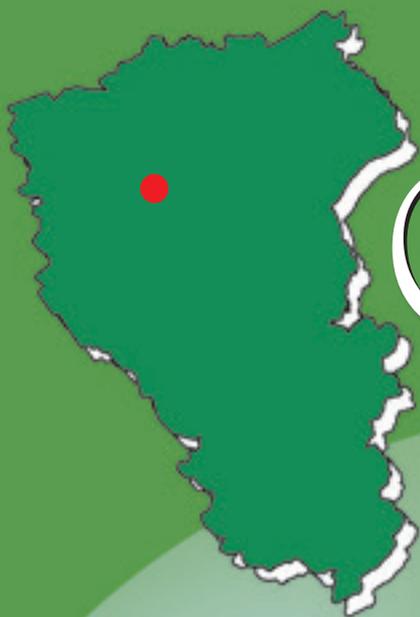


Рецензируемый научно-практический
медицинский журнал



Медицина в Кузбассе

Practical-scientific journal

Медицина
Medicine

in Kuzbass

Медицина
2025

Volume XXIV Number 1

Том XXIV № 1



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес учредителя, издателя и редакции:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: mail@mednauki.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Графический дизайн:

А.А. Черных

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:
серия Эл № ФС77-73457
от 24 августа 2018 г.

Подписано в печать: 28.03.2025 г.

Дата выхода в свет: 31.03.2025 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Медицина в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор

С.Н. Филимонов, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, Новокузнецк

Заместитель главного редактора

В.Г. Мозес, д.м.н., профессор, г. Кемерово

Редакционная коллегия

д.м.н., профессор	В.В. Агаджанян	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор	Е.А. Киселева	Кемерово
д.м.н., профессор, профессор РАН	О.Л. Лахман	Ангарск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	В.С. Рукавишников	Ангарск
д.м.н., профессор	А.Н. Флейшман	Новокузнецк

Редакционный совет

д.м.н., профессор	И.Б. Алексеев	Москва
д.м.н., доцент	В.В. Анищенко	Новосибирск
д.м.н., доцент	К.В. Атаманов	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Бабенко	Новосибирск
д.м.н., доцент	О.И. Бондарев	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Н. Глушков	Кемерово
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	Г.Ц. Дамбаев	Томск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	А.В. Ефремов	Новосибирск
д.м.н., доцент	А.Н. Жариков	Барнаул
д.б.н., профессор	А.Г. Жукова	Новокузнецк
д.м.н., доцент	С.Л. Кан	Кемерово
д.м.н., профессор	В.Б. Колядо	Барнаул
д.м.н., профессор	А.Г. Короткевич	Новокузнецк
д.м.н., профессор	Г.А. Лапий	Новосибирск
д.м.н., профессор	И.В. Майбородин	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.Л. Онищенко	Новокузнецк
д.м.н.	Н.И. Панев	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Я. Перевалов	Пермь
д.м.н., профессор	В.А. Семенихин	Кемерово
д.м.н., профессор	Н.К. Смагулов	Караганда, Казахстан
д.б.н., доцент	Д.В. Суржиков	Новокузнецк
д.м.н., доцент	Н.В. Талешкина	Новокузнецк
д.м.н., профессор	И.А. Те	Кемерово
д.м.н., доцент	С.И. Токмакова	Барнаул
д.м.н., доцент	С.И. Трибунский	Барнаул
д.м.н., доцент	Д.И. Трухан	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	О.И. Уразова	Томск
д.б.н., профессор	И.М. Устьянцева	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор	С.В. Черненко	Новокузнецк
д.м.н., профессор	Афзал Джавед	Лахор, Пакистан
д.м.н., профессор	Альфريد Лэнгле	Вена, Австрия
д.м.н., профессор	А. Пуховский	Эдмонтон, Канада

Индексация: Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ), Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», электронно-библиотечная система «Лань», Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib,

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Фунтикова И.С., Максимов В.Н.
ВЛИЯНИЕ ДЕЛЕЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА
В ГЕНАХ GSTM1 И GSTT1 НА РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ 5

Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянец С.А.
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА
У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ 9

**Кислицына В.В., Суржиков Д.В., Голиков Р.А.,
Ликонцева Ю.С., Мотуз И.Ю.**
ВЛИЯНИЕ ВЫБРОСОВ ЗАВОДА ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ
МАТЕРИАЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ 14

**Петров А.Г., Хорошилова О.В., Семенихин В.А.,
Филимонов С.Н., Черных Н.С.**
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВ
РУКОВОДИТЕЛЯ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ПОВЫШЕНИЮ
КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ 22

Богданович К.В.
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ СИЛЬВИНИТА 27

ОБМЕН ОПЫТОМ

Слекишина А.В., Жестикова М.Г., Зиборова С.С.
К ВОПРОСУ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО
ПСИХОЛОГА НА I ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ (ОРИТ) НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНАЛЬНОГО
СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА (РСЦ) 32

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Поляков П.П., Занин С.А., Цирульников С.В.
КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА
ПИРУВАТКИНАЗЫ 36

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.
КОМОРБИДНОСТЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ И ПСОРИАЗА 44

Толибова Г.Х., Крышня М.А., Мозговая Е.В.
МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, ВЛИЯЮЩЕЙ
НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ 52

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ
ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. ОБЗОР
ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ 61

ЛЕКЦИИ

Данцигер Д.Г., Филимонов С.Н., Часовников К.В.
ОБ ИТОГАХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 73

**Петров А.Г., Хорошилова О.В., Филимонов С.Н.,
Семенихин В.А.**
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ С СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 77

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Бахтеева А.В., Зуева С.А., Елгина С.И., Семенов В.А.,
Рохленко О.В., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА
С ЭКСТРАПИРАМИДАЛЬНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ 83



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

SCIENTIFICALLY-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Founder and Publisher:
"Medicine and Enlightenment"
Publishing House

**Address of the founder,
publisher and editorial staff:**
October boulevard, 22,
Kemerovo, 650066,
Tel: +7-905-969-68-63
E-mail: mail@mednauki.ru
www.mednauki.ru

Director:

Kovalenko A.A.

Science Editor:

Chernykh N.S.

Imposition planning:

Chernykh A.A.
Kovalenko I.A.

Edition is registered
in the Federal Service
for Control of Communication,
Information Technologies
and Mass Communications.

Registration number:
series El No FS77-73457
August 24, 2018

Signed to print: 28.03.2025
Date of publication: 31.03.2025
Circulation: 50 copies

According to the decision
by the Ministry of Education
and Science of the Russian Federation
the journal *Medicine in Kuzbass*
has been included into "The List
of reviewed scientific publications,
which should publish main scientific
results of dissertations for candidate
of sciences and PhD in medicine".

Chief editor

MD, PhD, professor Filimonov S.N., Novokuznetsk

Deputy chief editor

Mozes V.G., MD, PhD, professor, Kemerovo

Editorial staff

MD, PhD, professor	Agadzhanyan V.V.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor	Kiselyova E.A.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Lachman O.L.	Angarsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Rukavishnikov V.S.	Angarsk
MD, PhD, professor	Fleyshman A.N.	Novokuznetsk

Editorial board

MD, PhD, professor	Alekseev I.B.	Moscow
MD, PhD, associate professor	Anischenko V.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Atamanov K.V.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Babenko A.I.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Bondarev O.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Glushkov A.N.	Kemerovo
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Dambaev G.Ts.	Tomsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Yefremov A.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Zharikov A.N.	Barnaul
PhD, professor	Zhukova A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Kan S.L.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Kolyado V.B.	Barnaul
MD, PhD, professor	Korotkevich A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Lapiy A.L.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Mayborodin I.V.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Onishchenko A.L.	Novokuznetsk
MD, PhD	Panev N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Perevalov A.Ya.	Perm
MD, PhD, professor	Semenikhin V.A.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Smagulov N.K.	Karaganda, Kazakhstan
PhD, associate professor	Surjikov D.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tapeshkina N.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Tokmakova S.I.	Barnaul
MD, PhD, professor	Tyo I.A.	Kemerovo
MD, PhD, associate professor	Tribunsky S.I.	Barnaul
MD, PhD, associate professor	Trukhan D.I.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Urazova O.I.	Tomsk
PhD, professor	Ustyantseva I.M.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor	Tchernenko S.V.	Novokuznetsk
FRCPsych Visiting Associate Professor	Javed Afzal	Lahore, Pakistan
MD, PhD, professor	Langle Alfred	Vienna, Austria
MD, PhD, professor	Poukhovski Andrei	Edmonton, Canada

Indexation: Russian Science Citation Index (RSCI), Scientific Electronic Library CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Funtikova I.S., Maksimov V.N.
THE EFFECT OF DELETION POLYMORPHISM IN THE GSTM1
AND GSTT1 GENES ON THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL
SENSORINEURAL HEARING LOSS 5

Surzhikova G.S., Klochkova–Abelyants S.A.
FEATURES OF IRON METABOLISM IN PATIENTS
WITH ANEMIC SYNDROME WITH RHEUMATOID ARTHRITIS..... 9

**Kislitsyna V.V., Surzhikov D.V., Golikov R.A.,
Likontseva Yu.S., Motuz I.Yu.**
IMPACT OF THE EMISSIONS FROM A PLANT OF THERMALLY
INSULATING MATERIALS ON PUBLIC HEALTH 14

**Petrov A.G., Khoroshilova O.V., Semenikhin V.A.,
Filimonov S.N., Chernykh N.S.**
METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING
THE QUALITIES OF A LEADER THAT CONTRIBUTE
TO INCREASING THE COMPETITIVE ADVANTAGES
OF PHARMACY ORGANIZATIONS 22

Bahdanovich K.V.
RESPIRATORY DISEASE INCIDENCE IN WORKERS
OF SYLVINITE PROCESSING ENTERPRISE 27

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Slekishina A.V., Zhestikova M.G., Ziborova S.S.
REVISITING THE ORGANIZATION OF A CLINICAL (MEDICAL)
PSYCHOLOGIST WORK AT THE FIRST STAGE OF MEDICAL
REHABILITATION IN THE CONDITIONS OF THE INTENSIVE CARE UNIT
(ICU) BY THE EXAMPLE OF REGIONAL VASCULAR CENTRE (RIC) 32

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Polyakov P.P., Zanin S.A., Tsurulnikova S.V.
CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF PYRUVATE KINASE
DEFICIENCY 36

Trukhan D.I., Filimonov S.N.
COMORBIDITY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER
DISEASE AND PSORIASIS 44

Tolibova G.Kh., Kryshnia M.A., Mozgovaia E.V.
EXPERIMENTAL RESEARCH MODELS IN THE STUDY
OF LIVER PATHOLOGY AFFECTING PREGNANCY OUTCOMES. 52

Trukhan D.I., Filimonov S.N.
SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS
WITH LONG-TERM USE.
A REVIEW OF RECENT PUBLICATIONS 61

LECTURES

Dantsiger D.G., Filimonov S.N., Chasovnikov K.V.
ON THE RESULTS OF THE REFORM OF DOMESTIC HEALTHCARE 73

Petrov A.G., Khoroshilova O.V., Filimonov S.N., Semenikhin V.A.
METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF THE ORGANIZATION
SPECIALIZED PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS
WITH SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES 77

CASE HISTORY

**Bakhteeva A.V., Zueva S.A., Elgina S.I., Semenov V.A.,
Rokhlenko O.V., Rudaeva E.V., Moses K.B.**
A CLINICAL CASE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS
WITH EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS 83

Статья поступила в редакцию 27.11.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-5-8

EDN: PWLZSK

Информация для цитирования:

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Фунтикова И.С., Максимов В.Н. ВЛИЯНИЕ ДЕЛЕЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ GSTM1 И GSTT1 НА РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 5-8.

Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Фунтикова И.С., Максимов В.Н.Новосибирский государственный медицинский университет,
Государственная Новосибирская областная клиническая больница,
НИИ терапии и профилактической медицины,
г. Новосибирск, Россия

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЕЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНАХ GSTM1 И GSTT1 НА РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

Анализ связи генетических маркеров с профессиональными заболеваниями помогает выделить среди работников группы с повышенной предрасположенностью к определенным болезням и разрабатывать своевременные профилактические меры. Для выявления маркеров, влияющих на развитие профессиональной нейросенсорной тугоухости (ПНСТ), проведено молекулярно-генетическое тестирование генов для оценки их роли в формировании чувствительности к производственному шуму.

Цель исследования – провести анализ влияния делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 на сроки развития ПНСТ для разработки критериев отбора лиц, требующих наблюдения и реабилитации.

Материалы и методы. Проведено обследование 237 мужчин. Из них, 152 человека с ПНСТ и 86 человек – рабочие шумоопасных профессий без ПНСТ. Больные ПНСТ были разделены на две группы в зависимости от сроков развития заболевания. 1 группа – 58 человек с ранними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме менее 15 лет), 2 группа – 94 человека с поздними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме более 15 лет). В анализ были взяты следующие генетические маркеры: делеционный полиморфизм в генах GSTM1 и GSTT1.

Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

Результаты. Представлены результаты исследования ряда вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), выбранных на основании имеющихся данных об их роли и участии в патогенезе и формировании предрасположенности к ПНСТ, а также проведен анализ имеющихся ассоциаций.

Заключение. Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с поздними сроками развития ПНСТ: делеция GSTT1 при нормальном гене GSTM1. Двойная делеция GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

Ключевые слова: профессиональная нейросенсорная тугоухость; слух; молекулярно-генетические аспекты нейросенсорной тугоухости; генетические маркеры профессиональной тугоухости; профессиональные заболевания

Smirnova E.L., Poteryaeva E.L., Funtikova I.S., Maksimov V.N.Novosibirsk State Medical University,
State Novosibirsk Regional Clinical Hospital,
Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,
Novosibirsk, Russia

THE EFFECT OF DELETION POLYMORPHISM IN THE GSTM1 AND GSTT1 GENES ON THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL SENSORINEURAL HEARING LOSS

The analysis of the relationship of genetic markers with occupational diseases helps to identify groups with an increased predisposition to certain diseases among workers and develop timely preventive measures. To identify markers affecting the development of occupational sensorineural hearing loss (PNST), molecular genetic testing of genes was performed to assess their role in the formation of sensitivity to industrial noise.

The aim of the research – to analyze the effect of deletion polymorphism in the GSTM1 and GSTT1 genes on the timing of the development of PNST in order to develop criteria for the selection of persons requiring observation and rehabilitation.

Materials and methods. 237 men were examined. Of these, 152 people with PNST and 86 people are workers of noise-hazardous professions without PNST. Patients with PNST were divided into two groups depending on the timing of the disease development. Group 1 – 58 people with early onset of the disease (work experience in noise for less than 15 years), group 2 – 94 people with late onset of the disease (work experience in noise for more than 15 years).

The following genetic markers were analyzed: deletion polymorphism in the GSTM1 and GSTT1 genes

The statistical analysis was performed in the software environment of RStudio software, Inc., Boston, MA, version 1.2.1335.

Results. The results of a study of a number of variants of the nucleotide sequence (GNP) selected on the basis of available data on their role and participation in the pathogenesis and formation of predisposition to PNST are presented, as well as an analysis of existing associations.

Conclusion. Genetic markers associated with the late development of PNST have been identified: deletion of GSTT1 in the normal GSTM1 gene. The double deletion of GSTT1/GSTM1 is associated with the absence of disease in workers in noise-hazardous professions (low risk of development).

Key words: professional sensorineural hearing loss; hearing; molecular genetic aspects of sensorineural hearing loss; genetic markers of occupational hearing loss; occupational diseases

Целью спектра современных исследований посвящен изучению вклада генетических факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний. Анализ ассоциаций генетических маркеров с профессиональными заболеваниями позволяет выявить среди работающих групп лиц повышенного риска к отдельным заболеваниям и разрабатывать меры своевременной профилактики [1].

Окислительный стресс играет важную роль в патологическом механизме развития индуцируемой шумом нейросенсорной тугоухости. Известно, что нарушение слуха происходит, главным образом, из-за необратимой потери волосковых клеток кортиева органа улитки [2].

Окислительный стресс в результате увеличения уровня активных форм кислорода и азота после воздействия шума является преобладающим фактором, вызывающим потерю волосковых клеток. Увеличение активных форм кислорода повреждает митохондрии, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов, запускающих клеточный апоптотический ответ [3, 4]. Повреждение происходит в том случае, если антиоксидантные системы неэффективно нейтрализуют активные формы кислорода и азота. В улитке активны несколько антиоксидантных ферментов. Одни из них включают в себя ферменты, участвующие в метаболизме глутатиона, такие как глутатион-S-трансфераза (GST) [5].

Глутатион-S-трансферазы (GST) – большая группа ферментов, которая подразделяется на 4 класса: α , μ , π , θ ; они вовлечены во вторую фазу биотрансформации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазы обладают широкой субстратной специфичностью, метаболизируя многие субстраты. Ферменты детоксикации имеют широкий изоферментный спектр, что определяется полиморфизмом кодирующих их генов. Различия в составе изоэнзимов приводят к разной способности метаболизма чужеродных веществ у различных людей, что может обуславливать неодинаковую степень предрасположенности к заболеваниям, развитие которых тесно связано с факторами внешней среды.

