и вредные условия, способствующие выгоранию и угрозе безопасности пациента. По мнению исследователей, специфику развития синдромов профессионального стресса определяют содержание и особенности условий реализации профессиональной деятельности у врачей разных специализаций [14]. В работе J. Siegrist et al. [15] профессиональный стресс рассматривается как дисбаланс высоких усилий (большого напряжения) и низких вознаграждений (например, заработной платы, перспектив карьеры, уважения и клинической безопасности) и отмечаются его потенциально негативные последствия.

В течение десятилетий расширялся и трансформировался контент исследований профессионального стресса от описания отдельных случаев к определению его как «экзистенциального и общепрофессионального феноменов у представителей “хелперских” профессий» [16].

Научные исследования детализируют негативные последствия профессионального стресса. Профессиональный стресс может быть представлен в виде синдрома профессионального выгорания, а также «в разнообразных маскированных, либо соматических формах» [17]. На выгорание указывают чувство подавляющего истощения, деперсонализации или цинизма по отношению к пациентам, коллегам и работе, а также чувство профессиональной неэффективности [18]. Исследование W. Wurm et al. [19] демонстрирует совпадение выгорания и глубокой депрессии с точки зрения симптомов и дефицита трехмерной концепции выгорания. По мнению R.T. Lee et al. [12], особое внимание, которое уделено в исследованиях выгоранию, связано с его распространенностью и влиянием на индивидуальное здоровье и профессиональную эффективность врачей.

Среди причин выгорания – личностные характеристики врачей, высокий уровень профессионального стресса и особенности менеджмента медицинской организации, однако психосоциальный профессиональный стресс был идентифицирован как преобладающий предиктор психического напряжения у врачей [12, 15, 20, 21].

Показатели распространенности выгорания врачей ассоциированы с дисфункциональными практиками в национальных системах здравоохранения, условиями оказания медицинской помощи, медицинской специальностью, возрастными, гендерными характеристиками и стадией карьеры [17, 22–29].

В исследованиях оценки выгорания ранжируются в зависимости от измерения (истощение, деперсонализация или профессиональная неэффективность) и степени выгорания. Учитывая, что распространение выгорания увеличивается и достигает «эпидемического уровня», выгорание может иметь разрушительные последствия для врачей, их коллег, пациентов и системы здравоохранения [30–32].

В современных российских исследованиях здоровье врачей обсуждается не только в контексте профессиональных рисков, релевантных неблагоприятным условиям профессиональной деятельности, инициирующих профессиональные заболевания врачей, профессиональный стресс и выгорание. Риски здоровью врачей в современной России формируют изменения профессиональной деятельности, институционально детерминированные особенности реализации профессии врача в последние десятилетия на фоне социально-экономических преобразований, затронувших в том числе систему здравоохранения [33].

Специфика здравоохранения состоит в том, что любые социальные трансформации инициируют изменения в системе здравоохранения, формирующие новый уровень стресса профессиональных групп [34]. Многочисленные российские исследования фиксируют влияние проводимых институциональных преобразований на содержание и специфику профессиональной деятельности врачей.

Профессия, выступая атрибутом института здравоохранения, является «ключевым показателем статусной позиции» [22]. Известны исследования, доказывающие, что профессия врача традиционно занимает верхние ранговые позиции в иерархии профессий [35, 36].

В последние десятилетия в России происходит усложнение профессиональной деятельности врачей, определяемое «многообразием ее функций, интенсификацией профессиональной нагрузки»<sup>1</sup>. Повышаются социальные требования к врачам, все более жесткой становится регламентация деятельности врачей и все возрастающая ответственность [37].

Современный период институционализации здравоохранения в России характеризуется как кризисный [38]. А.В. Решетников [22] рассматривает кризис института здравоохранения в России в 90-е гг. XX в. и 10-е гг. XXI в. как инверсионное развитие института и характеризует современный институт здравоохранения как «парадоксальный», одним из противоречий (антиномий) которого является декларируемость важности медицинской профессии и фактическое падение престижа медицинских специальностей. Следствием социально детерминированных трансформаций института здравоохранения, по определению А.В. Решетникова, является изменение статусно-ролевой системы современного института здравоохранения в России, нарушение стабильности социально-профессиональных групп. Динамику профессиональных групп здравоохранения И.П. Попова [39] характеризует изменениями «социально-профессионального статуса и тенденций социальной мобильности».

Р.Г. Громова [40] отмечает, что специфической чертой социальной мобильности в постсоветской России первой половины 90-х гг. является преобладание нисходящей социальной мобильности, которая обусловлена понижением статуса отдельных социальных групп. Группы нисходящей социальной мобильности, «находящиеся на периферии социального развития, в наибольшей степени подвержены маргинализационным процессам» [41]. Кризис и дисфункциональные практики института здравоохранения в современной России детерминировали статусную инфляцию и маргинализацию профессиональной группы врачей [42].

Социально-экономический статус рассматривается как облигатный предиктор здоровья [43]. Фе-

номен, описывающий зависимость здоровья от социально-экономического статуса, получил название классового градиента [44]. Результаты исследований свидетельствуют об устойчивой корреляции между социально-экономическим статусом и состоянием здоровья [45, 46]. Низкий социально-экономический статус воздействует на здоровье на индивидуальном уровне непосредственно через финансовые депривации и относительные депривации – стрессы социального сравнения [47]. Кроме того, статусные различия в состоянии здоровья объясняются неравным доступом к значимым для здоровья ресурсам [48].

Н.Н. Седова [49], определяя «особый социальный статус врача», отмечает, что российские врачи «не удовлетворены статусными изменениями в профессиональной группе. Неудовольствие вызывает как уровень заработной платы, так и условия профессиональной деятельности». А.В. Решетников, рассматривая уровень оплаты труда в качестве одного из критериев социального статуса врача, указывает на несоответствие увеличения нагрузки на врача темпу роста заработной платы [22, 50].

В условиях современной России врачи оказались наименее социально защищенной профессиональной группой. В исследовании И.Л. Кром и соавт. [51] большинство врачей региона оценивают свой уровень жизни как низкий, финансовые депривации отсутствуют лишь у 1,4 % респондентов.

Отечественный и мировой опыт свидетельствует, что одними из основных в здравоохранении являются риски, связанные с кадровым потенциалом. Здоровьем врачебных кадров – предиктора повышения доступности и качества медицинской помощи населению – обуславливается успешность (или неуспешность) преодоления кризиса системы здравоохранения России. В связи с этими обстоятельствами исследование проблем и закономерностей развития кадрового потенциала системы здравоохранения, разработка механизмов, направленных на сохранение кадрового ресурса системы, представляется крайне актуальной научно-исследовательской задачей.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### Список литературы

1. A behavioral and systems view of professionalism / C.S. Lesser, C.R. Lucey, B. Egner, C.H. Braddock, S.L. Linas, W. Levinson // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 24. – P. 2732–2737. DOI: 10.1001/jama.2010.1864
2. Lemaire J.B., Wallace J.E. Burnout among doctors // BMJ. – 2017. – Vol. 14, № 358. – P. j3360. DOI: 10.1136/bmj.j3360
3. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю., Иванов А.С. Влияние условий труда на здоровье медицинских работников стоматологического профиля (обзор литературы) // Главный врач Юга России. – 2019. – Т. 67, № 3. – С. 4–8.