Известно, что делеции генов GSTM1 и GSTT1 ассоциированы с риском развития бесплодия, рака, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, болезни Паркинсона; относительно профессиональной тугоухости существуют противоречивые данные [6-9].

По данным Huanxi Shen et al. [10], были получены данные, что нулевой генотип GSTM1 был связан с восприимчивостью к ПНСТ.

Rabinowitz P.M. et al. [11] исследовали делеции генов GSTM1 и GSTT1. Авторами было обнаружено, что носительство полноразмерного гена GSTM1 является защитным фактором против потери слуха. Результат по исследованию ассоциации делеции гена GSTM1 с тугоухостью, инициированной шумом, не подтвердился в китайской популяции, при этом была показана выраженная взаимосвязь с наличием делеций в гене GSTT1.

Цель исследования – провести анализ влияния делеционного полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1 на сроки развития ПНСТ для разработки критериев отбора лиц, требующих наблюдения и реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» были обследованы 237 мужчин. Из них, 152 человека с ПНСТ и 86 человек – рабочие шумоопасных профессий без ПНСТ. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 57 [52,75; 60,25] лет, средний стаж работы в контакте с шумом составил 29,5 [23; 34,25] лет. Больные ПНСТ были разделены на две группы в зависимости от сроков развития заболевания. Первая группа – 58 человек с ранними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме менее 15 лет), средний возраст – 55,5 [51,25; 60] лет, вторая группа – 94 человека с поздними сроками развития заболевания (стаж работы в шуме более 15 лет), средний возраст – 57 [53,25; 60,75] лет.

Обследованные были представлены следующими профессиональными группами: гражданская авиация, работники предприятий металлургии, горнодобывающей отрасли, водного транспорта.

Забор крови для исследований у больных проводился на базе клиники профессиональной патологии и профилактики школьно-обусловленных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора.

Генетические исследования проводили на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол хлороформной экстракции. Изучены ВНП в генах GSTM1 и GSTT1.

Статистический анализ проводился в программной среде RStudio software, Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335. Во всех случаях различия признавались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0.05$. При выявлении статистически значимых различий среди категориальных переменных апостериорные сравнения проводились с использованием доверительных интервалов. При отклонении от условия нормальности распределения признака хотя бы в одной из групп значимость различий оценивалась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Оценка нормальности распределения для клинических характеристик, измеренных в количественных шкалах, с числом наблюдений более трех, производилась формально с использованием W-критерия Шапиро-Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ ВНП генов GSTM1 и GSTT1 в группе больных ПНСТ и в группе сравнения. При сравнении групп больных с ранними и поздними сроками развития ПНСТ достоверных различий не получено.

Получены статистически значимые различия ($P = 0,015$) по частоте встречаемости генотипов в генах GSTT1/GSTM1 между группами пациентов с поздними сроками развития ПНСТ и группой сравнения. Результаты представлены в таблице.

Так, в группе сравнения двойная делеция в обоих генах встречается в 19% случаев, а в группе больных ПНСТ — у 8%, что может являться условно протективным фактором в отношении развития ПНСТ.

Носители генотипа с делецией в гене GSTT1 и нормальным геном GSTM1 среди пациентов с ПНСТ встречаются в 15% случаев, по сравнению с группой сравнения (3%). Следовательно, такая генетическая

конфигурация ассоциирована с развитием ПНСТ, но в более поздние сроки (более 15 лет работы в контакте с производственным шумом).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что двойная делеция GSTT1/GSTM1 встречается чаще в группе сравнения, что можно считать условно-протективным фактором (защитным) развития ПНСТ.

Встречаемость делеции GSTT1 при отсутствии делеции в гене GSTM1, напротив, встречалась чаще в группе с поздними сроками развития ПНСТ.

Наличие двойной делеции GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий, в то время как сочетание делеции GSTT1 с нормальным GSTM1 может ассоциироваться с более поздним развитием этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможной ассоциации между специфическими генетическими профилями в генах GSTT1/GSTM1 и поздними сроками развития ПНСТ. Эти данные могут быть полезны для дальнейшего изучения механизмов развития заболевания и разработки стратегии профилактики и лечения.

Индивидуальным фактором риска развития ПНСТ после 15 лет контакта с производственным шумом является делеция GSTT1 при нормальном гене GSTM1. Двойная делеция GSTT1/GSTM1 ассоциирована с отсутствием заболевания у рабочих шумоопасных профессий (низкий риск развития).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица

Частоты генотипов в генах GSTT1/GSTM1 в группе пациентов с поздними сроками развития ПНСТ и группе сравнения

Table

The frequencies of genotypes in the GSTT1/GSTM1 genes in the group of patients with late-onset PNST and the comparison group

Генотип по GSTT1/GSTM1†	Поздние сроки развития ПНСТ стаж > 15 лет (n = 73)‡	Группа сравнения (n = 79)‡
Двойная делеция	6 (8%)	15 (19%)
Делеция GSTT1/Норма	11 (15%)	2 (3%)
Норма	37 (51%)	39 (49%)
Норма/Делеция GSTM1	19 (26%)	23 (29%)
Достоверность различий, p	0,15	

Примечание: GSTT1 – тета-1 глутатион S-трансфераза; GSTM1 – мю-1 глутатион S-трансфераза; † – наличие или отсутствие полиморфизма в генах GSTT1 и GSTM1; ‡ – данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES::

1. Funtikova IS, Smirnova EL, Poteryaeva EL, Maksimov VN. The role of molecular-biological characteristics of the organism in the development of professional sensorineural hearing loss. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62(5): 322-330. Russian (Фунтикова И.С., Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Максимов В.Н. Роль молекулярно-биологических особенностей организма в развитии профессиональной нейросенсорной тугоухости // Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62, № 5. С. 322-330.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-322-330
2. Yang ZJ, Zhao CL, Liang WQ, Chen ZR, Du ZD, Gong SS. ROS-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: a possible mechanism responsible for noise-induced ribbon synaptic damage. *Am J Transl Res*. 2024; 16(1): 272-284. doi: 10.62347/EVDE9449
3. Tan WJT, Song L. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in senso-rineural hearing loss. *Hear Res*. 2023; 434: 108783. doi: 10.1016/j.heares.2023.108783
4. O'Sullivan JDB, Bullen A, Mann ZF. Mitochondrial form and function in hair cells. *Hear Res*. 2023; 428: 108660. doi: 10.1016/j.heares.2022.108660
5. Loukzadeh Z, Sani HE, Sheikhha MH, Ratki FM. Association of GST gene polymorphism and noise-induced hearing loss: GST gene polymorphism and NIHL. *AIMS Public Health*. 2019; 6(4): 546-553. doi: 10.3934/publichealth.2019.4.546
6. Irimia T, Pușcașiu L, Mitranovici MI, Crișan A, Budianu MA, Bănes-cu C, et al. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(8): 1105. doi: 10.3390/medicina58081105
7. Song L, Yang C, He XF. Individual and combined effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on colorectal cancer risk: an updated meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020; 40(8): BSR20201927. doi: 10.1042/BSR20201927
8. Sobha SP, Kesavarao KE. Prognostic effect of GSTM1/GSTT1 polymorphism in determining cardiovascular diseases risk among type 2 diabetes patients in South Indian population. *Mol Biol Rep*. 2023; 50(8): 6415-6423. doi: 10.1007/s11033-023-08514-1
9. Fan HH, Li BQ, Wu KY, Yan HD, Gu MJ, Yao XH, et al. Polymorphisms of Cytochromes P450 and Glutathione S-Transferases Synergistically Modulate Risk for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 888942. doi: 10.3389/fnagi.2022.888942
10. Shen H, Huo X, Liu K, Li X, Gong W, Zhang H, et al. Genetic variation in GSTM1 is associated with susceptibility to noise-induced hearing loss in a Chinese population. *J Occup Environ Med*. 2012; 54(9): 1157-1162. doi: 10.1097/JOM.0b013e31825902ce
11. Rabinowitz PM, Wise JP Sr, Mobo BH, Antonucci PG, Powell C, Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. *Hear Res*. 2002; 173(1-2): 164-171. doi: 10.1016/s0378-5955(02)00350-7

Сведения об авторе:

СМИРНОВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; профессор отдела образования, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: smelel@mail.ru

ПОТЕРЯЕВА Елена Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; гл. науч. сотрудник отдела гигиенических исследований, ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия. E-mail: ngi@niig.su
ФУНТИКОВА Инна Сергеевна, врач-оториноларинголог, ГБУЗ НСО ГНОКБ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: innafuntikova54@mail.ru

МАКСИМОВ Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: medik11@mail.ru

Information about author:

SMIRNOVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; professor, department of education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. E-mail: smelel@mail.ru

POTERYAEVA Elena Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Novosibirsk State Medical University; chief researcher, department of hygienic research, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia. E-mail: ngi@niig.su
FUNTIKOVA Inna Sergeevna, otorhinolaryngologist, State Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk, Russia. E-mail: innafuntikova54@mail.ru

MAXIMOV Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: medik11@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ФУНТИКОВА Инна Сергеевна, 630087, г. новосибирск, ул. Немировича данченко, д. 130, ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Тел: 8 (383) 315-99-00 E-mail: innafuntikova54@mail.ru

Статья поступила в редакцию 5.02.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-9-13 EDN: VLNEOQ

Информация для цитирования:

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 9-13.

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Предмет исследования (наблюдения). Исследования проведены у 121 женщины с анемией при ревматоидном артрите (РА). Контрольную группу составили 79 практически здоровых женщин.

Цель исследования – изучить особенности метаболизма железа и патогенетические механизмы развития анемии при ревматоидном артрите.

Методы исследования. В исследование были включены оценка показателей периферической крови, показатели метаболизма железа (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина), белков острой фазы воспаления (СРБ, α_1 -кислый гликопротеин, неоптерин). Оценка запасов железа проводили по уровню ферритина сыворотки, который исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-систем. Содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем. Концентрацию цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ) определяли на иммуноферментном анализаторе «Lazurite».

Основные результаты. Выявленные анемии у больных РА носили характер гипохромных, микроцитарных со сниженным уровнем железа сыворотки на фоне высокого содержания ферритина. При исследовании гепсидина определялся высокий его уровень, коррелируя с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО- α , ИФН- γ).

Выводы. Индуцируемый провоспалительными цитокинами гепсидин способствует повышенной секвестрации железа в макрофагах, нарушая экспорт железа из клеток путем блокирования активности белка ферропортина. Модуляция биологической активности гепсидина, являющегося ключевым фактором в регуляции гомеостаза железа, обуславливает формирование анемического синдрома при РА. Анемия при РА возникает в результате функционального дефицита железа, в отличие от истинного дефицита железа при железодефицитных анемиях.

Ключевые слова: анемия; ревматоидный артрит; гепсидин; цитокины

Surzhikova G.S., Klochkova-Abelyants S.A.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia

FEATURES OF IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH ANEMIC SYNDROME WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Objective – to study the features of iron metabolism and the pathogenetic mechanisms of anemia development in rheumatoid arthritis.

Methods. The studies were conducted in 121 women with anemia in rheumatoid arthritis. The control group consisted of 79 practically healthy women. The study included an assessment of peripheral blood parameters, iron metabolism parameters (serum iron, total iron binding capacity, latent iron binding capacity, transferrin saturation coefficient), acute phase inflammatory proteins (CRP, α_1 -acid glycoprotein, neopterin). The assessment of iron reserves was carried out by the level of serum ferritin, which was studied by the enzyme immunoassay using test systems. The content of hepcidin-25 was determined by the enzyme immunoassay using test systems. The concentration of cytokines (IL-6, TNF- α , IFN- γ) was determined on a Lazurite enzyme immunoassay analyzer.

Results. The revealed anemia in RA patients was hypochromic, microcytic with reduced serum iron levels against a background of high ferritin content. In the study of hepcidin, its high level was determined, correlating with the level of pro-inflammatory cytokines (IL6, TNF- α , IFN- γ).

Conclusions. Induced by pro-inflammatory cytokines, hepcidin promotes increased iron sequestration in macrophages, disrupting iron export from cells by blocking the activity of the ferroportin protein. The modulation of the biological activity of hepcidin, which is a key factor in the regulation of iron homeostasis, causes the formation of anemic syndrome in RA. Anemia in RA occurs as a result of functional iron deficiency, as opposed to true iron deficiency in iron deficiency anemia.

Key words: anemia; rheumatoid arthritis; hepcidin; cytokines

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое поли- системное заболевание соединительной ткани, составляет 10% в структуре ревматической патоло-

гии. Наиболее типичным признаком его является персистирующий воспалительный синовит, симметрично поражающий периферические суставы, в то

же время, имея системный характер, может вызывать ряд внесуставных проявлений, одним из которых является анемия.

Для больных ревматоидным артритом проблема анемии крайне актуальна, так как эти пациенты имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, поражения почек по сравнению с общей популяцией [1]. По данным различных исследований, развитие анемии среди пациентов с ревматоидным артритом варьирует от 39,0% до 64,0% [2-4].

Разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии при РА, делает актуальным изучение патогенетических механизмов развития анемии. Определение причин формирования анемии, выявление механизмов развития анемии при РА, является важным в эффективной коррекции анемического синдрома у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить особенности метаболизма железа и патогенетические механизмы развития анемии при ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 121 женщины с анемией при ревматоидном артрите. Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами ВОЗ (у женщин гемоглобин < 120 г/л, число эритроцитов < $3,8 \times 10^9$ /л). Продолжительность заболевания составила от 1,5 до 15 лет, начало болезни у всех больных имело подострый характер и в последующем принимало затяжное прогрессирующее течение. внесуставные симптомы с вовлечением почек, сердца и других органов установлены у 95 больных, у 69 больных была отмечена умеренная (II) и у 52 высокая (III) степень активности процесса с функциональной недостаточностью суставов II-III стадии.

В исследование включены 79 практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу.

Исследование показателей периферического звена эритроцитного звена проводили на гематологическом анализаторе «ADVIA» с оценкой морфофункциональных показателей эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW).

Определение содержания железа в сыворотке крови и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) проводили феррозиновым методом с использованием диагностических наборов с последующим вычислением латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ). Белки острой фазы воспаления (СРБ, α_1 -кислый гликопротеин) определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «CONELAB 60i». Уровень неоптерина

исследовали иммуноферментным методом. Оценку запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина (СФ), который исследовали иммуноферментным методом. Содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом.

Математическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM PC Pentium 4, с помощью прикладных программ «Microsoft Excel»-2000. Статистические расчеты проводили с использованием пакета «Biostat» Version 4.03. Для оценки достоверности результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента и определяли значимость различий (p). Различия считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовались вычисления коэффициентов корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер анемии при РА устанавливали на основании результатов гематологических и биохимических исследований. Результаты исследований гемоглограмма свидетельствуют о гипохромном, микроцитарном характере выявленных анемий (табл. 1).

Таблица 1
Морфофункциональные показатели эритроцитов у лиц с ревматоидным артритом
Table 1
Morphofunctional parameters of red blood cells in people with rheumatoid arthritis

Показатели	Контрольная группа	Анемия при РА
RBC, $\times 10^{12}$ /л	4,18 ± 0,05	3,50 ± 0,11*
HGB, г/л	135,88 ± 3,08	102,00 ± 3,08*
HCT, %	36,88 ± 1,1	27,00 ± 1,26*
MCV, фл	89,15 ± 1,38	76,62 ± 2,65*
MCH, пг	33,15 ± 0,31	27,85 ± 1,21*
MCHC, г/дл	37,44 ± 0,55	35,10 ± 0,045*
RDW, %	11,9 ± 0,11	15,49 ± 0,60*

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы.

Note: * – reliability of differences in indicators compared with the indicator of the control group.

При оценке обмена железа у всех обследованных больных отмечалось достоверное снижение содержания сывороточного железа с пониженным коэффициентом насыщения трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки (табл. 2). Содержание ферритина сыворотки составило $240,22 \pm 64,33$ нг/мл против $33,55 \pm 2,59$ нг/мл у здоровых лиц (p < 0,001).

Высокий уровень сывороточного ферритина у больных при ревматоидном артрите фиксировался параллельно с повышенным содержанием плазменных белков острой фазы – С-реактивного белка, α_1 -кислого гликопротеина, неоптерина (табл. 3).

Ферритин, являясь острофазовым белком, отражает активность клеток моноцитарно-макрофагаль-

Таблица 2
Показатели метаболизма железа при анемии у пациентов с ревматоидным артритом
Table 2
Indicators of iron metabolism in anemia in patients with rheumatoid arthritis

Показатели	Контрольная группа	Анемия при РА
СЖ, мкмоль/л	20,4 ± 1,02	9,51 ± 1,1*
ОЖСС, мкмоль/л	65,68 ± 1,83	49,61 ± 6,52*
ЛЖСС, мкмоль/л	44,53 ± 1,87	38,31 ± 8,00
КНТ, %	32,32 ± 1,84	16,69 ± 2,11*
Трансферрин, г/л	2,72 ± 0,07	2,12 ± 0,39*
СФ, нг/мл	33,55 ± 2,59	240,22 ± 64,33*

Примечание: * – достоверность различия с показателями контрольной группы при $p < 0,001$.