<sup>1</sup> Оканина О.С. Трансформация профессиональной деятельности врачей в условиях перехода российского общества к рынку (на материалах республики Бурятия): дис. ... канд. соц. наук. – Улан-Удэ, 2009. – 26 с.

4. Красовский В.О., Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Профессиональные риски здоровья персонала службы скорой медицинской помощи // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 52–57.
5. The effects of improving hospital physicians working conditions on patient care: a prospective, controlled intervention study / M. Weigl, S. Hornung, P. Angerer, J. Siegrist, J. Glaser // *BMC Health Serv. Res.* – 2013. – № 13. – P. 1. DOI: 10.1186/1472-6963-13-401
6. The incremental effect of psychosocial workplace factors on the development of neck and shoulder disorders: a systematic review of longitudinal studies / S. Kraatz, J. Lang, T. Kraus, E. Münster, E. Ochsmann // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. – 2013. – № 86. – P. 375–395. DOI: 10.1007/s00420-0-013-0848-y
7. Do challenge stress and hindrance stress affect quality of health care? empirical evidence from China / T. Ma, T. Yang, Y. Guo, Y. Wang, J. Deng // *International journal of environmental research and public health*. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 1628. DOI: 10.3390/ijerph15081628
8. The effort reward imbalance questionnaire in Greek: translation, validation and psychometric properties in health professionals / P. Msaouel, N.C. Keramaris, A.P. Apostolopoulos, N. Syrmos, T. Kappos, A. Tasoulis, E.-S. Tripodaki, E. Kagiampaki [et al.] // *J. Occup. Health*. – 2012. – № 54. – P. 119–130. DOI: 10.1539/joh.11-0197-OA
9. Effort–reward imbalance and perceived quality of patient care: a cross-sectional study among physicians in Germany / A. Loerbroks, M. Weigl, J. Li, P. Angerer // *BMC Public. Health*. – 2016. – Vol. 18, № 16. – P. 342. DOI: 10.1186/s12889-016-3016-y
10. Tsutsumi A., Kawanami S., Horie S. Effort–reward imbalance and depression among private practice physicians // *Int Arch. Occup. Environ. Health*. – 2012. – № 85. – P. 153–161. DOI: 10.1007/s00420-0-011-0656-1
11. Associations of psychosocial working conditions with health outcomes, quality of care and intentions to leave the profession: results from a cross-sectional study among physician assistants in Germany / P. Vu-Eickmann, J. Li, A. Mueller, P. Angerer, A. Loerbroks // *International archives of occupational and environmental health*. – 2018. – Vol. 91, № 5. – P. 643–654. DOI: 10.1007/s00420-018-1309-4
12. Correlates of physician burnout across regions and specialties: a meta-analysis / R.T. Lee, B. Seo, S. Hladkyj, B.L. Lovell, L. Schwartzmann // *Hum. Resour. Health*. – 2013. – № 11. – P. 48. DOI: 10.1186/1478-4491-11-48
13. Лепасев Ю.В. Профессиональный стресс и синдром эмоционального выгорания (обзор литературы) // *Вестник Медицинского стоматологического института*. – 2018. – Т. 45, № 2. – С. 31–36.
14. Несын В.В., Несына С.В. Эмоциональное выгорание врачей // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 19–23.
15. Work stress of primary care physicians in the US, UK and German health care systems / J. Siegrist, R. Shackelton, C. Link, L. Marceau, O. Vondem Knesebeck, J. Mc Kinlay // *Soc. Sci. Med.* – 2010. – Vol. 71, № 2. – P. 298–304. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.03.043
16. Неруш Т.Г. Основные этапы изучения феномена выгорания // *Известия Саратовского университета. Серия: Философия. Психология. Педагогика*. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 454–459.
17. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis / C.P. West, L.N. Dyrbye, P.J. Erwin, T.D. Shanafelt // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10057. – P. 2272–2281. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
18. Maslach C., Leiter M.P. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 103–111. DOI: 10.1002/wps.20311
19. Depression-burnout overlap in physicians / W. Wurm, K. Vogel, A. Holl, C. Ebner, D. Bayer, S. Mörtl, I.-S. Szilagyi, E. Hotter [et al.] // *Plos One*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0149913. DOI: 10.1371/journal.pone.0149913
20. Worklife and wellness in academic general internal medicine: results from a national survey / M. Linzer, S. Poplau, S. Babbott, T. Collins, L. Guzman-Corrales, J. Menk, M.L. Murphy, K. Ovington // *J. Gen. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 31, № 9. – P. 1004–1010. DOI: 10.1007/s11606-016-3720-4
21. Профессиональное выгорание врачей: значение интенсивности и качества работы / Г.А. Сорокин, В.Л. Суслов, Е.В. Яковлев, Н.М. Фролова // *Гигиена и санитария*. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1221–1225.
22. Решетников А.В. Социальный институт медицины (часть 2) // *Социология медицины*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 68–79. DOI: 10.18821/1728-2810-2018-17-2-68-79
23. Kumar S. Burnout and doctors: prevalence, prevention and intervention // *Healthcare (Basel)*. – 2016. – Vol. 43, № 4 (3). – P. 37. DOI: 10.3390/healthcare4030037
24. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? / О.С. Кобякова, И.А. Деев, Е.С. Куликов, И.Д. Пименов, К.В. Хомяков // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2016. – Т. 47, № 1. – С. 5.
25. Профессиональное выгорание у врачей анестезиологов-реаниматологов / Е.С. Нетёсин, В.И. Горбачёв, А.Г. Нелюбин, О.Э. Миткинов // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 1 (113). – С. 74–78.
26. Синдром эмоционального выгорания как барьер профессиональной самореализации врачей-хирургов / С.Н. Стяжкина, М.А. Демина, Т.Е. Чернышева, О.А. Белоусова, А.П. Шестакова, А.П. Широбокова // *Таврический научный обозреватель*. – 2017. – Т. 21, № 4–1. – С. 100–101.
27. Empathy and burnout of emergency professionals of a health region: across-sectional study / O. Yuguero, C. Forné, M. Esquerda, J. Pifarré, M.J. Abadías, J. Viñas // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 37. – P. e8030. DOI: 10.1097/MD.00000000000008030
28. Васильева И.В., Григорьев П.Е. Особенности эмоционального выгорания врачей в зависимости от стажа работы // *Таврический журнал психиатрии*. – 2017. – Т. 21, № 1 (78). – С. 21–27.
29. Correlates of physician burnout across regions and specialties: a meta-analysis / R.T. Lee, B. Seo, S. Hladkyj, B.L. Lovell, L. Schwartzmann // *Human Resources for Health*. – 2013. – № 11. – P. 48. DOI: 10.1186/1478-4491-11-48

30. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review / L.S. Rotenstein, T. Matthew, M.A. Marco, R.S. Rosales, C. Guille, S. Sen, D.A. Mata // JAMA. – 2018. – Vol. 320, № 11. – P. 1131–1150. DOI: 10.1001/jama.2018.12777
31. Controlled interventions to reduce burnout in physicians: a systematic review and meta-analysis / M. Panagioti, E. Panagopoulou, P. Bower, G. Lewith, E. Kontopantelis, C. Chew-Graham, S. Dawson, H. Van Marwijk [et al.] // JAMA. Intern Med. – 2017. – Vol. 177, № 2. – P. 195–205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7674
32. Dyrbye L., Shanafelt T. A narrative review on burnout experienced by medical students and residents // Med. Educ. – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 132–149. DOI: 10.1111/medu.12927
33. Семина Т.В. Социальный конфликт «врач – пациент» в современном российском обществе: объективные причины и субъективные факторы // Вестник Московского университета. Серия 18: Социология и политология. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 84–106.
34. Ивченкова М.С. Модернизация здравоохранения в России и регионе: социологический срез // Известия Саратовского университета. Серия: Социология. Политология. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 41–43.
35. Freeland R.E., Hoey J. The Structure of deference: modeling occupational status using affect control theory // American Sociological Review. – 2018. – Vol. 83, № 2. – P. 243–277. DOI: 10.1177/0003122418761857
36. Kleinjans K.J., Krasse, K.F., Dukes A. Occupational prestige and the gender wage gap // Kyklos. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 565–593. DOI: 10.1111/kykl.12149
37. Решетников А.В. Современные подходы к оценке взаимоотношений между пациентом и врачом, медицинской организацией, страховой медицинской организацией // Социальная роль врача в Российском обществе: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Н. Новгород, 2018. – С. 1–3.
38. Щепин О.П., Коротких Р.В. Перспективы развития здравоохранения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 3–6.
39. Попова И.П. Новые маргинальные группы в российском обществе (теоретические аспекты исследования) // Социологические исследования. – 1999. – № 7. – С. 62–71.
40. Громова Р.Г. Социальная мобильность в России: 1985–1993 годы // Социологический журнал. – 1998. – № 1–2. – С. 15–38.
41. Разинский Г.В., Слюсарянский М.А. Группы нисходящей социальной мобильности и рынок: особенности интеграции // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Социально-экономические науки. – 2011. – № 10. – С. 11–30.
42. Маргинализация профессиональных групп института здравоохранения: социальный подход / И.Л. Кром, М.В. Еругина, Е.П. Ковалев, М.Г. Еремина, М.В. Власова, Е.М. Долгова, Г.Н. Бочкарёва // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 854–856.
43. Zang E., Bardo A.R. Objective and subjective socioeconomic status, their discrepancy, and health: evidence from East Asia // Social indicators research. – 2019. – Vol. 143, № 2. – P. 765–794. DOI: 10.1007/s11205-018-1991-3
44. Недоспасова О.П., Шибалков И.П. Социально-экономический статус человека как один из факторов формирования его здоровья // Азимут научных исследований: экономика и управление. – 2017. – Т. 6, № 1 (18). – С. 140–144.
45. Пастухова Е.Я. Материальное благосостояние как фактор влияния на здоровье населения российских регионов // Общество: политика, экономика, право. – 2017. – № 8. – С. 38–41.
46. Wang J., Geng L. Effects of socioeconomic status on physical and psychological health: lifestyle as a mediator // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 281. DOI: 10.3390/ijerph16020281
47. Пастухова Е.Я., Морозова Е.А. Бедность как фактор риска для здоровья населения в регионах // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 253–257.
48. Русинова Н.Л., Сафронов В.В. Проблема социальных неравенств в здоровье: сравнительное исследование России в европейском контексте // Вестник Института социологии. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 139–161.
49. Седова Н.Н., Варгина С.А. Социальные риски распространения «медицинского империализма» в постсоветской России // Известия ВолгГТУ. – 2010. – Т. 7, № 7. – С. 38–42.
50. Решетников А.В. Социология медицины. – М., 2010. – 864 с.
51. Качество жизни врачей в контексте финансовых деприваций / И.Л. Кром, М.В. Еругина, Е.П. Ковалев, М.Г. Еремина, Г.Н. Бочкарёва // Социология медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 80–82. DOI: 10.18821/1728-2810-2018-17-2-80-82

*Риски здоровью профессиональной группы врачей в современных системах здравоохранения (обзор) / И.Л. Кром, М.В. Еругина, М.Г. Еремина, Е.П. Ковалев, Е.М. Долгова, Г.Н. Бочкарёва, Е.А. Григорьева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 185–192. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.20*



## OCCUPATIONAL HEALTH RISKS FOR DOCTORS IN CONTEMPORARY PUBLIC HEALTHCARE SYSTEMS (REVIEW)

**I.L. Krom, M.V. Erugina, M.G. Eremina, E.P. Kovalev,  
E.M. Dolgova, G.N. Bochkareva, E.A. Grigor'eva**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya Str., Saratov, 410012, Russian Federation

*Doctors' health is seen as a sign that a public healthcare system is efficient. Authors of the present work aimed to review occupational health risks for doctors in contemporary public healthcare systems; to do that, they analyzed publications taken from both domestic and foreign databases. Multiple research works indicate that doctors' health and their efficiency are closely connected with peculiarities of their working conditions. Literature contains convincing evidence that unfavorable working conditions exert their influence on doctors' health; induce occupational diseases, occupational stress and burnout. Specific attention paid to occupational burnout is due to its high prevalence as well as impacts exerted by it on individual health and occupational efficiency of doctors.*

*The authors note that researchers' interest to occupational stress occurs due to its negative effects on doctors' health and occupational efficiency and clinical safety as well. Some research works dwell on clinical context of occupational stress that includes strict requirements to work and adverse conditions that stimulate burnout and can result in a threat to a patient's safety. In researchers' opinion, specific development of occupational stress syndromes is predetermined by essence and peculiarities of occupational activities performed by doctors with different specialties. Prevalence of occupational burnout among doctors is associated with dysfunctional practices adopted in national public healthcare systems, conditions for medical aid provision, medical specialty, age and gender characteristics, and a stage in career development.*

*It is noted here that doctors' health is discussed in modern Russian research works not only within the context of unfavorable working conditions. An overall crisis and dysfunctional practices adopted in contemporary Russian public healthcare system have determined status inflation and marginalization of doctors' occupational group; it influences their individual health directly via financial deprivation and relative deprivation such as stress related to social comparison. In the authors' opinion, this stress ultimately results in occupational one.*

**Key words:** health risks for doctors, risk factors, doctors' efficiency, occupational stress, unfavorable working conditions, burnout, status inflation, financial deprivation

### References

1. Lesser C.S., Lucey C.R., Egner B., Braddock C.H., Linas S.L., Levinson W. A behavioral and systems view of professionalism. *JAMA*, 2010, vol. 304, no. 24, pp. 2732–2737. DOI: 10.1001/jama.2010.1864
2. Lemaire J.B., Wallace J.E. Burnout among doctors. *BMJ*, 2017, vol. 14, no. 358, pp. j3360. DOI: 10.1136/bmj.j3360
3. Leont'eva E.Yu., Bykovskaya T.Yu., Ivanov A.S. Current state of working and health conditions of health workers of dental specialty. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*, 2019, vol. 67, no. 3, pp. 4–8 (in Russian).