Note: * – reliability of difference with the control group indicators at $p < 0.001$.

Таблица 3
Содержание белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом
Table 3
The content of proteins of the acute phase of inflammation in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis

Показатели	Контрольная группа	Анемия при РА
СРБ	1,21 ± 0,07	32,11 ± 10,11*
α1-кислый гликопротеин	0,71 ± 0,03	1,73 ± 0,25*
Неоптерин	7,58 ± 0,27	102,72 ± 40,27*

Примечание: * – достоверность различия с показателями контрольной группы при $p < 0,001$.

Note: * – reliability of difference with the control group indicators at $p < 0.001$.

ной системы, которую стимулируют провоспалительные цитокины, что необходимо учитывать при оценке данного показателя. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возникающем функциональном дефиците железа у пациентов с анемией на фоне РА, при этом железо заблокировано в макрофагах, а эритроцит испытывает дефицит железа, на что указывает наличие в периферической крови гипохромных микроцитов.

Согласно современным представлениям, гуморальным регулятором метаболизма железа является малый пептид – гепсидин-25. Установлено, что гепсидин оказывает влияние как на абсорбцию пищевого железа, так и на высвобождение его из макрофагов при рециклировании железа. Гепсидин, являясь отрицательным регулятором метаболизма железа, оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из различных клеток, включая макрофаги.

При проведении исследования содержание гепсидина при анемиях у больных с ревматоидным артритом достигало $45,38 \pm 0,4$ нг/мл против $8,07 \pm 0,2$ нг/мл у здоровых лиц.

Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была впервые представлена Pigeon S. et al. [5], которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами, причем было показано, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но также и под влиянием липополисахаридов. Так, секреция провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании может изменить системный метаболизм железа посредством избыточного синтеза железорегуляторного белка гепсидина.

При исследовании провоспалительных цитокинов у пациентов с анемией на фоне РА их уровень был высоким (табл. 4).

Таблица 4
Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при гипохромной анемии у пациентов с ревматоидным артритом
Table 4
The content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of hypochromic anemia in patients with rheumatoid arthritis

Показатели	Контрольная группа	Анемия при РА
ФНО-α, пг/мл	0,77 ± 0,1	8,67 ± 2,95*
ИЛ-6, пг/мл	2,78 ± 0,23	43,39 ± 11,93*
ИФН-γ, пг/мл	3,41 ± 0,26	8,2 ± 0,69*

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы.

Note: * – reliability of differences in indicators compared to the indicator of the control group.

Наиболее выраженное повышение обнаружено нами при оценке уровня ИЛ-6 при значимом увеличении уровня ФНО-α и интерферона-γ при АХЗ. Так, средние значения ИЛ-6 у лиц с анемией на фоне РА были значимо выше, чем в контрольной группе, и составили соответственно $43,39 \pm 11,93$ пг/мл против $2,78 \pm 0,23$ пг/мл у здоровых лиц. При исследовании корреляционных связей выявлена выраженная корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гепсидина у больных с анемией при ревматоидном артрите (табл. 5).

Базируясь на современных представлениях об участии гепсидина в метаболизме железа и результатах исследований, полученных нами, можно полагать, что индуцируемая цитокинами значительная продукция гепсидина способствует повышенной секвестрации железа и блокированию его в макрофагах. Гепсидин ингибирует экспорт железа из клеток, блокируя активность белка ферропортина (ферропортивный канал – это единственный канал выхода железа из клеток). Высокий уровень гепсидина способствует снижению доступности железа для эритропоэза и формированию функционального дефицита железа при анемиях у больных с РА.

Гепсидин проявляет себя как высокоинформативный показатель метаболизма железа, он может быть использован в алгоритме диагностики железо-

Таблица 5
Корреляционная зависимость: уровень
провоспалительных цитокинов / уровень гепсидина
у пациентов с ревматоидным артритом

Table 5
Correlation relationship: level of pro-inflammatory
cytokines / level of hepcidin in patients with rheumatoid
arthritis

Показатели	Коэффициенты корреляции АХЗ при РА
ИЛ-6 / гепсидин	$r = 0,817, p = 0,000$
ФНО- α / гепсидин	$r = 0,800, p = 0,000$
ИФН- γ / гепсидин	$r = 0,726, p = 0,000$

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы.

Note: * – reliability of differences in indicators compared to the indicator of the control group.

дефицитной анемии и функционального дефицита железа. При увеличении гепсидина-25 свыше 11,81 нг/мл можно думать об анемии хронических заболеваний с функциональным дефицитом железа

(4,33-11,81 нг/мл – диапазон уровня гепсидина-25 у практически здоровых лиц).

Выявленные корреляционные связи между гепсидином и ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ свидетельствуют о влиянии этих цитокинов на обмен железа и эритропоэз, в том числе посредством регуляции синтеза гепсидина, и полностью согласуются с результатами ранее выполненных исследований [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукцируемый провоспалительными цитокинами гепсидин способствует повышенной секвестрации железа в макрофагах, нарушая экспорт железа из клеток путем блокирования активности белка ферропортина. Модуляция биологической активности гепсидина, являющегося ключевым фактором в регуляции гомеостаза железа, обуславливает клинические аспекты ведения больных с анемией при РА.

Своевременное выявление анемии и ее механизм развития имеют значение в оценке течения и лечения основного заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Pulatov U., Kobilov U. Anemia in patients with rheumatic arthritis, features, causes, treatment. *Eurasian Journal of Academic Research*. 2024; 4(10): 43-50. Russian (Пулатов У.С., Кобиллов У.А. Анемия у больных с ревматическим артритом, особенности, причины, лечение //Евразийский журнал академических исследований. 2024. Т. 4, № 10. С. 43-50.) doi: 10.5281/zenodo.13907486
2. Vatutin NG, Smirnova AS, Kalinkina NV, Shevelek AN. Anemia in patients with rheumatoid arthritis: features of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal*. 2013. 21(21): 1069-1062. Russian (Ватутин Н.Г., Смирнова А.С., Калинин Н.В., Шевелек А.Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения //Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21, № 21. С. 1069-1062.)
3. Greenshane Yul, Shabalin VV, Kusaev VV. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: Diagnostic approaches and treatment opportunities. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(5): 107-112. Russian (Гриншейн Ю.И., Шабалин В.В., Кузаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подход к диагностике и возможности терапии //Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 5. С. 107-112.) doi: 10.17116/terarkh2016885107-112
4. Sakhin VP, Kryukov EV, Grigoriev MA, Kazakov EP, Sotnikov AV, Gordienko AV, Rukavitsin OA. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology. *Clinical Medicine*. 2020; 98(9-10): 691-698. (Сахин В.П., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков Е.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля //Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 9-10. С. 691-698.) doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698
5. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loréal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001; 276(11) :7811-7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200
6. Nemet E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hupoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113(9): 1271-1276. doi: 10.1172/JCI20945

Сведения об авторе:

СУРЖИКОВА Галина Северьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: satenikka@mail.ru

Information about author:

SURZHIKOVA Galina Severevna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia.

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, 654000, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Тел: 8 (3843) 32-45-19 E-mail: satenikka@mail.ru

Информация для цитирования:

Кислицына В.В., Суржиков Д.В., Голиков Р.А., Ликонцева Ю.С., Мотуз И.Ю. ВЛИЯНИЕ ВЫБРОСОВ ЗАВОДА ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 14-21.

Кислицына В.В., Суржиков Д.В., Голиков Р.А., Ликонцева Ю.С., Мотуз И.Ю.

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



ВЛИЯНИЕ ВЫБРОСОВ ЗАВОДА ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

Цель исследования – дать оценку риска для здоровья населения, подвергающегося воздействию выбросов завода теплоизоляционных материалов, расположенного в городе Новокузнецке.

Материалы и методы. Исследование проводилось на ООО «Изолит-НК». В качестве источника исходных данных использовался том предельно допустимых выбросов предприятия. Расчеты максимальных и средних концентраций загрязняющих веществ в 40 точках выполнены с использованием программного комплекса «ЭКОцентр-Стандарт» согласно «Методам расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе». Предельно допустимые концентрации веществ определялись в соответствии с СанПиН 1.2.3.3685-21. Расчет рисков выполнялся с использованием Руководства 2.1.10.3968-23.

Результаты. Для оценки неканцерогенного риска были отобраны диоксид азота, оксид азота, диоксид серы, оксид углерода, бенз(а)пирен, фенол, формальдегид и пыль неорганическая с содержанием SiO_2 20-70%. Оценку канцерогенного риска проводили от воздействия бенз(а)пирена и формальдегида. Максимальные концентрации загрязняющих веществ находятся в диапазоне от $1,87 \times 10^{-5}$ мг/м³ у формальдегида до 0,097 мг/м³ у пыли неорганической с содержанием SiO_2 20-70%. Средние концентрации загрязняющих веществ находятся в диапазоне от $8,61 \times 10^{-14}$ мг/м³ у бенз(а)пирена до 0,007 мг/м³ у оксида углерода. Превышений предельно допустимых концентраций веществ не выявлено. Неканцерогенный риск при острых и хронических ингаляционных воздействиях соответствует минимальному или допустимому уровню. Суммарный индивидуальный канцерогенный риск варьируется в пределах от $6,45 \times 10^{-9}$ до $4,26 \times 10^{-7}$, соответствуя минимальному уровню. Основной удельный вес в формировании канцерогенного риска имеет формальдегид.

Заключение. Рассчитанные значения неканцерогенного и индивидуального канцерогенного рисков, обусловленные воздействием атмосферных выбросов ООО «Изолит-НК», соответствуют минимальному или допустимому уровню. Поэтому деятельность изученного предприятия не оказывает существенного влияния на состояние здоровья населения Новокузнецка.

Ключевые слова: Новокузнецк; атмосферные выбросы; загрязняющие вещества; риск для здоровья населения

Kislitsyna V.V., Surzhikov D.V., Golikov R.A., Likontseva Yu.S., Motuz I.Yu.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

IMPACT OF THE EMISSIONS FROM A PLANT OF THERMALLY INSULATING MATERIALS ON PUBLIC HEALTH

The study aim was to assess the health risk to the population exposed to the emissions from a thermally insulating materials plant located in the city of Novokuznetsk.

Materials and methods. The study was conducted at Izolit-NK LLC. The source of initial data was the volume of maximum permissible emissions of the enterprise. Calculations of maximum and average concentrations of pollutants in 40 points were performed using the ECOcenter-Standard software package in accordance with the Methods for calculating the dispersion of emissions of harmful (polluting) substances in the atmospheric air. Maximum permissible concentrations of substances were determined in accordance with the Sanitary Rules and Norms 1.2.3.3685-21. Risk calculations were performed using the Guideline 2.1.10.3968-23.

Results. Nitrogen dioxide, nitrogen oxide, sulfur dioxide, carbon monoxide, benz(a)pyrene, phenol, formaldehyde and inorganic dust with SiO_2 content of 20-70% were selected for non-carcinogenic risk assessment. Carcinogenic risk evaluation was performed for the exposure to benz(a)pyrene and formaldehyde. Maximum concentrations of pollutants range from 1.87×10^{-5} mg/m³ for formaldehyde to 0.097 mg/m³ for inorganic dust with SiO_2 content of 20-70%. Average concentrations of pollutants range from 8.61×10^{-14} mg/m³ for benz(a)pyrene to 0.007 mg/m³ for carbon monoxide. No excesses of maximum permissible concentrations of the substances were detected. Non-carcinogenic risk in acute and chronic inhalation exposures corresponds to the minimum or permissible level. The total individual carcinogenic risk varies from 6.45×10^{-9} to 4.26×10^{-7} , corresponding to the minimum level. Formaldehyde has the main specific gravity in the formation of carcinogenic risk.

Conclusion. The calculated values of non-carcinogenic and individual carcinogenic risks caused by the impact of atmospheric emissions of Izolit-NK LLC correspond to the minimum or acceptable level. Therefore, the activities of the studied enterprise do not have a significant impact on the health of the population of Novokuznetsk.

Key words: Novokuznetsk; atmospheric emissions; pollutants; risk to public health

Кемеровская область — Кузбасс является крупнейшим промышленным регионом Сибири. Большие объемы добычи полезных ископаемых, эксплуатация угольных электростанций, деятельность предприятий металлургии, химии, машиностроения, а также увеличение количества автотранспорта в Кузбассе оказывают негативное влияние на общее экологическое состояние области, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на благополучии и здоровье населения [1]. Установлено, что в ресурсных регионах и промышленных городах долевой вклад техногенных факторов в ухудшение здоровья составляет 40-60%. При этом выявлено, что приоритетный вклад в формирование неблагоприятного воздействия факторов среды обитания вносит загрязнение атмосферного воздуха [2]. Особенно неблагоприятная ситуация в регионе сложилась в Новокузнецке, в котором функционируют АО «ЕВРАЗ Объединенный Западно-Сибирский металлургический комбинат», АО «РУСАЛ Новокузнецкий алюминиевый завод», АО «Кузнецкие ферросплавы», а также многие другие предприятия различных отраслей промышленности.

В связи с прогрессивным ростом загрязнения окружающей среды проблема оценки неблагоприятного влияния экологических факторов на состояние здоровья как человеческой популяции в целом, так и отдельных групп населения с каждым годом приобретает все большую актуальность [3]. Для количественной оценки возможного вреда здоровью применяется методология оценки риска, которая является самым надежным и перспективным способом определения этого влияния. Практическое использование методологии оценки риска имеет значение для определения региональных особенностей формирования загрязнения природной среды, выявления приоритетных загрязняющих веществ, которые вносят наибольший вклад в нарушение состояния здоровья населения, а также для ранжирования районов города по уровням загрязнения и рискам нарушения здоровья населения [4-6].

Цель исследования — дать оценку риска для здоровья населения, подвергающегося воздействию выбросов завода теплоизоляционных материалов, расположенного в городе Новокузнецке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ООО «Изолит-НК» производит теплоизоляционные изделия на основе минеральной ваты, которые применяются для утепления стен, кровли и фасадов домов, а также трубопроводов, воздухопроводов, котлов и печей.

Производственная площадка ООО «Изолит-НК», расположенная в юго-восточной части города Новокузнецка между Кузнецким районом и Новобайдаевским микрорайоном, находится в границах объединенной санитарно-защитной зоны Восточного (Кузнецкого) промышленного узла Кузнецкого района. В состав Кузнецкого промузла также входят ОАО «Кузнецкие ферросплавы»,

ОАО «РУСАЛ Новокузнецк», АО «Кузнецкая ТЭЦ», ОАО «Завод Универсал», ОАО «Органика» и ряд других предприятий. Производственная площадка ООО «Изолит-НК» окружена действующими производственными и вспомогательными помещениями других предприятий, автомобильными и железными дорогами, инженерными сетями. Расстояние от границ площадки ООО «Изолит-НК» до ближайших селитебных территорий составляет от 700 метров в северо-западном направлении до границы жилого сектора Малоэтажка до 2830 метров в юго-западном направлении до границ частной жилой застройки микрорайона Форштадт.

В качестве источника исходных данных использовался том предельно допустимых выбросов (том ПДВ) ООО «Изолит-НК». Основными источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух являются склад доменного шлака; склад отходов шлаковаты; погрузка отходов шлаковаты в автотранспорт; дымовая труба вагранки марки СМТ-208 высотой 22 метра; дымовая труба фильтровальной камеры высотой 28 метров; дымовая труба газового котла марки ЗАОСИБ-175 высотой 20 метров, а также стационарный сварочный пост. В атмосферный воздух от источников ООО «Изолит-НК» поступает 150,9 т/год (15,3 г/с) загрязняющих веществ. В таблице 1 приведены суммарные выбросы загрязняющих веществ по всем источникам.

Таблица 1
Суммарные выбросы загрязняющих веществ
Table 1
Total emissions of pollutants

Загрязняющее вещество	Выбросы (суммарно по источникам), т/г	Выбросы (суммарно по источникам), г/с
Пыль неорганическая:		
SiO ₂ 20-70%	44,1366	4,6939
Диоксид серы	14,4506	1,3975
Диоксид азота	6,4053	0,6590
Формальдегид	0,4234	0,0589
Фенол	0,3572	0,0593
Оксид азота	1,0444	0,1082
Оксид углерода	84,0787	8,3217
Бенз(а)пирен	0,0000001	0,000000006
Суммарно	150,9	15,3

Расчеты максимальных и средних концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, создаваемых источниками выбросов, выполнены с использованием программного комплекса УПРЗА «ЭКОцентр-Стандарт» согласно «Методам расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе» [7] в 40 расчетных точках воздействия концентраций (ТВК), выбранных на карте города: Кузнецкий район (11 точек), Орджоникидзевский район (8 точек), Центральный район (6 точек), Заводской район (5 точек), Новоильинский микрорайон (3 точки), Куйбы-

шевский район (7 точек). ТВК выбраны на основе климатической характеристики, включающей розу ветров.