© Krom I.L., Erugina M.V., Eremina M.G., Kovalev E.P., Dolgova E.M., Bochkareva G.N., Grigor'eva E.A., 2020

**Irina L. Krom** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department for Public Health and Healthcare (including courses in science of law and history of medicine) (e-mail: irina.crom@yandex.ru; tel.: +7 (917) 209-48-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-5163>).

**Marina V. Erugina** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Public Health and Healthcare (including courses in science of law and history of medicine) (e-mail: lab48@yandex.ru; tel.: +7 (902) 040-35-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4253-5313>).

**Mariya G. Eremina** – Candidate of Medical Sciences, a candidate for doctor degree at the Department for Public Health and Healthcare (including courses in science of law and history of medicine) (e-mail: 913693@mail.ru; tel.: +7 (927) 223-10-53; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9752-1352>).

**Evgenii P. Kovalev** – post-graduate student at the Department for Public Health and Healthcare (including courses in science of law and history of medicine) (e-mail: kovalevevgeni2005@yandex.ru; tel.: +7 (937) 225-25-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7725-3036>).

**Elena M. Dolgova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Candidate of Medical Sciences (e-mail: emdolgova@list.ru; tel.: +7 (905) 382-53-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0135-1254>).

**Galina N. Bochkareva** – Senior lecturer at the Candidate of Medical Sciences (e-mail: bofrida@rambler.ru; tel.: +7 (927) 108-10-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-7182>).

**Ekaterina A. Grigor'eva** – post-graduate student at the Department for Public Health and Healthcare (e-mail: vrach-katerina@mail.ru; tel.: +7 (937) 972-75-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8623-729X>).

4. Krasovskii V.O., Karamova L.M., Basharova G.R. Professional risks to health of the personnel of service of the first help. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 52–57 (in Russian).
5. Weigl M., Hornung S., Angerer P., Siegrist J., Glaser J. The effects of improving hospital physicians working conditions on patient care: a prospective, controlled intervention study. *BMC Health Serv Res*, 2013, no. 13, pp. 1. DOI: 10.1186/1472-6963-13-401
6. Kraatz S., Lang J., Kraus T., Münster E., Ochsmann E. The incremental effect of psychosocial workplace factors on the development of neck and shoulder disorders: a systematic review of longitudinal studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 2013, no. 86, pp. 375–395. DOI: 10.1007/s0042 0-013-0848-y
7. Ma T., Yang T., Guo Y., Wang Y., Deng J. Do challenge stress and hindrance stress affect quality of health care? Empirical evidence from China. *International journal of environmental research and public health*, 2018, vol. 15, no. 8, pp. 1628. DOI: 10.3390/ijerph15081628
8. Msaouel P., Keramaris N.C., Apostolopoulos A.P., Syrmos N., Kappos T., Tasoulis A., Tripodaki E.-S., Kagiampaki E. [et al.]. The effort reward imbalance questionnaire in Greek: translation, validation and psychometric properties in health professionals. *J. Occup. Health.*, 2012, no. 54, pp. 119–130. DOI: 10.1539/joh.11-0197-OA
9. Loerbroks A., Weigl M., Li J., Angerer P. Effort–reward imbalance and perceived quality of patient care: a cross-sectional study among physicians in Germany. *BMC Public Health*, 2016, vol. 18, no. 16, pp. 342. DOI: 10.1186/s12889-016-3016-y
10. Tsutsumi A., Kawanami S., Horie S. Effort–reward imbalance and depression among private practice physicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 2012, no. 85, pp. 153–161. DOI: 10.1007/s0042 0-011-0656-1
11. Vu-Eickmann P., Li J., Mueller A., Angerer P., Loerbroks A. Associations of psychosocial working conditions with health outcomes, quality of care and intentions to leave the profession: results from a cross-sectional study among physician assistants in Germany. *International archives of occupational and environmental health*, 2018, vol. 91, no. 5, pp. 643–654. DOI: 10.1007/s00420-018-1309-4
12. Lee R.T., Seo B., Hladkyj S., Lovell B.L., Schwartzmann L. Correlates of physician burnout across regions and specialties: a meta-analysis. *Hum. Resour. Health.*, 2013, no. 11, pp. 48. DOI: 10.1186/1478-4491-11-48
13. Lepaev Yu.V. Clinical Sign of Emotional Stress in Neurologists. *Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta*, 2018, vol. 45, no. 2, pp. 31–36 (in Russian).
14. Nesyn V.V., Nesyna S.V. Burnout of health professionals. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 19–23 (in Russian).
15. Siegrist J., Shackelton R., Link C., Marceau L., Vondem Knesebeck O., McKinlay J. Work stress of primary care physicians in the US, UK and German health care systems. *Soc. Sci. Med.*, 2010, vol. 71, no. 2, pp. 298–304. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.03.043
16. Nerush T.G. Main Stages of Studying the Burnout Phenomenon. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Seriya: Filosofiya. Psikhologiya. Pedagogika*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 454–459 (in Russian).
17. West C.P., Dyrbye L.N., Erwin P.J., Shanafelt T.D. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10057, pp. 2272–2281. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31279-X
18. Maslach C., Leiter M.P. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 103–111. DOI: 10.1002/wps.20311
19. Wurm W., Vogel K., Holl A., Ebner C., Bayer D., Mörl S., Szilagyi I.-S., Hotter E. [et al.]. Depression-burnout overlap in physicians. *Plos One*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. e0149913. DOI: 10.1371/journal.pone.0149913
20. Linzer M., Poplau S., Babbott S., Collins T., Guzman-Corrales L., Menk J., Murphy M.L., Ovington K. Worklife and wellness in academic general internal medicine: results from a national survey. *J. Gen. Intern. Med.*, 2016, vol. 31, no. 9, pp. 1004–1010. DOI: 10.1007/s11606-016-3720-4
21. Sorokin G.A., Suslov V.L., Yakovlev E.V., Frolova N.M. Professional burnout in doctors: the value of the intensity and quality of the work. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 12, pp. 1221–1225 (in Russian).
22. Reshetnikov A.V. The social institution of medicine. Part II. *Sotsiologiya meditsiny*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 68–79 (in Russian). DOI: 10.18821/1728-2810-2018-17-2-68-79
23. Kumar S. Burnout and doctors: prevalence, prevention and intervention. *Healthcare (Basel)*, 2016, vol. 43, no. 4 (3), pp. 37. DOI: 10.3390/healthcare4030037
24. Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Pimenov I.D., Khomyakov K.V. Burnout in doctors and medical errors. Is there a connection? *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2016, vol. 47, no. 1, pp. 5 (in Russian).
25. Netesin E.S., Gorbachev V.I., Nelyubin A.G., Mitkinov O.E. Burnout syndrome in anesthesiologists and intensive care physicians. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017, vol. 2, no. 1 (113), pp. 74–78 (in Russian).
26. Styazhkina S.N., Demina M.A., Chernysheva T.E., Belousova O.A., Shestakova A.P., Shirobokova A.P. Sindrom emotional'nogo vygoraniya kak bar'er professional'noi samorealizatsii vrachei-khirurgov [Emotional burnout syndrome as a barrier to occupational self-realization of surgeons]. *Tavrisheskii nauchnyi obozrevatel'*, 2017, vol. 21, no. 4–1, pp. 100–101 (in Russian).
27. Yuguero O., Forné C., Esquerda M., Pifarré J., Abadías M.J., Viñas J. Empathy and burnout of emergency professionals of a health region: across-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 37, pp. e8030. DOI: 10.1097/MD.00000000000008030
28. Vasil'eva I.V., Grigor'ev P.E. Features of emotional burnout of physicians depending on work experience. *Tavrisheskii zhurnal psikiatrii*, 2017, vol. 21, no. 1 (78), pp. 21–27 (in Russian).
29. Lee R.T., Seo B., Hladkyj S., Lovell B.L., Schwartzmann L. Correlates of physician burnout across regions and specialties: a meta-analysis. *Human Resources for Health*, 2013, no. 11, pp. 48. DOI: 10.1186/1478-4491-11-48
30. Rotenstein L.S., Matthew T., Marco M.A., Rosales R.S., Guille C., Sen S., Mata D.A. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 11, pp. 1131–1150. DOI: 10.1001/jama.2018.12777
31. Panagioti M., Panagopoulou E., Bower P., Lewith G., Kontopantelis E., Chew-Graham C., Dawson S., Van Marwijk H. [et al.]. Controlled interventions to reduce burnout in physicians: a systematic review and meta-analysis. *JAMA. Intern Med*, 2017, vol. 177, no. 2, pp. 195–205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7674
32. Dyrbye L., Shanafelt T. A narrative review on burnout experienced by medical students and residents. *Med. Educ.*, 2016, vol. 50, no. 1, pp. 132–149. DOI: 10.1111/medu.12927