Максимальные концентрации загрязняющих веществ зависят от следующих факторов: массы выбросов токсиканта в единицу времени, высоты источника выброса, расхода газовой смеси, разности между температурой выбрасываемой газовой смеси и температурой атмосферного воздуха, диаметра устья источника выброса, средней скорости выхода газовой смеси из устья источника выброса, а также от дополнительных коэффициентов (коэффициента, зависящего от температурной стратификации атмосферы; безразмерного коэффициента, учитывающего скорость оседания загрязняющих веществ; безразмерного коэффициента, учитывающего условия выброса из устья источника; безразмерного коэффициента, учитывающего влияние рельефа местности).

Предельно допустимые максимальные разовые и среднесуточные концентрации (ПДК) загрязняющих веществ определялись согласно СанПиН 1.2.3.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [8]. Расчеты рисков проводились с использованием «Руководства по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23» [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На этапе идентификации опасности выбросов проведено ранжирование химических веществ по степени их опасности и составление списка загрязняющих веществ, которые в дальнейшем будут использоваться для оценки неканцерогенного и канцерогенного рисков. В таблице 2 представлены индексы опасности загрязняющих веществ.

Таблица 2
Индексы опасности выбросов по загрязняющим веществам

Table 2
Hazard indices of emissions by pollutants

Загрязняющее вещество	Индекс опасности	Удельный вес, %
Оксид железа	65	0,02
Марганец и его соединения	2656	0,66
Диоксид азота	34024	8,52
Оксид азота	5548	1,39
Диоксид серы	76760	19,22
Оксид углерода	4466	1,12
Фториды газообразные	3	0,001
Бенз(а)пирен	1	0,0003
Фенол	18974	4,75
Формальдегид	22490	5,63
Пыль неорганическая: SiO ₂ 20-70%	234447	58,69
Суммарно	399434	100

Наибольшие индексы опасности имеют пыль неорганическая с содержанием SiO₂ 20-70% (234447), диоксид серы (76760) и диоксид азота (34024). Их удельный вес в суммарном индексе опасности составляет 58,69%, 19,22% и 8,52% соответственно.

В таблицах 3 и 4 представлены перечни загрязняющих веществ, отобранных для оценки рисков.

Таким образом, для оценки неканцерогенного риска выбраны следующие загрязняющие вещества: диоксид азота, оксид азота, диоксид серы, оксид углерода, бенз(а)пирен, фенол, формальдегид, пыль неорганическая с содержанием диоксида кремния (SiO₂) 20-70%. Для оценки канцерогенного риска были отобраны бенз(а)пирен и формальдегид.

Показано, что максимальные концентрации загрязняющих веществ находятся в диапазоне от $1,87 \times 10^{-5}$ мг/м³ у формальдегида до 0,097 мг/м³ у пыли неорганической с содержанием SiO₂ 20-70%. Доли максимальной разовой ПДК (ПДК_{м.р.}) варьируются от $1,00 \times 10^{-4}$ у оксида азота до 0,320 у пыли неорганической с содержанием SiO₂ 20-70%. Таким образом, превышений ПДК_{м.р.} не выявлено. Наибольшие концентрации и доли ПДК_{м.р.} наблюдаются в ТВК, расположенных в Кузнецком районе.

Средние концентрации загрязняющих веществ находятся в диапазоне от $8,61 \times 10^{-14}$ мг/м³ у бенз(а)пирена до 0,007 мг/м³ у оксида углерода. Доли среднесуточной ПДК (ПДК_{с.с.}) варьируются от $8,61 \times 10^{-8}$ у сажи до 0,060 у пыли неорганической с содержанием SiO₂ 20-70%. Таким образом, превышений ПДК_{с.с.} у всех загрязняющих веществ также не выявлено.

Оценка неканцерогенного риска проводилась на основе расчетов коэффициентов опасности при острых и хронических ингаляционных воздействиях (табл. 5, 6).

Таким образом, неканцерогенный риск при острых ингаляционных воздействиях диоксида азота, оксида азота, диоксида серы, оксида углерода, фенола и формальдегида во всех точках соответствует минимальному уровню. Уровень риска от пыли неорганической с содержанием SiO₂ 20-70% в ТВК №№ 8-11, 13-40 также является минимальным (коэффициенты опасности находятся в пределах от 0,003 до 0,070), в ТВК №№ 1-7, 12 – характеризуется как допустимый (приемлемый) (коэффициенты опасности составляют 0,110-0,323).

При хронических ингаляционных воздействиях всех изученных загрязняющих веществ (диоксида азота, оксида азота, диоксида серы, оксида углерода, фенола, формальдегида, бенз(а)пирена, пыли неорганической с содержанием SiO₂ 20-70%) коэффициенты опасности не превышают 0,1; такие значения неканцерогенного риска соответствуют минимальному уровню.

В таблице 7 представлены рассчитанные уровни индивидуального канцерогенного риска, обусловленного воздействием формальдегида и бен(а)пирена, по точкам воздействия.

Согласно полученным результатам, суммарный индивидуальный канцерогенный риск варьируется

Таблица 3
Перечень загрязняющих веществ, отобранных для оценки неканцерогенного риска
Table 3
List of pollutants selected for non-carcinogenic risk assessment

Загрязняющее вещество	ПДК _{м.р.}	ПДК _{с.с.}	Класс опасности	RFC, мг/м ³	ARFC, мг/м ³
Диоксид азота	0,2	0,1	3	0,04	0,47
Оксид азота	0,4	-	3	0,06	-
Диоксид серы	0,5	0,05	3	0,05	0,66
Оксид углерода	5	3	4	5	23
Бенз(а)пирен	-	1×10 ⁻⁶	1	1×10 ⁻⁶	-
Фенол	0,01	0,006	2	0,006	5,8
Формальдегид	0,05	0,01	2	0,003	0,05
Пыль неорганическая: SiO ₂ 20-70%	0,3	0,1	3	-	-

Примечание (Note): ПДК_{м.р.} – максимальная разовая предельно допустимая концентрация (maximum single permissible concentration); ПДК_{с.с.} – среднесуточная предельно допустимая концентрация (average daily maximum permissible concentration); RFC – референтная концентрация для хронического воздействия (reference concentration for chronic exposure); ARFC – референтная концентрация для острого воздействия (reference concentration for acute exposure).

Таблица 4
Перечень загрязняющих веществ, отобранных для оценки канцерогенного риска
Table 4
List of pollutants selected for carcinogenic risk assessment

Загрязняющее вещество	ПДК _{м.р.}	ПДК _{с.с.}	Класс опасности	SFI, (мг/(кг×сут))
Бенз(а)пирен	-	1×10 ⁻⁶	1	3,9
Формальдегид	0,05	0,01	2	0,046

Примечание (Note): ПДК_{м.р.} – максимальная разовая предельно допустимая концентрация (maximum single permissible concentration); ПДК_{с.с.} – среднесуточная предельно допустимая концентрация (average daily maximum permissible concentration); SFI – фактор канцерогенного потенциала (factor of carcinogenic potential).

Таблица 5
Коэффициенты опасности по точкам воздействия (при острых ингаляционных воздействиях)
Table 5
Hazard coefficients by exposure points (in acute inhalation exposures)

№ ТВК	Диоксид азота	Оксид азота	Диоксид серы	Оксид углерода	Фенол	Формальдегид	Пыль неорганическая: SiO ₂ 20-70%
1	0,017	0,003	0,029	0,004	1,21×10 ⁻⁴	0,014	0,323
2	0,016	0,003	0,026	0,004	1,21×10 ⁻⁴	0,014	0,280
3	0,010	0,002	0,015	0,002	6,55×10 ⁻⁵	0,008	0,147
4	0,009	0,002	0,015	0,002	6,21×10 ⁻⁵	0,007	0,140
5	0,014	0,003	0,023	0,003	8,62×10 ⁻⁵	0,010	0,240
6	0,011	0,002	0,017	0,002	6,90×10 ⁻⁵	0,008	0,167
7	0,009	0,002	0,014	0,002	5,34×10 ⁻⁵	0,006	0,117
8	0,006	0,001	0,009	0,001	3,62×10 ⁻⁵	0,004	0,070
9	0,004	0,001	0,006	0,001	2,59×10 ⁻⁵	0,003	0,047
10	0,005	0,001	0,007	0,001	3,10×10 ⁻⁵	0,003	0,057
11	0,003	0,001	0,005	0,001	2,24×10 ⁻⁵	0,003	0,035
12	0,008	0,002	0,012	0,002	5,52×10 ⁻⁵	0,006	0,110
13	0,005	0,001	0,008	0,001	3,62×10 ⁻⁵	0,004	0,067
14	0,004	0,001	0,007	0,001	3,10×10 ⁻⁵	0,004	0,057
15	0,004	0,001	0,007	0,001	3,10×10 ⁻⁵	0,004	0,057
16	0,002	4,75×10 ⁻⁴	0,004	0,001	1,66×10 ⁻⁵	0,002	0,023
17	0,001	2,50×10 ⁻⁴	0,002	0,001	9,52×10 ⁻⁶	0,001	0,010
18	0,001	2,25×10 ⁻⁴	0,002	0,001	8,62×10 ⁻⁶	0,001	0,008
19	0,001	2,50×10 ⁻⁴	0,002	0,001	9,59×10 ⁻⁶	0,001	0,010
20	0,002	3,75×10 ⁻⁴	0,003	0,001	1,38×10 ⁻⁵	0,002	0,019
21	0,002	3,25×10 ⁻⁴	0,003	3,91×10 ⁻⁴	1,17×10 ⁻⁵	0,001	0,015
22	0,002	3,00×10 ⁻⁴	0,003	3,70×10 ⁻⁴	1,10×10 ⁻⁵	0,001	0,012
23	0,001	2,00×10 ⁻⁴	0,002	2,35×10 ⁻⁴	7,34×10 ⁻⁶	0,001	0,006

24	0,001	$2,10 \times 10^{-4}$	0,002	$2,48 \times 10^{-4}$	$7,67 \times 10^{-6}$	0,001	0,007
25	0,001	$2,85 \times 10^{-4}$	0,002	$3,48 \times 10^{-4}$	$1,03 \times 10^{-5}$	0,001	0,012
26	0,002	$4,75 \times 10^{-4}$	0,004	$5,91 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-5}$	0,002	0,023
27	0,002	$3,50 \times 10^{-4}$	0,003	$4,22 \times 10^{-4}$	$1,21 \times 10^{-5}$	0,001	0,015
28	0,002	$3,00 \times 10^{-4}$	0,003	$3,65 \times 10^{-4}$	$1,10 \times 10^{-5}$	0,001	0,013
29	0,001	$2,50 \times 10^{-4}$	0,002	$2,91 \times 10^{-4}$	$9,03 \times 10^{-6}$	0,001	0,009
30	0,002	$3,00 \times 10^{-4}$	0,003	$3,78 \times 10^{-4}$	$1,13 \times 10^{-5}$	0,001	0,014
31	0,001	$1,07 \times 10^{-4}$	0,001	$1,22 \times 10^{-4}$	$3,90 \times 10^{-6}$	0,001	0,003
32	0,001	$1,00 \times 10^{-4}$	0,001	$1,13 \times 10^{-4}$	$3,69 \times 10^{-6}$	0,001	0,003
33	0,001	$0,90 \times 10^{-4}$	0,001	$1,00 \times 10^{-4}$	$3,24 \times 10^{-6}$	0,001	0,003
34	0,001	$1,86 \times 10^{-4}$	0,002	$2,17 \times 10^{-4}$	$6,90 \times 10^{-6}$	0,001	0,006
35	0,001	$1,18 \times 10^{-4}$	0,001	$1,30 \times 10^{-4}$	$4,26 \times 10^{-6}$	0,001	0,003
36	0,001	$1,04 \times 10^{-4}$	0,001	$1,17 \times 10^{-4}$	$3,74 \times 10^{-6}$	0,001	0,003
37	0,001	$1,75 \times 10^{-4}$	0,002	$2,00 \times 10^{-4}$	$6,31 \times 10^{-6}$	0,001	0,005
38	0,001	$1,90 \times 10^{-4}$	0,002	$2,17 \times 10^{-4}$	$6,90 \times 10^{-6}$	0,001	0,006
39	0,001	$1,50 \times 10^{-4}$	0,001	$1,65 \times 10^{-4}$	$5,33 \times 10^{-6}$	0,001	0,004
40	0,001	$1,68 \times 10^{-4}$	0,001	$1,91 \times 10^{-4}$	$6,12 \times 10^{-6}$	0,001	0,005

Примечание (Note): ТВК – точка воздействия концентраций (point of exposure to concentrations).

Таблица 6

Коэффициенты опасности по точкам воздействия (при хронических ингаляционных воздействиях)

Table 6

Hazard coefficients by exposure points (in chronic inhalation exposures)

№ ТВК	Диоксид азота	Оксид азота	Диоксид серы	Оксид углерода	Фенол	Формальдегид	Бенз(а) пирен	Пыль неорганическая: SiO ₂ 20-70%
1	0,008	0,001	0,013	$7,20 \times 10^{-4}$	0,002	0,005	$1,49 \times 10^{-5}$	0,032
2	0,015	0,002	0,024	0,001	0,005	0,011	$3,34 \times 10^{-5}$	0,060
3	0,005	0,001	0,009	$5,00 \times 10^{-4}$	0,002	0,004	$7,10 \times 10^{-6}$	0,018
4	0,004	0,001	0,007	$3,60 \times 10^{-4}$	0,001	0,003	$5,15 \times 10^{-6}$	0,013
5	0,006	$6,15 \times 10^{-4}$	0,010	$5,40 \times 10^{-4}$	0,002	0,004	$9,14 \times 10^{-6}$	0,023
6	0,004	$4,60 \times 10^{-4}$	0,008	$4,00 \times 10^{-4}$	0,001	0,003	$5,86 \times 10^{-6}$	0,015
7	0,003	$3,60 \times 10^{-4}$	0,006	$3,20 \times 10^{-4}$	$9,98 \times 10^{-4}$	0,002	$3,87 \times 10^{-6}$	0,010
8	0,002	$2,33 \times 10^{-4}$	0,004	$2,10 \times 10^{-4}$	$6,60 \times 10^{-4}$	0,002	$1,47 \times 10^{-6}$	0,006
9	0,002	$1,67 \times 10^{-4}$	0,003	$1,54 \times 10^{-4}$	$4,87 \times 10^{-4}$	0,001	$1,00 \times 10^{-6}$	0,004
10	0,002	$1,95 \times 10^{-4}$	0,003	$1,80 \times 10^{-4}$	$5,62 \times 10^{-4}$	0,001	$1,10 \times 10^{-6}$	0,005
11	0,001	$1,42 \times 10^{-4}$	0,002	$1,28 \times 10^{-4}$	$4,05 \times 10^{-4}$	0,001	$1,00 \times 10^{-6}$	0,003
12	0,003	$3,33 \times 10^{-4}$	0,005	$3,10 \times 10^{-4}$	0,001	0,002	$4,04 \times 10^{-6}$	0,010
13	0,002	$2,22 \times 10^{-4}$	0,004	$2,00 \times 10^{-4}$	$6,70 \times 10^{-4}$	0,002	$1,53 \times 10^{-6}$	0,006
14	0,002	$1,88 \times 10^{-4}$	0,003	$1,72 \times 10^{-4}$	$5,70 \times 10^{-4}$	0,001	$1,16 \times 10^{-6}$	0,005
15	0,002	$2,12 \times 10^{-4}$	0,003	$1,94 \times 10^{-4}$	$6,42 \times 10^{-4}$	0,002	$1,31 \times 10^{-6}$	0,005
16	0,001	$1,00 \times 10^{-4}$	0,002	$9,20 \times 10^{-5}$	$3,07 \times 10^{-4}$	0,001	$5,04 \times 10^{-7}$	0,003
17	0,000	$5,23 \times 10^{-5}$	0,001	$5,20 \times 10^{-5}$	$1,85 \times 10^{-4}$	$4,37 \times 10^{-4}$	$2,42 \times 10^{-7}$	0,001
18	0,000	$4,47 \times 10^{-5}$	0,001	$4,40 \times 10^{-5}$	$1,60 \times 10^{-4}$	$3,80 \times 10^{-4}$	$2,07 \times 10^{-7}$	0,001
19	0,000	$5,05 \times 10^{-5}$	0,001	$5,00 \times 10^{-5}$	$1,77 \times 10^{-4}$	$4,20 \times 10^{-4}$	$2,34 \times 10^{-7}$	0,001
20	0,001	$8,22 \times 10^{-5}$	0,001	$7,60 \times 10^{-5}$	$2,55 \times 10^{-4}$	6,07E-04	$3,75 \times 10^{-7}$	0,002
21	0,001	$6,63 \times 10^{-5}$	0,001	$6,20 \times 10^{-5}$	$2,17 \times 10^{-4}$	$5,13 \times 10^{-4}$	$2,98 \times 10^{-7}$	0,002
22	0,001	$6,13 \times 10^{-5}$	0,001	$6,00 \times 10^{-5}$	$2,03 \times 10^{-4}$	$4,80 \times 10^{-4}$	$2,74 \times 10^{-7}$	0,002
23	0,001	$3,82 \times 10^{-5}$	0,001	$3,80 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$3,22 \times 10^{-4}$	$1,72 \times 10^{-7}$	0,001
24	0,001	$4,02 \times 10^{-5}$	0,001	$4,00 \times 10^{-5}$	$1,42 \times 10^{-4}$	$3,37 \times 10^{-4}$	$1,80 \times 10^{-7}$	0,001
25	0,001	$5,75 \times 10^{-5}$	0,001	$5,60 \times 10^{-5}$	$1,92 \times 10^{-4}$	$4,53 \times 10^{-4}$	$2,57 \times 10^{-7}$	0,002
26	0,001	$1,02 \times 10^{-4}$	0,002	$9,20 \times 10^{-5}$	$2,98 \times 10^{-4}$	$7,10 \times 10^{-4}$	$4,86 \times 10^{-7}$	0,003
27	$6,55 \times 10^{-4}$	$7,12 \times 10^{-5}$	0,001	$6,80 \times 10^{-5}$	$2,28 \times 10^{-4}$	$5,40 \times 10^{-4}$	$3,24 \times 10^{-7}$	0,002
28	$5,98 \times 10^{-4}$	$6,50 \times 10^{-5}$	0,001	$6,20 \times 10^{-5}$	$2,13 \times 10^{-4}$	$5,07 \times 10^{-4}$	$2,93 \times 10^{-7}$	0,002
29	$5,65 \times 10^{-4}$	$6,15 \times 10^{-5}$	0,001	$6,00 \times 10^{-5}$	$2,10 \times 10^{-4}$	$5,00 \times 10^{-4}$	$2,77 \times 10^{-7}$	0,001
30	$8,10 \times 10^{-4}$	$8,82 \times 10^{-5}$	0,001	$8,40 \times 10^{-5}$	$2,90 \times 10^{-4}$	$6,87 \times 10^{-4}$	$4,02 \times 10^{-7}$	0,003
31	$2,73 \times 10^{-4}$	$2,95 \times 10^{-5}$	0,001	$2,90 \times 10^{-5}$	$1,07 \times 10^{-4}$	$2,53 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-7}$	$3,86 \times 10^{-4}$
32	$2,41 \times 10^{-4}$	$2,62 \times 10^{-5}$	0,001	$2,60 \times 10^{-5}$	$9,43 \times 10^{-5}$	$2,23 \times 10^{-4}$	$1,18 \times 10^{-7}$	$3,41 \times 10^{-4}$
33	$2,16 \times 10^{-4}$	$2,35 \times 10^{-5}$	0,001	$2,28 \times 10^{-5}$	$8,40 \times 10^{-5}$	$1,99 \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-7}$	$3,00 \times 10^{-4}$
34	$3,25 \times 10^{-4}$	$3,53 \times 10^{-5}$	0,001	$3,40 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-4}$	$2,98 \times 10^{-4}$	$1,58 \times 10^{-7}$	$5,00 \times 10^{-4}$

35	$2,00 \times 10^{-4}$	$2,17 \times 10^{-5}$	0,001	$2,14 \times 10^{-5}$	$7,85 \times 10^{-5}$	$1,86 \times 10^{-4}$	$1,00 \times 10^{-7}$	$2,86 \times 10^{-4}$
36	$1,77 \times 10^{-4}$	$1,92 \times 10^{-5}$	0,001	$1,88 \times 10^{-5}$	$6,90 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	$1,00 \times 10^{-7}$	$2,50 \times 10^{-4}$
37	$3,00 \times 10^{-4}$	$3,25 \times 10^{-5}$	0,001	$3,20 \times 10^{-5}$	$1,16 \times 10^{-4}$	$2,76 \times 10^{-4}$	$1,46 \times 10^{-7}$	$4,43 \times 10^{-4}$
38	$3,33 \times 10^{-4}$	$3,62 \times 10^{-5}$	0,001	$3,60 \times 10^{-5}$	$1,29 \times 10^{-4}$	$3,04 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-7}$	$5,00 \times 10^{-4}$
39	$2,50 \times 10^{-4}$	$2,73 \times 10^{-5}$	0,001	$2,68 \times 10^{-5}$	$9,85 \times 10^{-5}$	$2,34 \times 10^{-4}$	$1,23 \times 10^{-7}$	$3,66 \times 10^{-4}$
40	$2,90 \times 10^{-4}$	$3,15 \times 10^{-5}$	0,001	$3,10 \times 10^{-5}$	$1,13 \times 10^{-4}$	$2,68 \times 10^{-4}$	$1,41 \times 10^{-7}$	$4,28 \times 10^{-4}$

Примечание (Note): ТВК – точка воздействия концентраций (point of exposure to concentrations).

Таблица 7
Индивидуальный канцерогенный риск по точкам воздействия (доли единицы)
Table 7
Individual carcinogenic risk by exposure points (fractions of a unit)

№ ТВК	Формальдегид	Бенз(а)пирен	Суммарно
1	$2,05 \times 10^{-7}$	$1,66 \times 10^{-11}$	$2,05 \times 10^{-7}$
2	$4,26 \times 10^{-7}$	$3,72 \times 10^{-11}$	$4,26 \times 10^{-7}$
3	$1,42 \times 10^{-7}$	$7,91 \times 10^{-12}$	$1,42 \times 10^{-7}$
4	$1,08 \times 10^{-7}$	$5,74 \times 10^{-12}$	$1,08 \times 10^{-7}$
5	$1,52 \times 10^{-7}$	$1,02 \times 10^{-11}$	$1,52 \times 10^{-7}$
6	$1,18 \times 10^{-7}$	$6,53 \times 10^{-12}$	$1,18 \times 10^{-7}$
7	$9,33 \times 10^{-8}$	$4,31 \times 10^{-12}$	$9,33 \times 10^{-8}$
8	$6,16 \times 10^{-8}$	$1,64 \times 10^{-12}$	$6,16 \times 10^{-8}$
9	$4,56 \times 10^{-8}$	$1,11 \times 10^{-12}$	$4,56 \times 10^{-8}$
10	$5,24 \times 10^{-8}$	$1,23 \times 10^{-12}$	$5,24 \times 10^{-8}$
11	$3,79 \times 10^{-8}$	$1,11 \times 10^{-12}$	$3,79 \times 10^{-8}$
12	$9,59 \times 10^{-8}$	$4,50 \times 10^{-12}$	$9,59 \times 10^{-8}$
13	$6,27 \times 10^{-8}$	$1,70 \times 10^{-12}$	$6,27 \times 10^{-8}$
14	$5,32 \times 10^{-8}$	$1,29 \times 10^{-12}$	$5,32 \times 10^{-8}$
15	$5,99 \times 10^{-8}$	$1,46 \times 10^{-12}$	$5,99 \times 10^{-8}$
16	$2,87 \times 10^{-8}$	$5,62 \times 10^{-13}$	$2,87 \times 10^{-8}$
17	$1,72 \times 10^{-8}$	$2,70 \times 10^{-13}$	$1,72 \times 10^{-8}$
18	$1,50 \times 10^{-8}$	$2,31 \times 10^{-13}$	$1,50 \times 10^{-8}$
19	$1,66 \times 10^{-8}$	$2,61 \times 10^{-13}$	$1,66 \times 10^{-8}$
20	$2,39 \times 10^{-8}$	$4,18 \times 10^{-13}$	$2,39 \times 10^{-8}$
21	$2,02 \times 10^{-8}$	$3,32 \times 10^{-13}$	$2,02 \times 10^{-8}$
22	$1,89 \times 10^{-8}$	$3,05 \times 10^{-13}$	$1,89 \times 10^{-8}$
23	$1,27 \times 10^{-8}$	$1,92 \times 10^{-13}$	$1,27 \times 10^{-8}$
24	$1,33 \times 10^{-8}$	$2,01 \times 10^{-13}$	$1,33 \times 10^{-8}$
25	$1,79 \times 10^{-8}$	$2,86 \times 10^{-13}$	$1,79 \times 10^{-8}$
26	$2,80 \times 10^{-8}$	$5,42 \times 10^{-13}$	$2,80 \times 10^{-8}$
27	$2,13 \times 10^{-8}$	$3,61 \times 10^{-13}$	$2,13 \times 10^{-8}$
28	$2,00 \times 10^{-8}$	$3,26 \times 10^{-13}$	$2,00 \times 10^{-8}$
29	$1,97 \times 10^{-8}$	$3,09 \times 10^{-13}$	$1,97 \times 10^{-8}$
30	$2,71 \times 10^{-8}$	$4,48 \times 10^{-13}$	$2,71 \times 10^{-8}$
31	$9,96 \times 10^{-9}$	$1,49 \times 10^{-13}$	$9,96 \times 10^{-9}$
32	$8,81 \times 10^{-9}$	$1,31 \times 10^{-13}$	$8,81 \times 10^{-9}$
33	$7,85 \times 10^{-9}$	$1,17 \times 10^{-13}$	$7,85 \times 10^{-9}$
34	$1,17 \times 10^{-8}$	$1,76 \times 10^{-13}$	$1,17 \times 10^{-8}$
35	$7,33 \times 10^{-9}$	$1,09 \times 10^{-13}$	$7,33 \times 10^{-9}$
36	$6,45 \times 10^{-9}$	$9,59 \times 10^{-14}$	$6,45 \times 10^{-9}$
37	$1,09 \times 10^{-8}$	$1,63 \times 10^{-13}$	$1,09 \times 10^{-8}$
38	$1,20 \times 10^{-8}$	$1,81 \times 10^{-13}$	$1,20 \times 10^{-8}$
39	$9,21 \times 10^{-9}$	$1,37 \times 10^{-13}$	$9,21 \times 10^{-9}$
40	$1,06 \times 10^{-8}$	$1,57 \times 10^{-13}$	$1,06 \times 10^{-8}$

Примечание (Note): ТВК – точка воздействия концентраций (point of exposure to concentrations).

в пределах от $6,45 \times 10^{-9}$ до $4,26 \times 10^{-7}$ в зависимости от расположения ТВК. Полученные значения соответствуют минимальному уровню, так как не превышают 1×10^{-6} . Удельный вес формальдегида в формировании риска является преобладающим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коэффициенты опасности при острых и хронических ингаляционных воздействиях загрязняющих веществ не превышают 0,1, что соответствует мини-

мальному уровню неканцерогенного риска. Суммарные значения индивидуального канцерогенного риска также соответствуют минимальному уровню (не превышают 1×10^{-6}), находясь в пределах от $6,45 \times 10^{-9}$ до $4,26 \times 10^{-7}$. Таким образом, атмосферные выбросы ООО «Изолит-НК» не оказывают существенного влияния на здоровье населения города Новокузнецка.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zaitseva EA, Sharapova JS, Vtorushina AN. Assessment of environmental safety of the population in Kemerovo region. *XXI Century. Technosphere Safety*. 2022; 7(1): 85-95. Russian (Зайцева Е.А., Шарапова Ю.С., Вторушина А.Н. Оценка экологической безопасности для населения Кемеровской области //XXI век. Техносферная безопасность. 2022. Т. 7, № 1. С. 85-95.) doi: 10.21285/2500-1582-2022-1-85-95
- Skovronskaya SV, Meshkov NA, Valtseva EA, Ivanova SV. Priority risk factors for population health in large industrial cities. *Hygiene and Sanitation*. 2022; 101(4): 459-467. Russian (Сковронская С.А., Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Иванова С.В. Приоритетные факторы риска для здоровья населения крупных промышленных городов //Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, № 4. С. 459-467.) doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-4-459-467
- Savilov ED, Anganova EV, Ilina SV, Stepanenko LA. Technogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(6): 507-512. Russian (Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз //Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 6. С. 507-512.) doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-6-507-512
- Zakharenkov VV, Golikov RA, Surzhikov DV, Oleshchenko AM, Kisliitsyna VV, Korsakova TG. Risk assessment for the population health related to the emissions of large enterprises. *International Journal of Applied and fundamental research*. 2016; (7-5): 801-804. Russian (Захаренков В.В., Голиков Р.А., Суржииков Д.В., Олещенко А.М., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г. Оценка риска для здоровья населения, связанного с выбросами крупных предприятий //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 7-5. С. 801-804.)
- Surzhikov DV, Kisliitsyna VV, Shtaiger VA, Golikov RA. Experience in using statistical and mathematical technologies to assess the impact of atmospheric pollution on public health in a large industrial center. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100(7): 663-667. Russian (Суржииков Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А., Голиков Р.А. Опыт применения статистико-математических технологий для оценки влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения в крупном промышленном центре //Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 7. С. 663-667.) doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-7-663-667
- Zaitseva NV, Onishchenko GG, May IV, Shur PZ. Developing the methodology for health risk assessment within public management of sanitary-epidemiological welfare of the population. *Health risk analysis*. 2022; (3): 4-20. Russian (Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Май И.В., Шур П.З. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения //Анализ риска здоровью. 2022. № 3. С. 4-20.) doi: 10.21668/health.risk/2022.3.01
- Methods for calculating the dispersion of emissions of harmful (polluting) substances into the atmospheric air: Introduced from 6.06.17. М., 2017. 110 p. Russian (Методы расчетов рассеивания выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферном воздухе: Введены с 6.06.17. М., 2017. 110 с.)
- SanPiN 1.2.3685-21 «Hygienic standards and requirements for ensuring the safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans». М., 2021. 465 p. Russian (СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». М., 2021. 465 с.)
- Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals polluting the environment «G 2.1.10.3968-23». М.: Federal Service for Surveillance in Healthcare, 2023. 203 p. Russian (Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р 2.1.10.3968-23. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 2023. 203 с.)

Сведения об авторе:

КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, канд. мед. наук, ведущ. науч. сотрудник лаборатории экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

СУРЖИКОВ Дмитрий Вячеславович, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Information about author:

KISLITSYNA Vera Victorovna, candidate of medical sciences, leading researcher of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

SURZHNIKOV Dmitry Vyacheslavovich, doctor of biological sciences, docent, head of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Сведения об авторе:

ГОЛИКОВ Роман Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

ЛИКОНЦЕВА Юлия Сергеевна, науч. сотрудник лаборатории экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

МОТУЗ Ирэна Юрьевна, ст. науч. сотрудник лаборатории экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

Information about author:

GOLIKOV Roman Anatolyevich, candidate of medical sciences, senior researcher of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

LIKONTSEVA Yuliya Sergeevna, researcher of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

MOTUZ Irena Yuryevna, senior researcher of the human ecology and environmental health laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: КИСЛИЦЫНА Вера Викторовна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кулузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППЗ
Тел: 8 (3843) 79-65-49 E-mail: ecologia_nie@mail.ru

Информация для цитирования:

Петров А.Г., Хорошилова О.В., Семенихин В.А., Филимонов С.Н., Черных Н.С. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВ РУКОВОДИТЕЛЯ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ПОВЫШЕНИЮ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ // Медицина в Кузбассе. 2025. № 1. С. 22-26.

Петров А.Г., Хорошилова О.В., Семенихин В.А., Филимонов С.Н., Черных Н.С.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВ РУКОВОДИТЕЛЯ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ПОВЫШЕНИЮ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Современная концепция успешного управления аптечной организацией в целом ориентирована на такие ценности, как эффективность реализации трудового и личного потенциала руководителя и работающих в ней специалистов. Повышение конкурентных позиций аптечных организаций требует от их руководителей таких способностей и личностных качеств, как умение управлять собой и влиять на окружающих, решать различного рода проблемы и осуществлять мотивацию подчиненных, проявлять свои креативные подходы к управлению профессиональной деятельностью специалистов и формированию благоприятного социально-психологического климата в коллективе.

Ключевые слова: маркетинговое исследование; анкетирование; аптечная организация; качества руководителя; конкурентные преимущества; управленческие решения

Petrov A.G., Khoroshilova O.V., Semenikhin V.A., Filimonov S.N., Chernykh N.S.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Scientific Research Institute of Complex Problems of Hygiene and occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING THE QUALITIES OF A LEADER THAT CONTRIBUTE TO INCREASING THE COMPETITIVE ADVANTAGES OF PHARMACY ORGANIZATIONS

The modern concept of successful management of a pharmacy organization as a whole is focused on such values as the effectiveness of realizing the labor and personal potential of the head and the specialists working in it. Increasing the competitive position of pharmacy organizations requires their managers to have such abilities and personal qualities as: the ability to manage themselves and influence others, solve various kinds of problems and motivate subordinates, show their creative approaches to managing the professional activities of specialists and the formation of a favorable socio-psychological climate in the team.