33. Semina T.V. Social conflict «doctor-patient» in modern Russian society: the objective reasons and subjective factors. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 18: sotsiologiya i politologiya*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 84–106 (in Russian).
34. Ivchenkova M.S. Modernization of Public Health Care in Russia and in the Region: Sociological Overview. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Seriya: Sotsiologiya. Politologiya*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 41–43 (in Russian).
35. Freeland R.E., Hoey J. The Structure of deference: modeling occupational status using affect control theory. *American Sociological Review*, 2018, vol. 83, no. 2, pp. 243–277. DOI: 10.1177/0003122418761857
36. Kleinjans K.J., Krasse, K.F., Dukes A. Occupational prestige and the gender wage gap. *Kyklos*, 2017, vol. 70, no. 4, pp. 565–593. DOI: 10.1111/kykl.12149
37. Reshetnikov A.V. Sovremennye podkhody k otsenke vzaimootnoshenii mezhdu patsientom i vrachom, meditsinskoi organizatsiei, strakhovoi meditsinskoi organizatsiei [Contemporary approaches to assessing relations between a patient and a doctor, medical organizations, and medical insurance company]. *Sotsial'naya rol' vracha v Rossiiskom obshchestve: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Nizhnii Novgorod, 2018, pp. 1–3 (in Russian).
38. Shchepin O.P., Korotkikh R.V. The perspectives of development of health care of the Russian Federation. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2015, vol. 23, no. 6, pp. 3–6 (in Russian).
39. Popova I.P. Novye marginal'nye gruppy v rossiiskom obshchestve (teoreticheskie aspekty issledovaniya) [New marginal groups in the Russian society (theoretical aspects of the research)]. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 1999, no. 7, pp. 62–71 (in Russian).
40. Gromova R.G. Sotsial'naya mobil'nost' v Rossii: 1985–1993 gody [Social mobility in Russia: 1985–1993]. *Sotsiologicheskii zhurnal*, 1998, no. 1–2, pp. 15–38 (in Russian).
41. Razinskii G.V., Slyusaryanskii M.A. The groups of descending social mobility and the market: specificity of integration. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Sotsial'no-ekonomicheskie nauki*, 2011, no. 10, pp. 11–30 (in Russian).
42. Krom I.L., Erugina M.V., Kovalev E.P., Eremina M.G., Vlasova M.V., Dolgova E.M., Bochkareva G.N. Marginalization of health institute professional groups: societal approach. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 854–856 (in Russian).
43. Zang E., Bardo A.R. Objective and subjective socioeconomic status, their discrepancy, and health: evidence from East Asia. *Social indicators research*, 2019, vol. 143, no. 2, pp. 765–794. DOI: 10.1007/s11205-018-1991-3
44. Nedospasova O.P., Shibalkov I.P. Socioeconomic status (ses) of a person as a health factor. *Azimut nauchnykh issledovaniy: ekonomika i upravlenie*, 2017, vol. 6, no. 1 (18), pp. 140–144 (in Russian).
45. Pastukhova E.Ya. Material welfare as a factor of influence on the population health in Russian regions. *Obshchestvo: politika, ekonomika, pravo*, 2017, no. 8, pp. 38–41 (in Russian).
46. Wang J., Geng L. Effects of socioeconomic status on physical and psychological health: lifestyle as a mediator. *International journal of environmental research and public health*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 281. DOI: 10.3390/ijerph16020281
47. Pastukhova E.Ya., Morozova E.A. Poverty as a risk factor for population health in the regions. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, vol. 3, no. 2, pp. 253–257 (in Russian).
48. Rusinova N.L., Safronov V.V. The issue of social inequality in terms of health: a comparative study of Russia within the European context. *Vestnik Instituta sotsiologii*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 139–161 (in Russian).
49. Sedova N.N., Vargina S.A. Sotsial'nye riski rasprostraneniya «meditsinskogo imperializma» v postsovetsoi Rossii [Social risks of «medical imperialism» spread in post-Soviet Russia]. *Izvestiya VolgGTU*, 2010, vol. 7, no. 7, pp. 38–42 (in Russian).
50. Reshetnikov A.V. Sotsiologiya meditsiny [Sociology of medicine]. Moscow, 2010, 864 p. (in Russian).
51. Krom I.L., Erugina M.V., Kovalev E.P., Eremina M.G., Bochkareva G.N. The quality of life of physicians in the contest of financial deprivations. *Sotsiologiya meditsiny*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 80–82 (in Russian). DOI: 10.18821/1728-2810-2018-17-2-80-82

Krom I.L., Erugina M.V., Eremina M.G., Kovalev E.P., Dolgova E.M., Bochkareva G.N., Grigor'eva E.A. Occupational health risks for doctors in contemporary public healthcare systems (review). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 185–192. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.20.eng

Получена: 05.12.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020

# НОВЫЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ, НОРМАТИВНЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ДОКУМЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ АНАЛИЗ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ

---

13.03–12.06.2020

**Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 24.03.2020 г. № 41 «О внесении изменений в Решение Коллегии ЕЭК от 21.04.2015 г. № 30 “О мерах нетарифного регулирования”»**

Определен перечень средств индивидуальной защиты, защитных и дезинфицирующих средств, продукции медицинского назначения и материалов, запрещенных к вывозу с территории ЕАЭС по 30 сентября 2020 г. включительно. Запрет не распространяется на товары, вывозимые для оказания международной гуманитарной помощи, а также физическими лицами для личного пользования. Запрет не распространяется на вывоз товаров в рамках международных транзитных перевозок в пределах ЕАЭС.