Key words: marketing research; questionnaires; pharmacy organization; executive qualities; competitive advantages; management decisions

Современная концепция успешного управления аптечной организацией (АО) в целом ориентирована на такие ценности, как эффективность реализации трудового и личного потенциала руководителя и работающих в ней специалистов. С целью оценки профессионального, организационного и личного потенциала руководителя как фактора, повышающего конкурентоспособность возглавляемой им организации, был проведен социологический опрос руководителей АО в форме анкетирования.

Исходя из того, что анкетирование — психологический вербально-коммуникативный метод, в котором в качестве средства для сбора сведений от респондента используется специально оформленный перечень вопросов, нами были сформированы четыре группы: профессиональная компетентность; организаторские качества; деловые качества; личностные качества.

Для выявления организационно-управленческих качеств руководителя АО была предложена анкета. Анкета включала 42 характеристики, которые в полной мере отражают черты личности руководителя. Классификация организационно-управленческих качеств руководителя приведена в таблице [1, 2].

Под профессиональной компетентностью понимают знания и опыт руководителя, наличие профессиональных знаний и умений в сфере управления, умение управлять подчиненными, знание работы.

Организаторские качества включают в себя взаимоотношения с людьми: тяга к лидерству, умение контактировать с подчиненными, личная привлекательность.

Деловые качества включают в себя отношение к делу: умение стратегически мыслить, предприимчивость (тактика действий) и личная организованность.

Таблица
Классификация организационно-управленческих качеств руководителя
Table
Classification of organizational and managerial qualities of the leader

Профессиональная компетентность	Организаторские качества	Деловые качества	Личностные качества
	Общительность		
	Инициативность		
Знание фактов, данных	Внимательное отношение к людям	Способность творчески осуществлять свою деятельность	Чувство юмора
Работоспособность	Энергичность		Аккуратность
Умение предвидеть	Требовательность к людям	Умение организовать свою работу	Вежливость
Умение правильно и объективно оценивать работу подчиненных	Умение организовывать людей		Усидчивость
Умение разумно рисковать	Умение выслушивать	Требовательность к себе	Исполнительность
Умение работать ровно, без сбоев	Умение убеждать	Единство слов и дела	Самостоятельность
Профессионализм и высокая компетентность	Умение выступить	Умение ценить время	Твердость и решительность
	Тактичность	Умение доводить до конца начатое	Опрятность
Умение анализировать	Активность в работе по сплочению коллектива	Умение показать личный пример	Умение управлять своими эмоциями
Умение контролировать	Умение поддержать инициативу		Целеустремленность
Умение инструктировать	Умение заинтересовать в выполнении работы		Дисциплинированность
	Способность заразить энтузиазмом		

Под личностными качествами понимают черты характера руководителя, внешний вид, духовные качества и культуру поведения в обществе.

Цель исследования – обоснование методических подходов оценки качеств руководителя, способствующих повышению конкурентных преимуществ аптечных организаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились факторы, влияющие на качества руководителей аптечных организаций, выявленные в процессе опроса руководителей. Персоналу АО предлагалось оценить своего руководителя. Были использованы следующие научные методы: контент-анализ, информационно-аналитические, социологические, маркетинговые. Материал обработан в программе Statistica 10. В качестве изучаемого явления рассматривались вопросы для определения качеств руководителя.

Необходимое количество АО для исследования в форме анкетирования (n) определялось по формуле случайной бесповторной выборки (1):

$$n = (t^2 \times 0,25 \times N) / (N \times \Delta^2 + t^2 \times 0,25), \quad (1)$$

где N – генеральная совокупность (общее число аптек); $t = 2,0$; $\Delta = 0,05-0,1$.

Общее количество аптек, входящих в состав исследуемых аптечных сетей, составляет 233 аптеки. Например, при $N = 233$ аптеки по формуле (1):

$$n = 2^2 \times 0,25 \times 233 / (233 \times 0,1^2 + 2^2 \times 0,25) = 70 \text{ аптек.}$$

Были опрошены руководители и персонал выбранных для исследования АО, что составляет 420 человек и дает $P = 95\%$ и $\Delta = 5\%$.

Персоналу АО предлагалось оценить своего непосредственного руководителя по вышеперечисленным качествам (табл.) и выставить оценки:

5 – если данное качество полностью выражено у руководителя,

4 – если данное качество не полностью выражено у руководителя,

3 – если данное качество слабо выражено у руководителя,

2 – если данное качество у руководителя совершенно не выражено.

Чтобы определить среднюю ошибку разности средних и оценить достоверность результатов, был применен способ определения среднего квадратичного отклонения по размаху, составленный С.Е. Ермолаевым.

Формула определения среднего квадратичного отклонения по размаху:

$$\sigma = x_{\max} - x_{\min} / K,$$

где x_{\max} , x_{\min} – наибольшее и наименьшее значение измеряемой величины; $(x_{\max} - x_{\min})$ – размах (размахом называется разность между наибольшим и наименьшим значением измеряемой величины); K – коэффициент, соответствующий определенной величине размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования было выявлено, что среди руководителей АО преобладают женщины – 95%, мужчины составляют всего 5%. Руководителей АО в возрасте до 30 лет было 7%, от 31 до 40 лет – 28%, от 41 до 50 лет – 38%, старше 50 лет – 27%. Стаж работы на руководящей должности составил: менее 1 года – 5%, от 1 до 5 лет – 20%, от 6 до 10 лет – 55%, более 10 лет – 20%.

Таким образом, установлено, что среди руководителей АО преобладают женщины, подавляющее большинство руководителей были в возрасте от 31 до 50 лет, со стажем работы от 6 до 10 лет.

Для эффективного управления руководитель должен знать индивидуальные особенности людей, факторы, влияющие на их поведение, и поведение социальных групп, уметь их использовать для мотивации персонала и формирования организационной культуры. В фармацевтической отрасли данный аспект имеет особую актуальность, так как управленческой деятельностью традиционно занимаются люди, не получившие фундаментальной подготовки в этой области.

На основании анкетных данных подсчитан средний балл по каждой группе организационно-управленческих качеств руководителя и выявлена доля их значимости в общем составе.

В современных условиях рынка происходит расширение прав и ответственности организаций, что требует более гибкой адаптации к происходящим изменениям. Ставятся новые цели и задачи, которые раньше аптеки самостоятельно не решали, например: выполнение маркетинговой деятельности, разработка стратегии и политики перспективного развития, изыскание необходимых для их реализации средств (ресурсов), подбор соответствующих специалистов, решение вопросов, связанных с модернизацией организационной структуры и т.п. Большинство АО ведут самостоятельный баланс, имеют свой расчетный счет в банке, самостоятельно осуществляют выбор поставщиков, покупателей и т.п. [3-5].

Структура качеств руководителей АО представлена на рисунке 1 [2].

Внешность представляет собой один из источников невербальной информации о человеке. Мимика, жестикация, улыбка, контакт глаз и, наконец, речь относятся к особенностям вербального и невербального поведения и являются способом самоподачи [6, 7].

Очень важно, чтобы эти средства не противоречили друг другу: их совпадение усиливает доверие к человеку и повышает его авторитет. Самоподача, по существу, состоит в управлении вниманием партнера и играет важную роль в деловых отношениях. Поэтому качества руководителя – это система, в основе которой лежит, в первую очередь, адекватное позиционирование себя той целевой аудитории, на которую он рассчитывает [2, 7, 8].

Личностные особенности оказывают непосредственное влияние на формирование образа руководителя у его подчиненных, на то, как он будет ими воспринят. Современный руководитель – это управляющий, руководящий большим коллективом людей, а также лидер, способный вести за собой подчиненных, обладающий высоким профессионализмом [2, 7].

Качество работы руководителя АО выступает как один из инструментов достижения ее стратегических целей, затрагивающих основные стороны деятельности и ориентированных на перспективу [2, 7, 9].

Исследованием установлено, что основная масса среди руководителей АО – женщины. Они лучше сглаживают конфликты, чем мужчины, и глубже вникают в суть конфликта [1, 2, 7]. Особую значимость среди руководителей АО приобретают такие качества, как профессиональная компетентность.

Исследованием установлено, что средний балл по качеству, определяющему профессиональную компетентность руководителя, составил $4,25 \pm 0,31$ балла; по качеству организаторских способностей – $4,3 \pm 0,28$; а деловые и личностные качества руководителя составили $4,46 \pm 0,25$ и $4,34 \pm 0,28$ балла соответственно.

Качества руководителя АО оценивались в соответствии со шкалой оценки, изображенной на рисунке 2.

Рисунок 1

Структура качеств руководителя аптечной организации

Figure 1

Structure of qualities of the head of a pharmacy organization



Рисунок 2
Шкала оценки качеств руководителя аптечной организации
Figure 2
Rating scale for the qualities of a pharmacy organization manager



Оценка качеств руководителя показала, что все характеристики, определяющие его организационно-управленческую деятельность, не полностью соответствуют желаемому качеству.

Выявлено, что для формирования качеств руководителя наиболее ценны такие характеристики, как деловые качества, повышающие конкурентные преимущества организации ($4,46 \pm 0,25$), и личностные качества ($4,34 \pm 0,28$).

Наименьшую оценку у руководителей получили профессиональная компетентность и организаторские качества, что соответствует $4,25 \pm 0,31$ и $4,3 \pm 0,28$ балла.

На основе анализа качества руководителя были разделены на 2 группы: качества, которые не полностью (3-4,5) или полностью (4,5-5) соответствуют желаемому результату.

Установлено, что не полностью соответствуют желаемому качеству руководителя такие профессиональные качества, как умение правильно и объективно оценивать работу подчиненных ($4,0 \pm 0,44$), умение разумно рисковать ($4,0 \pm 0,44$).

Полностью соответствуют желаемому качеству руководителя такие профессиональные качества, как работоспособность ($4,5 \pm 0,22$), умение работать ровно без сбоев ($4,5 \pm 0,22$), профессионализм и высокая компетентность ($4,5 \pm 0,22$).

Из организаторских качеств, которые не полностью соответствуют желаемому качеству руководителя, можно выделить инициативность ($4,0 \pm 0,44$), тактичность ($4,0 \pm 0,44$), умение организовывать людей ($4,25 \pm 0,22$). Полностью соответствуют высокому уровню качества руководителя такие организаторские качества, как умение выслушать ($4,75 \pm 0,22$), способность заразить энтузиазмом ($4,5 \pm 0,22$), требовательность к людям ($4,5 \pm 0,22$).

Из личностных качеств наибольшую оценку получили исполнительность ($4,75 \pm 0,22$), твердость и решительность ($4,75 \pm 0,22$). Наименее ценны для формирования качества руководителя такие личностные качества, как чувство юмора ($3,75 \pm 0,22$), вежливость ($4,0 \pm 0,44$).

Таким образом, оценка руководителей с помощью опросов играет важную роль в управлении современными АО. Это не только способ измерить эффективность лидера, его качество и влияние на производительность АО, но и мощный инструмент для развития и улучшения управленческих навыков руководителя. Регулярная и правильно организованная оценка качеств руководителя помогает укреплять корпоративную культуру, способствует росту лояльности сотрудников и повышает общую эффективность работы АО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе социологического опроса установлено, что среди руководителей аптечных организаций преобладают женщины, подавляющее большинство руководителей находятся в возрасте от 31 до 50 лет и со стажем работы от 6 до 10 лет. Качества руководителя оценивались в соответствии с разработанной шкалой балльной оценки. Значение среднего балла по качеству, определяющему профессиональную компетентность руководителя – $4,25 \pm 0,31$; по качеству организаторских способностей – $4,3 \pm 0,28$; а деловые и личностные качества получили оценки $4,46 \pm 0,25$ и $4,34 \pm 0,28$ балла соответственно. Результаты выполненной оценки качеств руководителей АО показали, что ряд из них не соответствует желаемому качеству, следовательно, имеется потенциал их роста, выступающий как один из инструментов достижения стратегических целей организации, сориентированных на повышение ее конкурентоспособности. Проведенное исследование подтверждает необходимость детальной оценки качеств руководителей аптечных организаций.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kuzubova EL. Social management in the work of pharmaceutical organizations. Moscow: ICFER, 2003. 240 p. Russian (Кузубова Е.Л. Социальный менеджмент в работе фармацевтических организаций. М.: МЦФЭР, 2003. 240 с.)
2. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV, Knysh OV, Semenikhin VA. Risk management in pharmacy organizations in the regional system of drug care for the population: monograph. Kemerovo, 2024. 246 p. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В., Кныш О.И., Семенихин В.А. Риск-менеджмент в аптечных организациях в региональной системе лекарственной помощи населению: монография. Кемерово, 2024. 246 с.)

3. Antonov GD, Ivanova OP, Tumin VM. Managing the competitiveness of an organization: studies. the manual. M.: Aquanika, 2014. 300 p. Russian (Антонов Г.Д., Иванова О.П., Тумин В.М. Управление конкурентоспособностью организации: учеб. пособие. М.: Акваника, 2014. 300 с.)
4. Asaul AN, Grakhov VP, Koval OS, Rybnov EI. Theory and practice of making and implementing managerial decisions in entrepreneurship. SPb., 2014. 304 p. Russian (Асаул А.Н., Грахов В.П., Коваль О.С., Рыбнов Е.И. Теория и практика принятия и реализации управленческих решений в предпринимательстве. СПб., 2014. 304 с.)
5. Glembotskaya GT. In the labyrinths of pharmaceutical management. M.: Litterra, 2007. 256 p. Russian (Глембоцкая Г.Т. В лабиринтах фармацевтического менеджмента. М.: Литтерра, 2007. 256 с.)
6. Maksimkina EA. Components of competitive advantages. *Pharmaceutical Bulletin*. 2002; 4: 9-12. Russian (Максимкина Е.А. Слагаемые конкурентных преимуществ //Фармацевтический вестник. 2002. № 4. С. 9-12.)
7. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV, Sashko YuA. A differentiated approach to improving the effectiveness of realizing the personal potential of the head of a pharmacy organization. *Pharmacy*. 2022; 71(5): 45-50. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В., Сашко Ю.А. Дифференцированный подход к повышению эффективности реализации личностного потенциала руководителя аптечной организации //Фармация. 2022. Т. 71, № 5. С. 45-50.) doi: 10.29296/25419218-2022-05-07
8. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV, Sashko YuA, Semenikhin VA. Conceptual models for the formation and assessment of the quality of pharmacy organizations. *Modern organization of drug provision*. 2022; 9(4): 32-45. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В. Сашко Ю.А., Семенихин В.А. Концептуальные модели для формирования и оценки качества работы аптечных организаций //Современная организация лекарственного обеспечения. 2022. Т. 9, № 4. С. 32-45.) doi: 10.30809/solo.4.2022.3
9. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV, Sashko YuA, Semenikhin VA. Modern approaches to the formation of the social policy of a pharmacy organization to stimulate and motivate labor, increasing the competitive advantage of the organization. *Modern organization of drug provision*. 2023; 10(1): 17-23. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В., Сашко Ю.А., Семенихин В.А. Современные подходы к формированию социальной политики аптечной организации по стимулированию и мотивации труда, повышающие конкурентное преимущество организации //Современная организация лекарственного обеспечения. 2023. Т. 10, № 1. С. 17-23.) doi: 10.30809/solo.1.2023.2.)

Сведения об авторе:

ПЕТРОВ Андрей Георгиевич, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

ХОРОШИЛОВА Ольга Владимировна, канд. фарм. наук, ассистент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

СЕМЕНИХИН Виктор Андреевич, доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: viansem@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Information about author:

PETROV Andrey Georgievich, doctor of pharmaceutical sciences, docent, professor of the department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

KHOROSHILOVA Olga Vladimirovna, candidate of pharmaceutical sciences, assistant, department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

SEMENIKHIN Victor Andreevich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty therapy, occupational diseases and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: viansem@yandex.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ХОРОШИЛОВА Ольга Владимировна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.01.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-27-31 EDN: GFVFLG

Информация для цитирования:

Богданович К.В. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ СИЛЬВИНИТА // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 27-31.

Богданович К.В.Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ СИЛЬВИНИТА

Цель исследования – проанализировать заболеваемость с временной утратой трудоспособности, обусловленную болезнями органов дыхания, на предприятии по переработке сильвинита.

Материалы и методы. Проанализировали 5274 случая временной нетрудоспособности, обусловленных группой болезней органов дыхания, работников предприятия по переработке сильвинита по методике углубленного анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности по данным персонального («лицевого») учета с расчетом показателей относительного риска и этиологической доли для определения производственной обусловленности уровня заболеваемости (с использованием группы контроля – работников, не подверженных воздействию вредных факторов).

Результаты. Значения показателей числа случаев и числа дней нетрудоспособности на 100 работающих, а также средней длительности одного случая в отдельные годы анализируемого периода находились выше нормирующих показателей для химической и нефтехимической отраслей. Болезни органов дыхания, как причина временной нетрудоспособности, занимали первое ранговое место в структуре случаев и дней нетрудоспособности на анализируемых подразделениях предприятия. Среди отдельных нозологических форм болезней органов дыхания лидирующий вклад в число случаев и дней нетрудоспособности вносили острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей; отмечались длительные случаи временной нетрудоспособности в данной группе. Значения показателей относительного риска и этиологической доли для группы болезней органов дыхания на отдельных подразделениях предприятия свидетельствуют о средней и высокой степени производственной обусловленности более высокого уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

Заключение. Возможность развития у работников предприятия по переработке сильвинита производственно обусловленных заболеваний определяет необходимость разработки комплекса медицинских профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности в группе болезней органов дыхания.

Ключевые слова: переработка сильвинита; заболеваемость с временной утратой трудоспособности; производственно обусловленная заболеваемость; болезни органов дыхания; относительный риск; этиологическая доля

Bahdanovich K.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

RESPIRATORY DISEASE INCIDENCE IN WORKERS OF SYLVINITE PROCESSING ENTERPRISE

The study aim was to analyze disease incidence with temporary disability due to respiratory diseases at the sylvinite processing enterprise.

Materials and methods. 5274 cases of temporary disability of workers of the sylvinite processing enterprise caused by a group of respiratory diseases were analyzed using the method of in-depth analysis of the disease incidence with temporary disability according to personal («individual») accounting with the calculation of relative risk and etiological fraction to determine the industrial causality of the disease incidence level (using a control group of workers, not exposed to harmful factors).

Results. The values of the indices for the number of cases and the number of days of temporary disability per 100 workers, as well as the average duration of one case in different years of the analyzed period were higher than the normalizing indicators for the chemical and petrochemical industries. Respiratory diseases as a cause of temporary disability occupied the first rank in the structure of cases and days of disability in the analyzed enterprise subdivisions. Among the individual nosological forms of respiratory diseases, acute respiratory infections of the upper respiratory tract made a leading contribution to the number of cases and days of temporary disability, and long-term cases of temporary disability were noted in this group. The values of the relative risk and etiological fraction indices for the group of respiratory diseases in certain enterprise subdivisions indicate an average and high degree of industrial causality of a higher disease incidence level with temporary disability.

Conclusion. The possibility of the development of industrial-related diseases among the workers of sylvinite processing enterprise determines the need to elaborate a set of medical preventive measures aimed at reducing the disease incidence with temporary disability in the group of respiratory diseases.

Key words: processing of sylvinite; disease incidence with temporary disability; industrial-related incidence; respiratory diseases; relative risk; etiological fraction

Химическая промышленность, к которой относится производство калийных удобрений, является одной из важнейших отраслей промышленности Республики Беларусь — ее удельный вес в общем объеме промышленного производства в 2020 году составил 8%, а среднесписочная численность работников отрасли составляла 5,4-5,5% от среднесписочной численности работников промышленности в целом в период 2016-2020 гг. В 2023 году списочная численность работников отрасли составила 45,8 тыс. человек [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, болезни органов дыхания относятся к основным причинам смерти населения в мире [2]. В структуре заболеваемости населения Республики Беларусь они занимают лидирующие позиции, обуславливая около 50% случаев с диагнозом, установленным впервые (в 2020 г. — 54,4%, в 2021 г. — 56,5%, в 2022 г. — 52,0%, в 2023 г. — 52,2%) [3]. Включая в себя острые и хронические заболевания (J00-J99 по МКБ-10), они вызывают временную и стойкую утрату трудоспособности населения и снижение качества жизни, являясь при этом потенциально предотвратимыми.

Выделение в воздух рабочей зоны промышленной пыли на рабочих местах является одной из причин развития болезней органов дыхания, что может отражаться на уровне заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников горно-химических производств, а также приводить к изменению структуры заболеваемости по сравнению с неэкспонированным населением и развитию производственно обусловленных заболеваний.

Производственно обусловленная и профессиональная заболеваемость работников связана с условиями труда на рабочих местах. В свою очередь, условия труда зависят от технологии выемки руды в рудниках и обогащения сильвинита, технологического оборудования, применяемых средств коллективной защиты.

Условия труда работников рудника характеризуются сочетанным воздействием на работающих производственного шума, неблагоприятного (нагревающего) микроклимата, вибрации, пыли [4].

Гигиеническая оценка условий и характера труда позволяет разработать комплекс мероприятий, направленных на профилактику неблагоприятного воздействия факторов производственной среды на здоровье работников [5]. Результаты анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности, в особенности определение производственно обусловленной заболеваемости, могут быть использованы для выбора конкретных медицинских профилактических мероприятий, разработки комплексных подходов и программ профилактики с учетом специфичных для предприятия заболеваний.

Цель работы — проанализировать заболеваемость с временной утратой трудоспособности, обусловленную болезнями органов дыхания, на предприятии по переработке сильвинита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовали данные о количестве случаев и дней временной нетрудоспособности работников рудника рудоуправления (РУ) и двух сильвинитовых обогатительных фабрик (СОФ 1 и СОФ 2) предприятия по переработке сильвинита за период 2016-2018 гг., которые получили из формы «Отчет о причинах временной нетрудоспособности» (4-нетрудоспособность, утверждена Постановлением Национального статистического комитета Республики Беларусь 04.11.2022 № 116) и на основе данных полицейского учета. В анализируемый период на заболеваемость не влияли внешние факторы (период до пандемии).

Количество проанализированных случаев временной нетрудоспособности, обусловленных болезнями органов дыхания, составило 5274 случая средних работников, подверженных воздействию вредных факторов (из них на руднике рудоуправления — 2957 случаев; на сильвинитовой обогатительной фабрике 1 — 915 случаев, на сильвинитовой обогатительной фабрике 2 — 1340 случаев), и 62 случая временной нетрудоспособности работников, не подверженных воздействию вредных факторов (группа контроля).

Для оценки заболеваемости с временной утратой трудоспособности использована методика и нормирующие показатели числа случаев, дней временной утраты трудоспособности на 100 работающих и средней длительности одного случая, приведенные в инструкции по применению «Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска» [6].

Рассчитывали показатели числа случаев и дней нетрудоспособности на 100 работающих, среднюю длительность одного случая нетрудоспособности, удельный вес в структуре случаев и дней временной нетрудоспособности отдельных нозологических форм в группе болезней органов дыхания.

Производственную обусловленность (влияние производственных факторов на здоровье, степень причинной связи нарушений здоровья с условиями труда) оценивали по показателям относительного риска (ОР) и этиологической доли (ЭД) [6, 7].

При расчете относительного риска в качестве контроля использовали число случаев временной нетрудоспособности работников отряда ведомственной охраны того же предприятия (работники, не подверженные влиянию вредных производственных факторов).

Статистическую достоверность различий показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников в группах сравнения определяли по величине критерия Стьюдента t ($t > 1,96$; $p < 0,05$) [8].

Обработку и анализ данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значение показателя числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих было выше нормирующего показателя в разрезе отрасли (42,8 случая) в 2016 г. на СОФ 2, в 2017 г. — на РУ, СОФ 1 и СОФ 2, в 2018 г. — на РУ и СОФ 2 (табл.). Значения показателей числа дней нетрудоспособности на 100 работающих и средней длительности одного случая были выше нормирующих для отрасли (279,9 дней на 100 работающих и 6,5 дней соответственно) в 2016, 2017 и 2018 гг. на всех трех анализируемых подразделениях предприятия (табл.).

Среднее значение показателя числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих за три года на РУ составило $42,5 \pm 4,32$ случая, на СОФ 1 — $38,0 \pm 4,05$ случаев, на СОФ 2 — $47,5 \pm 2,46$ случаев.

Значение показателя числа дней нетрудоспособности на 100 работающих в среднем за анализируемый период составило на РУ — $367,5 \pm 31,22$ дней, на СОФ 1 — $324,1 \pm 31,22$ дня, на СОФ 2 — $428,7 \pm 18,73$ дней.

Длительность одного случая в среднем за три года на РУ составила $8,7 \pm 0,28$ дней на СОФ 1 — $8,5 \pm 0,08$ дней, на СОФ 2 — $9,0 \pm 0,08$ дней.

Во все годы анализируемого периода болезни органов дыхания находились на первом ранговом месте среди причин временной нетрудоспособности как по числу случаев, так и дней нетрудоспособности. Данная группа болезней определяла от 40,09% (СОФ 1, 2016 г.) до 53,59% (СОФ 2, 2017 г.) случаев временной нетрудоспособности и от 27,41% (СОФ 1, 2016 г.) до 43,13% (СОФ 2, 2018 г.) дней временной нетрудоспособности работников анализируемых подразделений.

В самой группе болезней органов дыхания наибольший удельный вес по случаям временной нетрудоспособности имели острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22 по МКБ-10): на РУ они обуславливали $94,0 \pm 0,36\%$ от всех случаев временной нетрудоспособности в

группе болезней в среднем за три года, на СОФ 1 — $92,0 \pm 1,55\%$ от случаев временной нетрудоспособности группы, на СОФ 2 — $94,2 \pm 1,06\%$ от всех случаев. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей также обуславливали наибольшее количество дней временной нетрудоспособности среди отдельных нозологических форм группы болезней: в среднем за анализируемый период на РУ — $89,6 \pm 0,81\%$ от всех дней временной нетрудоспособности в группе болезней органов дыхания, на СОФ 1 — $84,8 \pm 2,51\%$ от количества дней временной нетрудоспособности группы, на СОФ 2 — $89,7 \pm 2,05\%$ от всех дней.

В группе болезней органов дыхания среди острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей отмечаются продолжительные случаи временной нетрудоспособности. В 2016 году самый продолжительный случай нетрудоспособности по данным нозологическим формам на анализируемых подразделениях составил 162 дня (РУ), в 2017 — 106 дней (РУ), в 2018 — 119 дней (РУ). Для СОФ 1 максимальная продолжительность одного случая составила в 2016 г. — 37 дней, в 2017 г. — 81 день, в 2018 г. — 75 дней. На СОФ 2 также выявляются схожие случаи — максимальная длительность одного случая в 2016 г. составила 60 дней, в 2017 г. — 87 дней, в 2018 г. — 68 дней.

Показатель ОР для группы болезней органов дыхания на РУ составил 1,99 ($t = 7,02$), ЭД = 49,81%. Для СОФ 1 ОР = 1,58 ($t = 3,70$), ЭД = 36,90%. В случае СОФ 2 значение показателя ОР = 2,16 ($t = 7,14$) и ЭД = 53,73%.

ОБСУЖДЕНИЕ

По вкладу в структуру случаев и дней временной нетрудоспособности работников предприятия по переработке силвинита болезни органов дыхания ожидаемо являются лидирующими. Основной вклад в показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности в группе болезней органов дыхания вносят острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей.

Таблица
Значения показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности для группы болезней органов дыхания на анализируемых подразделениях в отдельные годы
Table
The values of the incidence rates with temporary disability for the group of respiratory diseases in the analyzed subdivisions in individual years

Показатель	Нормирующий показатель в разрезе отрасли	Рудник рудоуправления			Сильвинитовая обогатительная фабрика 1			Сильвинитовая обогатительная фабрика 2		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Число случаев нетрудоспособности на 100 работающих, случаи	42,8	34,5	49,2	43,9	33,0	46,0	35,0	43,2	51,7	47,7
Число дней нетрудоспособности на 100 работающих, дни	279,9	316,8	424,4	361,2	284,3	385,6	302,2	394,5	459,1	432,6
Средняя длительность одного случая, дни	6,5	9,2	8,6	8,2	8,6	8,4	8,6	9,1	8,9	9,1

При оценке состояния здоровья на основе сравнения показателей заболеваемости с нормирующими показателями в разрезе отрасли можно отметить, что значения показателей числа дней нетрудоспособности на 100 работающих и средней длительности одного случая были выше нормирующих на всем протяжении исследуемого периода (даже в случае, когда значение показателя числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих не превышало нормирующий показатель), что может быть связано с наличием длительных случаев нетрудоспособности (что подтверждается при анализе продолжительности отдельных случаев острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей). Наличие продолжительных случаев заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей у работников всех анализируемых подразделений может говорить об изменениях здоровья, связанных с воздействием вредных факторов трудового процесса.

Причинно-следственная связь выявленных значений показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности с параметрами факторов производственной среды и трудового процесса подтверждается тем, что различия между сравниваемыми показателями числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих на РУ, СОФ 1, СОФ 2 и в группе контроля являются статистически достоверными.

Величина ОР и ЭД по показателю числа случаев нетрудоспособности на 100 работающих для болезней органов дыхания на РУ и СОФ 1 свидетельствует о средней степени производственной обуслов-

ленности более высокого уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работников при воздействии факторов условий труда; в данном случае присутствует вероятность возникновения нарушений состояния здоровья, носящих обратимый характер. На СОФ 2 степень производственной обусловленности оценивается как высокая; возможно возникновение стойких нарушений здоровья.

У работников всех трех подразделений возможно развитие производственно обусловленных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая и средняя степень связи уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности с воздействием факторов условий труда и возможность развития производственно обусловленных заболеваний у работников предпринятия по переработке силивинита определяет необходимость проведения медицинских профилактических мероприятий. Полученные результаты позволяют обосновать разработку комплекса медицинских профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности в группе болезней органов дыхания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. National Agency of Investment and Privatization: Chemical and petrochemical industry in the Republic of Belarus. 2023. Russian (Национальное агентство инвестиций и приватизации: Химическая и нефтехимическая отрасль в Республике Беларусь. 2023.) Available at: <https://investinbelarus.by/upload/medialibrary/418/9xsqtrctkrh7xmua9wy9t4bdufxrahb/KHimicheskaya-i-neftekhimicheskaya-otrasl-v-Respublike-Belarus.pdf> (accessed 12.11.2024)
2. The World Health Organization: The top 10 causes of death. Russian (Всемирная организация здравоохранения: 10 ведущих причин смерти в мире.) Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 12.11.2024)
3. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Statistical yearbook of the Republic of Belarus, 2024. Minsk, 2024. Russian (Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Статистический ежегодник Республики Беларусь, 2024. Минск, 2024.) Available at: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/66e/710tc5n78wkj4ulk6er8jxshk1m1k740.pdf> (accessed 12.11.2024)
4. Kosjachenko GE. Miners' labour conditions and levels of dust loads in potash mines of Belarus. *Health and environment*. 2018; 28: 100-103. Russian (Косьяченко Г.Е. Условия труда и уровни пылевых нагрузок у горнорабочих калийных рудников Беларуси //Здоровье и окружающая среда. 2018. № 28. С. 100-103.)
5. Kulinich TS. Harmful and dangerous occupation factors. *Occupational safety*. 2020; 3: 37-42. Russian (Кулинич Т.С. Вредные и опасные производственные факторы //Охрана труда. 2020. № 3. С. 37-42.)
6. Evaluation criteria and indicators of production-related morbidity for a comprehensive analysis of the impact of working conditions on the health of workers, assessment of occupational risk: instructions for use 062-1109. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on November 24, 2009. Russian (Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска: инструкция по применению № 062-1109. Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 24.11.2009.) Available at: <https://med.by/methods/pdf/full/062-1109.pdf> (accessed 12.11.2024)
7. Occupational risk for workers' health: handbook. Izmerov NF, Denisov EI, eds. Moscow: Trovant, 2003. 448 p. Russian (Профессиональный риск для здоровья работников: руководство /под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. М.: Трoвант, 2003. 448 с.)

8. In-depth analysis of morbidity with temporary disability of workers: MU 112-9911 RB 99. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on November 30, 1999. Russian (Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих: МУ 112-9911 РБ 99. Утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.11.1999. 21 с.)

Сведения об авторе:

БОГДАНОВИЧ Ксения Викторовна, ст. преподаватель кафедры гигиены труда, Учреждение образования БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь.
E-mail: 9120649@mail.ru

Information about author:

BAHDANOVICH Kseniya Viktorauna, senior lecturer of the occupational hygiene sub-department, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus. E-mail: 9120649@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: БОГДАНОВИЧ Ксения Викторовна, 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Учреждение образования БГМУ.
Тел: + 375 25-912 06 49 E-mail: 9120649@mail.ru

Информация для цитирования:

Слекишина А.В., Жестикова М.Г., Зиборова С.С. К ВОПРОСУ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПСИХОЛОГА НА I ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОРИТ) НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА (РСЦ) // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 32-35.

Слекишина А.В., Жестикова М.Г., Зиборова С.С.

Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия



К ВОПРОСУ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПСИХОЛОГА НА I ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОРИТ) НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА (РСЦ)

Цель исследования – определение оптимальных условий работы медицинского психолога на I этапе медицинской реабилитации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Поиск способа, который позволит бы сохранить качественный анализ высших психических функций (ВПФ) при адекватном сокращении рабочего времени.

Материалы и методы. Теоретический анализ источников и литературы, Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».

Результаты. Соматическое состояние пациента, находящегося на лечении в условиях ОРИТ, определяется как тяжелое. Соответственно, время работы с таким пациентом ограничено. На I этапе медицинской реабилитации нейропсихологическая диагностика должна формировать полноценное представление о состоянии больного для того, чтобы было возможным обозначить цели медицинской реабилитации. Одновременно с этим, нейропсихологическая диагностика должна быть достаточной, в связи с минимальными затратами рабочего времени. На данный момент не существует инструментов нейропсихологической диагностики для тех случаев, когда продолжительность обследования по разным причинам не может быть длительной.