**Решение Коллегии ЕЭК от 26.05.2020 г. № 68 «О применении документов об оценке соответствия продукции отдельным требованиям технического регламента Таможенного союза “О безопасности мяса и мясной продукции”» (ТР ТС 034/2013)»**

Установлены особенности применения документов об оценке соответствия продукции отдельным требованиям ТР ТС «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013)». С 1 июня 2020 г. выдача или принятие документов об оценке соответствия продуктов убоя, мясной продукции требованиям техрегламента без учета указанных требований не допускается; обращение продуктов убоя, мясной продукции в период действия указанных документов об оценке соответствия допускается в течение срока годности этой продукции, установленного ее изготовителем.

**Решение Коллегии ЕЭК от 26.05.2020 г. № 69 «О порядке введения в действие изменений в ТР ТС “О безопасности пищевой продукции” (ТР ТС 021/2011)»**

Предусмотрено, что в течение 12 месяцев с даты вступления в силу изменений, внесенных Решением Совета ЕЭК от 08.08.2019 г. № 115, допускаются производство и выпуск в обращение на таможенной территории ЕАЭС пищевой продукции в соответствии с обязательными требованиями, установленными техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), принятым Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 г. № 880. Обращение указанной продукции допускается в течение срока годности, установленного ее изготовителем.

**Федеральный закон РФ от 01.04.2020 г. № 98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций»**

Существенно расширены полномочия Правительства РФ при возникновении чрезвычайных ситуаций (ЧС). Правительство РФ принимает решение о введении режима повышенной готовности или ЧС на всей территории РФ либо на ее части; устанавливает правила поведения при введении режима повышенной готовности или ЧС; вправе установить особенности реализации базовой программы ОМС в условиях ЧС. Установлен мораторий на проведение с 1 апреля по 31 декабря 2020 г. проверок субъектов малого и среднего предпринимательства, за исключением проверок, основаниями для которых являются причинение вреда или угроза причинения вреда жизни, здоровью граждан, возникновение ЧС природного и техногенного характера. Уточнена периодичность проведения технического осмотра транспортных средств.

**Постановление Правительства РФ от 25.03.2020 г. № 333 «О принятии Российской Федерацией поправки к Монреальскому протоколу по веществам, разрушающим озоновый слой»**

С 1 января 2021 г. Россия принимает поправки к Монреальскому протоколу по веществам, разрушающим озоновый слой. Перечень веществ, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 24 марта 2014 г. № 228, дополняется новым разделом V. Список F. Не позднее 6 месяцев со дня вступления в силу настоящего Постановления, на 2021–2036 гг. должны быть установлены допустимые ежегодные объемы потребления в РФ веществ, включенных в список F перечня веществ, разрушающих озоновый слой, выраженные в эквиваленте CO<sub>2</sub>.

**Постановление Правительства РФ от 27.03.2020 г. № 348 «О проведении на территории Российской Федерации эксперимента по маркировке средствами идентификации упакованной воды»**

С 1.04.2020 г. по 1.03.2021 г. на территории РФ будет проводиться эксперимент по маркировке упакованной воды. Целями эксперимента являются в числе прочего: апробация полноты и достаточности механизмов маркировки средствами идентификации; оценка эффективности и результативности информационно-маркетинговой системы маркировки. Участниками

эксперимента являются уполномоченные федеральные органы исполнительной власти, участники оборота, оператор информационной системы в лице ООО «Оператор-ЦРПТ».

**Постановление Правительства РФ от 30.03.2020 г. № 371 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 июня 2019 г. № 836»**

По 31 декабря 2020 г. продлен срок проведения эксперимента по маркировке средствами идентификации отдельных видов молочной продукции. Эксперимент проводится с 15 июля 2019 г. на всей территории РФ и распространяется на отдельные виды молочной продукции.

**Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 г. № 438 «Об особенностях осуществления в 2020 году государственного контроля (надзора), муниципального контроля и о внесении изменения в пункт 7 Правил подготовки органами государственного контроля (надзора) и органами муниципального контроля ежегодных планов проведения плановых проверок юридических лиц и индивидуальных предпринимателей»**

В 2020 г. установлен особый порядок проведения проверок юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, отнесенных к субъектам малого и среднего предпринимательства (МСП), а также о некоммерческих организациях, среднесписочная численность работников которых за 2019 г. не превышает 200 человек. Установлен исчерпывающий перечень проверок, которые проводятся в отношении указанных юридических лиц и ИП. Проверки проводятся только с использованием средств дистанционного взаимодействия, за исключением отдельных случаев. Постановление распространяется на виды государственного контроля (надзора) за исключением налогового и валютного контроля.

**Постановление Правительства РФ от 22.04.2020 г. № 557 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в части установления особенностей осуществления контрольно-надзорной и разрешительной деятельности в 2020 году»**

Уточнен порядок проведения плановых проверок юридических лиц и ИП, не отнесенных к субъектам МСП, включенным в реестр субъектов МСП, и некоммерческих организаций, среднесписочная численность работников которых за 2019 г. не превышает 200 человек. Предусмотрен перечень видов деятельности, в которых в исключительных случаях допускается выезд должностных лиц федеральных органов исполнительной власти, уполномоченных на предоставление лицензии. Расширен перечень форм разрешительной деятельности, в отношении которых принимается решение о переносе сроков прохождения соответствующих процедур.

**Постановление Правительства РФ от 30.04.2020 г. № 624 «О внесении изменений в Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»**

С 1 мая 2020 г. Роспотребнадзор устанавливает требования к организации питания и качеству пищевых продуктов, включая нормы обеспечения питанием, направленные на сохранение и укрепление здоровья человека. На Роспотребнадзор возложены полномочия по установлению норм обеспечения питанием детей, обучающихся по основным общеобразовательным программам, образовательным программам среднего профессионального образования, детей в организациях отдыха и оздоровления, допустимые нормы замены одних пищевых продуктов другими.

**Постановление Правительства РФ от 07.05.2020 г. № 640 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу абзаца четвертого подпункта “б” пункта 2 изменений, которые вносятся в акты Правительства Российской Федерации»**

Уточнен порядок реализации механизма «регуляторной гильотины». Согласование проекта нормативного правового акта федерального органа исполнительной власти осуществляется в течение 10 дней со дня поступления проекта акта. В случае непредоставления в 10-дневный срок позиции согласующим органом в отношении направленного на согласование проекта акта, подготовленного в рамках реализации механизма «регуляторной гильотины», проект акта считается согласованным и может быть внесен в Правительство РФ. Государственная регистрация нормативных правовых актов осуществляется Минюстом России в течение 15 рабочих дней со дня получения акта.

**Постановление Роспотребнадзора от 17.03.2020 г. № 4 «О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-19 на сети железных дорог»**

Рекомендованы дополнительные меры по снижению рисков распространения COVID-19 на железнодорожном транспорте. Так, ОАО «РЖД» рекомендовано обеспечить проведение лабораторного обследования на COVID-2019 всем лицам, вернувшимся в течение 2 недель из стран Европы или прибывших транзитом из стран Европы, а также всем лицам, вернувшимся в течение месяца из зарубежных поездок и обратившимся за медицинской помощью с симптомами ОРВИ. Даны рекомендации по организации работы со структурными подразделениями, дочерними и зависимыми обществами ОАО «РЖД».

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.03.2020 г. № 8 «О внесении изменений в СП 2.1.2.3358-16 “Санитарно-**

**эпидемиологические требования к размещению, устройству, оборудованию, содержанию, санитарно-гигиеническому и противоэпидемическому режиму работы организаций социального обслуживания»** Зарегистрировано в Минюсте России 27.03.2020 г. № 57878.

Оптимизированы санитарно-эпидемиологические требования к организациям социального обслуживания. Предусмотрено, что в организации, оказывающей социальные услуги в стационарной форме, должно быть обеспечено наличие бытовых стиральных машин с возможностью использования бытовых стиральных машин для стирки личных вещей. Должен быть обеспечен доступ к питьевой воде; должны обеспечиваться ежедневные прогулки для получателей услуг с учетом состояния здоровья, погодных условий и индивидуальных потребностей.

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.04.2020 г. № 12 «О внесении изменения в санитарные правила СП 2.3.6.1066-01 “Санитарно-эпидемиологические требования к организациям торговли и обороту в них продовольственного сырья и пищевых продуктов”»** Зарегистрировано в Минюсте России 06.05.2020 г. № 58266.

Снят запрет на перевозку пищевых продуктов совместно с непродовольственными товарами. Утратившим силу признан п. 11.1 санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям торговли и обороту в них продовольственного сырья и пищевых продуктов. СП 2.3.6.1066-01».

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.05.2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 “Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”»**. Зарегистрировано в Минюсте России 26.05.2020 г. № 58465.

Правила устанавливают требования к комплексу организационных, профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение возникновения и распространения случаев заболевания COVID-19 на территории РФ. Определены 3 уровня приоритетов для проведения лабораторных обследований, регламентируется порядок отбора и транспортировки отобранного биологического материала; регулируется порядок госпитализации лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19, порядок оказания медицинской помощи; устанавливается порядок организации и проведения дезинфекции в целях профилактики COVID-19.

**Постановление Главного государственного санитарного врача по железнодорожному транспорту РФ от 31.03.2020 г. № 6 «О дополнительных мерах по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019»**

Предусмотрены дополнительные меры по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции на железнодорожном транспорте. В частности, ОАО «Российские железные дороги» предписано обеспечить, оборудование железнодорожных вокзалов установками для дистанционного проведения термометрии пассажирам; оперативное информирование работников медицинских пунктов о случаях регистрации пассажиров с повышенной температурой тела; ограничение выхода на посадку с повышенной температурой тела; обязательное использование средств индивидуальной защиты работниками, имеющими контакт с пассажирами.

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0169-20 «Профилактика инфекционных болезней. Лабораторная диагностика COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.03.2020 г.)**

Новые методические рекомендации МР 3.1.0169-20 введены взамен МР 3.1.0165-20 «Лабораторная диагностика COVID-2019», утвержденных 02.03.2020, с изменениями, внесенными МР 3.1.0166-20 06.03.2020. Рекомендации предназначены для специалистов диагностических лабораторий, участвующих в лабораторном обследовании лиц на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0170-20 «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиология и профилактика COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.03.2020 г.)**

Методические рекомендации предназначены для специалистов органов и организаций Роспотребнадзора, Минздрава России и других заинтересованных лиц и организаций независимо от их организационно-правовой формы. В Рекомендациях рассмотрены в том числе меры по лабораторной диагностике и регистрации случаев COVID-19; противоэпидемические мероприятия в отношении COVID-19; рекомендации к госпитализации больных COVID-19 и профилактике внутрибольничного инфицирования; мероприятия по дезинфекции.

**Роспотребнадзор. МР 2.3.0171-20 «Гигиена питания. Специализированный рацион питания для детей и взрослых, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.04.2020 г.)**

Методические рекомендации направлены на возможность устранения или значительного снижения влияния негативных факторов, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и необходимостью нахождения населения в условиях самоизоляции (карантина). Приведе-

на структура рациона, даны рекомендации по оптимизации рациона путем введения БАД, минимизации потребления критически значимых пищевых веществ (соли, сахара, насыщенных и транс-изомеров жирных кислот). Приведены: примерный набор продуктов для ежедневного потребления одного человека, варианты для детей от 11 до 18 лет, для взрослых старше 18 лет.

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0173-20 «Профилактика инфекционных болезней. Организация противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 21.04.2020 г.).**

Представлены основные противоэпидемические мероприятия по фазам эпидемического процесса при COVID-19. Эпидемиологическая тактика при COVID-19, независимо от фазы эпидемического процесса, включает: своевременное выявление и изоляцию источников инфекции; снижение рисков инфицирования за счет ограничения контактов, социального дистанцирования, изоляции, применения средств индивидуальной защиты, введение особых режимов на предприятиях и в коллективах, включая медицинские; уничтожение возбудителя путем системной дезинфекции и применения средств обеззараживания воздуха; разъяснительную работу с населением.

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0174-20 «Изменения № 1 в МР 3.1.0169-20 “Лабораторная диагностика COVID-19”: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.04.2020 г.).**

В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории организации обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора. Решение о признании исследований на коронавирусную инфекцию окончательным принимается территориальным органом Роспотребнадзора. Центры гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации могут проводить выборочное уточнение результатов исследований проб на COVID-19, получаемых государственными и коммерческими лабораториями. Сбор всех данных по результатам тестирования на COVID-19 проводится центрами гигиены и эпидемиологии в субъектах РФ, которые размещают данную информацию в ежедневном режиме.

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0175-20 «Изменения № 1 в МР 3.1.0170-20 “Эпидемиология и профилактика COVID-19”: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.04.2020 г.).**

Лабораторное обследование в условиях распространения COVID-19 следует проводить, исходя из приоритетов групп риска. К приоритетам 1-го

уровня относятся в том числе лица, прибывшие из-за рубежа с наличием симптомов инфекционного заболевания; медицинские работники, имеющие риск инфицирования. К приоритетам 2-го уровня относятся лица старше 65 лет при появлении респираторных симптомов; медицинские работники, имеющие риск инфицирования один раз в неделю. К приоритетам 3-го уровня – организованные коллективы детей при возникновении 3 и более случаев заболеваний, не исключаящих COVID-19. Прочие относятся к приоритетам более низкого уровня.

**Роспотребнадзор. МР 3.1.0178-20 «Профилактика инфекционных болезней. Определение комплекса мероприятий, а также показателей, являющихся основанием для поэтапного снятия ограничительных мероприятий в условиях эпидемического распространения COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 08.05.2020 г.).**

Возобновление деятельности предприятий и организаций, деятельность которых связана с потребителями, осуществляется в три этапа. Ограничительные мероприятия возобновляются на любом из этапов в случае осложнения эпидемической ситуации. Решение о поэтапном снятии ограничений принимается высшими должностными лицами субъектов РФ на основании предложений, предписаний главных государственных санитарных врачей субъектов РФ. Решение о снятии всех ограничений принимается в каждом субъекте РФ отдельно с учетом оценки рисков возможного осложнения.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0184-20 «Профилактика инфекционных болезней. Коммунальная гигиена. Рекомендации по организации работы спортивных организаций в условиях сохранения рисков распространения COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.05.2020 г.).**

В целях профилактики инфекционных болезней предусмотрены: «утренний фильтр» с обязательной термометрией спортсменов и персонала; проведение регулярных гигиенических мероприятий в помещениях; минимизация любых видов деятельности, требующих активного взаимодействия различных групп спортсменов; дезинфекция спортивного инвентаря индивидуального и коллективного использования; ношение масок и перчаток спортсменами в течение всего времени пребывания на территории тренировочного комплекса, за исключением периода самой тренировки; сокращение продолжительности пребывания спортсменов в раздевалке до и после тренировки и т.п.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.4.0185-20 «Профилактика инфекционных болезней. Гигиена детей и подростков. Рекомендации по организации работы организаций отдыха детей и их оздоровле-**

**ния в условиях сохранения рисков распространения COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.05.2020 г.).**

В 2020 г. организации отдыха и оздоровления детей могут открыться не ранее третьего этапа снятия ограничений. До снятия ограничительных мероприятий в 2020 г. отдых детей осуществляется в регионе их проживания. Организация отдыха детей, проживающих в городах федерального значения, осуществляется в субъектах РФ, граничащих с ними. Приводятся рекомендации по организации работы организаций отдыха; рекомендации по перевозке детей.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.4.0188-20 «Профилактика инфекционных болезней. Гигиена детей и подростков. Рекомендации по проведению экзаменов в театральных училищах и высших учебных заведениях театрального искусства в условиях сохранения рисков распространения COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27.05.2020 г.).**

В театральных училищах и вузах театрального искусства рекомендуется проведение экзаменов в онлайн-режиме с применением аудио- и видеосвязи. При проведении экзаменов в очной форме: проведение генеральной уборки помещений до и после экзаменов; организация экзаменов по графику для разных групп студентов; установка при входе в помещение дозаторов с антисептическим средством для обработки рук; обеспечение в местах проведения вступительных экзаменов социальной дистанции.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0189-20 «Профилактика инфекционных болезней. Коммунальная гигиена. Рекомендации по проведению профилактических мероприятий по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в кинотеатрах»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27.05.2020 г.).**

Деятельность кинотеатров возобновляется на основании решения должностных лиц регионов на основании предложений, предписаний главных государственных санитарных врачей РФ. Предусмотрены: ежедневный контроль температуры тела работников кинотеатров; запрет на прием пищи на рабочих местах; наличие запаса одноразовых масок, перчаток, антисептиков; дистанционный режим работы для сотрудников, не имеющих служебных обязанностей на территории кинотеатра.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.3.6.0190-20 «Профилактика инфекционных болезней. Предприятия общественного питания. Рекомендации по организации работы предприятий общественного питания в условиях сохранения рисков распро-**

**странения COVID-19»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.05.2020 г.).**

Предусмотрены, в частности: организация ежедневного перед началом рабочей смены «входного фильтра», обеспечение запаса одноразовых или многоразовых со сменными фильтрами масок и дезинфицирующих средств; размещение столов в предприятиях общепита с соблюдением дистанцирования на расстоянии 1,5 метра; проветривание (по возможности) рабочих помещений каждые 2 часа; использование современных посудомоечных машин с дезинфицирующим эффектом.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.3.5.0191-20 «Профилактика инфекционных болезней. Предприятия торговли. Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в предприятиях торговли»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 01.06.2020 г.).**

Обновлены рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции в предприятиях торговли. Предусмотрены: профилактические меры по предотвращению заноса инфекции на предприятиях торговли, распределительных центрах; мероприятия, которые целесообразно организовать работодателям в рамках профилактических мер по недопущению распространения COVID-19, сокращения контактов между сотрудниками; мероприятия по обеспечению безопасности пищевой продукции. Рекомендации введены взамен МР 3.1/2.2.0173/5-20, МР 3.1/2.3.5.0173/7-20, МР 3.1/2.3.5.0173/8-20 от 21.04.2020.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0192-20 «Профилактика инфекционных болезней. Коммунальная гигиена. Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в учреждениях физической культуры и спорта (открытых и закрытых спортивных сооружениях, физкультурно-оздоровительных комплексах, плавательных бассейнах и фитнес-клубах): методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.06.2020 г.).**

Обновлены рекомендации по профилактике COVID-19 в бассейнах и фитнес-клубах: проведение генеральной уборки помещений с применением дезинфицирующих средств по вирусному режиму, очистка, дезинфекция вентиляционной системы; обеспечение социального дистанцирования; обеспечение пятидневного запаса дезинфицирующих, моющих, антисептических средств и средств индивидуальной защиты; усиление производственного контроля качества воды и пр. Документ введен взамен МР 3.1/2.1.0183-20 «Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в учреждениях физической культуры и спорта...».



**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0193-20 «Профилактика инфекционных болезней. Коммунальная гигиена. Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в учреждениях, осуществляющих деятельность по предоставлению мест для временного проживания (гостиницы и иные средства размещения)»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.06.2020 г.)**

Рекомендовано: проведение перед началом работы генеральной уборки помещений с применением дезинфицирующих средств; очистка систем вентиляции, кондиционеров, проверка эффективности их работы; соблюдения социального дистанцирования; размещение гостей в номере преимущественно одноместное, за исключением семейного и т.д. Документ введен взамен МР 3.1/2.1.0187-20 «Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в учреждениях, осуществляющих деятельность по предоставлению мест для временного проживания»

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0194-20 «Профилактика инфекционных болезней. Коммунальная гигиена. Рекомендации по проведению профилактических мероприятий по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в музеях, музеях-заповедниках, дворцово-парковых музеях»: методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.06.2020 г.)**

Рекомендован порядок проведения профилактических мероприятий по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции в музеях. В частности: влажная уборка с использованием дезинфицирующих средств, контроль температуры работников музея; контроль за использованием защитных масок и перчаток; соблюдение социальной дистанции и пр.

**Роспотребнадзор. МР 2.4.0179-20 «Гигиена детей и подростков. Рекомендации по организа-**

**ции питания обучающихся общеобразовательных организаций»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.05.2020 г.)**

Определены основные положения по организации здорового питания. Реализованы принципы здорового питания, в том числе уменьшение количества потребляемых кондитерских изделий, колбасных изделий, сахара, соли. Предложены варианты базового меню для разработки региональных типовых меню, учитывающих территориальные, национальные и другие особенности населения.

**Роспотребнадзор. МР 2.4.0180-20 «Гигиена детей и подростков. Родительский контроль за организацией горячего питания детей в общеобразовательных организациях»: методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.05.2020 г.)**

Приведены рекомендации по организации горячего питания школьников в общеобразовательной организации и в домашних условиях; по проведению мониторинга результатов родительского контроля, формирование предложений для принятия решений по улучшению питания в образовательных организациях. Приведены анкета школьника и форма оценочного листа.

**Роспотребнадзор. МР 3.1/2.1.0178/2-20 «Рекомендации по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди работников киноиндустрии» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.05.2020 г.)**

Киносъемки с массовыми сценами рекомендуется перенести на период после карантина. Установлены требования для работников, занятых в процессе производства кино: проведение лабораторного обследования участников на COVID-19; ограничение доступа людей на съемочную площадку; использование масок при работе вне кадра; проведение дезинфекции рук гримера и пр.