Заключение. В настоящее время стоит острая необходимость в разработке способа нейропсихологической диагностики ВПФ, позволяющего выполнять функции скринингового этапа по выявлению когнитивных нарушений и полноценно затраченному времени работы с пациентом на I этапе медицинской реабилитации в условиях ОРИТ РСЦ.

Ключевые слова: медицинская реабилитация; медицинский психолог; нейропсихологическая диагностика; высшие психические функции

Slekishina A.V., Zhestikova M.G., Ziborova S.S.

Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1,
Novokuznetsk State Institute for Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

REVISITING THE ORGANIZATION OF A CLINICAL (MEDICAL) PSYCHOLOGIST WORK AT THE FIRST STAGE OF MEDICAL REHABILITATION IN THE CONDITIONS OF THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) BY THE EXAMPLE OF REGIONAL VASCULAR CENTRE (RIC)

The aim of the research – determining the optimal working environment for a clinical (medical) psychologist at the first stage of medical rehabilitation in the conditions of the intensive care unit (ICU). Finding the way to maintain a qualitative analysis of higher mental functions while reducing working hours adequately.

Materials and methods. Theoretical analysis of sources and literature, Russian Ministry of Health Decree of 31 July 2020 № 788N on approval of the procedure of organizing of medical rehabilitation for adults.

Results. Somatic condition of a patient in the ICU is defined as severe. Consequently, the number of working hours with such a patient is relatively restricted. During the first stages of medical rehabilitation neurophysiological diagnostics should form a full understanding of a patient's condition in order to identify the purpose of medical rehabilitation. At the same time, neurophysiological diagnostics should be comprehensive regardless limited working hours. Nowadays there are no neurophysiological diagnostic tools in those cases when the duration of the examination can't be long.

Conclusion. There is currently a pressing need to devise a way of neuropsychological diagnostics of higher mental functions which would allow to detect cognitive impairment in patients in the ICU during the first stages of medical rehabilitation taking into account working hours constraints.

Key words: medical rehabilitation; medical psychologist; neuropsychological diagnostics; higher mental functions

Мероприятия по медицинской реабилитации в стационарных условиях по профилю «неврология» на первом этапе, согласно клиническим рекомендациям, должны быть начаты в острейший (до 72 часов) и острый периоды течения заболевания. Медицинская реабилитация осуществляется мультидисциплинарной реабилитационной командой (МДРК). При реализации мероприятий по медицинской реабилитации на всех этапах МДРК под руководством врача по физической и реабилитационной медицине или врача по медицинской реабилитации осуществляет ряд последовательных шагов. В первую очередь, необходимо провести оценку реабилитационного статуса пациента, в том числе в динамике. Далее сформулировать реабилитационный диагноз, включающий характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности согласно доменам Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), т.е. функции, структуры организма, активности и участия пациента, влияния факторов среды и личностных факторов и изменения в состоянии пациента в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации. В ежедневной работе с пациентом анализируется оценка реабилитационного потенциала, определяющего уровень максимально возможного восстановления пациента, от возвращения способности к самообслуживанию до сохранения возможности осуществления повседневной деятельности и даже возвращения к трудовой деятельности в намеченный отрезок времени. Это возможно с точным формированием цели и задач проведения реабилитационных мероприятий.

Следующим шагом является оценка факторов риска проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий и далее формирование и реализация индивидуального плана медицинской реабилитации (ИПМР). Завершающие действия по работе с пациентом связаны с оценкой эффективности реализованных в рамках ИПМР реабилитационных мероприятий, а также составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего реабилитационный статус, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, итоги реализации ИПМР с описанием достигнутой динамики в состоянии пациента, оценку по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента на этапах реабилитации [1].

В состав МДРК входят медицинский психолог или врач-психотерапевт [1].

Медицинский психолог в составе МДРК осуществляет исследование ВПФ, дает заключение о степени нарушения когнитивных и мнестических функций, исследует память, внимание, гностиче-

скую, практическую сферу, речь, письмо, счет и другое, определяет программы восстановительного и коррекционного обучения. Наблюдает за динамикой восстановления нарушенных функций, проводя повторные нейропсихологические обследования. Медицинский психолог занимается психодиагностикой, проводит психологическое исследование личности, принимает участие в составлении программы лечения, в том числе психотерапевтического процесса. Проводит индивидуальную, групповую и семейную психотерапию. Определяет объем и содержание социально-психологической реабилитации. Вносит коррективы в реабилитационные программы по мере изменения психического статуса больного.

Нейропсихологические исследования высших психических функций являются основными для использования в диагностике, формирования индивидуальных восстановительных программ, наблюдения за динамикой реабилитационного процесса. На данных нейропсихологического обследования больных базируется оценка эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий [2, 3].

Нейропсихологическая диагностика — это исследование психических процессов с помощью набора специальных проб с целью квалификации и количественной характеристики нарушений (состояния) ВПФ и установления связи выявленных дефектов/особенностей с патологией или функциональным состоянием определенных отделов мозга либо с индивидуальными особенностями морфо-функционального состояния мозга в целом [3]. Нейропсихологическая диагностика строится с учетом индивидуальных особенностей пациента. Важно установить причину снижения уровня функционирования пациента по сравнению с преморбидным уровнем.

Нейропсихологическая диагностика направлена на решение двух основных диагностических задач: 1) выявление структуры, механизмов, степени выраженности нарушений ВПФ (функциональный диагноз) и 2) определение локализации поражения головного мозга (топический диагноз). Соответственно, главной целью нейропсихологической диагностики является определение нейропсихологического фактора, т.е. основного синдромообразующего механизма, позволяющего квалифицировать и объединять все симптомы нарушений ВПФ [4].

Реабилитационная работа и оценка различных параметров психической деятельности пациента в связи с проводимым лечением и восстановительными мероприятиями относятся к числу основополагающих практических задач, которые призваны решать медицинские психологи в клинике в соответствии с действующими профессиональными стандартами.

Нагрузка и продолжительность рабочего времени медицинского психолога регламентируется поло-

жением об организации деятельности медицинского психолога, участвующего в оказании психотерапевтической помощи (утв. приказом Минздрава РФ от 16 сентября 2003 г. № 438) и рекомендациями Федерального Научно-Методического Центра по психотерапии и медицинской психологии, утвержденными приказом Минздрава РФ от 26.11.1996 № 391 «О подготовке медицинских психологов для учреждений, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь» на базе Санкт-Петербургского НИИ им. Бехтерева. Расчетные нормативы занятости медицинских психологов, работающих в психиатрии, неврологии (нейрохирургии), наркологии и соматической клинике, таковы, что полное первичное нейропсихологическое обследование больного, включая оформление результатов и запись в историю болезни, требует в среднем 2,5-3 часа. С учетом быстрой утомляемости больного, оно проводится, как правило, в течение 2-3 дней. На первичное исследование ВПФ, состояний и личности больного требуется в среднем 3-5 часов; оно также проводится в течение 2-3 дней. Повторное обследование больных требует в среднем 1,5-2 часа. Медицинский психолог, занимаясь в течение рабочей недели только экспериментально-диагностической и экспертной работой, в зависимости от задачи исследования, может провести 5-7 первичных или 15-20 повторных обследований с написанием заключения.

Таким образом, традиционный подход, основанный преимущественно на качественном анализе ВПФ, выявляемых при очаговых поражениях головного мозга, оказывается несоответствующим, поскольку необходимо учитывать ограниченность во времени в условиях ОРИТ РСЦ. Общая продолжительность всех мероприятий по медицинской реабилитации на I этапе должна быть не менее 1 часа, но не более 3 часов [1].

Соответственно, на I этапе медицинской реабилитации нейропсихологическая диагностика должна соответствовать принципу: необходимой для форми-

рования полноценного представления о состоянии больного и достаточной, в связи с минимальными затратами рабочего времени [5].

Однако на данный момент не существует инструментов нейропсихологической диагностики для тех случаев, когда продолжительность обследования по разным причинам не может быть длительной. Следует отметить, что предпринимались попытки создания методик предварительной экспресс-диагностики. Так, в 1991 году Симерницкой Э.Г. была издана «Нейропсихологическая методика экспресс диагностики «Лурия-90», предназначенная для определения мозговых дисфункций у детей разного возраста. В 1994 году была выпущена методика «ДиаКор» (Ю.В. Микадзе, Н.К. Корсакова), предназначенная для комплексного и кратковременного обследования памяти в трех модальностях: слухоречевой, зрительной и двигательной.

Недостатками данных методик являются их специфичность и узконаправленность, а также отсутствие соответствия цели нейропсихологической диагностики ВПФ у пациентов с ОНМК в условиях ОРИТ РСЦ (I этап медицинской реабилитации).

ВЫВОД

Таким образом, наши наблюдения показали, что в настоящее время стоит острая необходимость в разработке способа нейропсихологической диагностики ВПФ, позволяющего выполнять функции скринингового этапа по выявлению когнитивных нарушений и полноценно затраченному времени работы с пациентом на I этапе медицинской реабилитации в условиях ОРИТ РСЦ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020. № 788н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых". Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 . № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».)
2. Medicinskaya psihologiya v sisteme zdavoohraneniya regiona: Materialy` konferencii. 8-9 oktyabrya 2015 g. SPb., 2015. Russian (Медицинская психология в системе здравоохранения региона: Материалы конференции. 8-9 октября 2015 г. СПб., 2015.)
3. Nejrropsihologicheskaya diagnostika i rehabilitaciya pacientov s narusheniyami soznaniya posle povrezhdeniya golovnogogo mozga. Metodicheskie rekomendacii utverzhdeny` na zasedanii Prezidiuma Rossijskogo psihologicheskogo obshhestva na XI mezhdunarodnom Kongresse «Nejroreabilitaciya-2019». M., 2019. Russian (Нейропсихологическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями сознания после повреждения головного мозга. Методические рекомендации утверждены на заседании Президиума Российского психологического общества на XI международном Конгрессе «Нейрореабилитация-2019». М., 2019.)
4. Kovyazina M, Balashova E. Nejrropsihologicheskaya diagnostika v voprosah i otvetah: Uchebnoe posobie. M.: Izd-vo Genezis, 2017. 240 s. Russian (Ковязина М., Балашова Е. Нейропсихологическая диагностика в вопросах и ответах: Учебное пособие. М.: Изд-во Генезис, 2017. 240 с.)
5. ИОМ «Неjrropsihologicheskie shkaly` i kognitivny`j trening v nejroreabilitacii». Pogorel`ceva O.A., Petrova T.A. 2021 g. Russian (ИОМ «Нейропсихологические шкалы и когнитивный тренинг в нейрореабилитации». Погорельцева О.А., Петрова Т.А. 2021 г.)

Сведения об авторе:

СЛЕКИШИНА Алена Валентиновна, медицинский психолог неврологического отделения для больных с ОНМК, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: mrs.slek@gmail.com

ЖЕСТИКОВА Марина Григорьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской реабилитации, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: mgzh@yandex.ru

ЗИБОРОВА Светлана Станиславовна, врач невролог, зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.

Information about author:

SLEKISHINA Alena Valentinovna, a medical psychologist of neurological department for patients with an acute cerebrovascular accident (CVA), Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: mrs.slek@gmail.com

ZHESTIKOVA Marina Grigorievna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of medical rehabilitation, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: mgzh@yandex.ru

ZIBOROVA Svetlana Stanislavovna, a neurologist, the head of neurological department for patients with an acute cerebrovascular accident (CVA), Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ЖЕСТИКОВА Марина Григорьевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 46-48-73 E-mail: mgzh@yandex.ru

Информация для цитирования:

Поляков П.П., Занин С.А., Цирульникова С.В. КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ПИРУВАТКИНАЗЫ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 36-43.

Поляков П.П., Занин С.А., Цирульникова С.В.

Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар, Россия



КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ПИРУВАТКИНАЗЫ

Обзор посвящен дефициту пируваткиназы – самой распространенной наследственной гемолитической ферментопатии, обусловленной дефектом гликолиза. Рассматривается этиопатогенез заболевания, который лежит в основе клинических, лабораторных проявлений и принципов лечения дефицита пируваткиназы. Энергодефицит нарушает нормальную жизнедеятельность эритроцита, приводя к хроническому гемолизу и его последствиям (гемической гипоксии, экстрамедуллярному гемопоэзу, вторичному гемохроматозу, желчнокаменной болезни и пр.).

Эти последствия негативно сказываются на разных системах и органах, манифестируя, среди прочего, поражением нервной системы, печени, желез внутренней секреции, минерально-костными нарушениями. Помимо этого, недостаток пирувата и энергодефицит негативно влияет на эритробласты, что, по-видимому, объясняет симптомы неэффективного эритропоэза при дефиците пируваткиназы.

Ключевым лабораторным отражением главного звена патогенеза заболевания является снижение активности пируваткиназы. Изменения данного показателя, впрочем, могут быть обусловлены многочисленными конфаундерами и другими патологиями (например, мутацией гена KLF1). Воздействовать на ключевое звено патогенеза возможно при помощи аллостерического активатора пируваткиназы – митапивата. К важным направлениям патогенетического лечения относятся хелатирование железа и контроль уровня фолата. Крайней терапевтической мерой может быть спленэктомия, чреватая инфекционными и тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: дефицит пируваткиназы; гемолитическая анемия; экстрамедуллярный гемопоэз; вторичный гемохроматоз; спленэктомия; митапиват

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF PYRUVATE KINASE DEFICIENCY

Polyakov P.P., Zanin S.A., Tsirulnikova S.V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

In our review we discuss pyruvate kinase deficiency, which is the most prevalent hereditary hemolytic enzymopathy resulting from a glycolytic defect. This review examines the etiopathogenesis of the disease, which underlies the clinical, laboratory manifestations and therapeutic principles. Energy deficiency impairs the normal activity of the erythrocyte, leading to chronic hemolysis and its consequences, including hemic hypoxia, extramedullary hematopoiesis, secondary hemochromatosis, and gallstone disease.

These consequences have a deleterious impact on various systems and organs, manifesting as damage to the nervous system, liver, glands of internal secretion, and mineral and bone disorders. Furthermore, pyruvate deficiency and energy deficiency have an adverse impact on erythroblasts, which may elucidate the phenomenon of ineffective erythropoiesis observed in pyruvate kinase deficiency.

The most significant laboratory indicator of the key disease mechanism is a reduction in pyruvate kinase activity. However, this laboratory finding may be affected by a number of confounding factors and may potentially be caused by other disease, such as a KLF1 gene mutation. The allosteric activator of pyruvate kinase, mitapivate, can affect a key disease mechanism. Other therapeutic options include iron chelation and control of folate levels. Splenectomy, which is associated with significant risks of infection and thrombosis, may be considered as a last therapeutic option.

Key words: pyruvate kinase deficiency; hemolytic anemia; extramedullary hematopoiesis; secondary hemochromatosis; splenectomy; mitapivat

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Дефицит пируваткиназы (ДПК) обусловлен аутосомно-рецессивной мутацией гена *PKLR* (на длинном плече первой хромосомы – 1q21), который кодирует два вида пируваткиназ (ПК): пируваткиназу-R (red blood cells – красные кровяные клетки) и пируваткиназу-L (liver – печень) [1-3]. Поражение печени вследствие биохимических aberrаций, вы-

званных мутацией, описано, но встречается редко, так как, во-первых, в гепатоцитах наблюдается резидуальная экспрессия гена (*PKM*), кодирующего другой вид пируваткиназы – ПК-M2, основное «место работы» которой – митотически активные клетки (в том числе эритробласты) [4-6]. Во-вторых, гепатоцит, в отличие от эритроцита, имеет ядро и аппарат транскрипции/трансляции, следовательно,

может количественно регулировать синтез белка. Впрочем, поражение печени при ДПК — важная проблема, но связана она с другими механизмами (будет обсуждаться ниже): вторичным гемохроматозом, экстрамедуллярным гемопоэзом, холестаазом.

Гетерозиготность, как правило, не проявляется, за исключением случаев компаундной гетерозиготности, которая может клинически манифестировать. Высокая вариабельность проявлений связана с большим разнообразием мутаций, поэтому симптомы могут варьировать от субклинических до очень тяжелых, требующих трансфузий и/или спленэктомии [3].

Пируваткиназа катализирует последнюю реакцию гликолиза: превращение фосфоенолпирувата в пируват. Мутация приводит к гипофункции энзима, снижая его активность более чем на 75% [1, 3]. Данная поломка влечет за собой как минимум два следствия. Первое — увеличение концентрации «высележащих» продуктов гликолиза, среди которых 1,3-дифосфоглицерат. Так как основной путь его превращения частично заблокирован, ему приходится «идти в обход», а именно переходить в 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Данная реакция происходит и в здоровом эритроците (шунт Рапопорта-Люберинг) и имеет физиологическое значение, регулируя средство гемоглобина (HGB) к кислороду. При ДПК количество 2,3-ДФГ избыточно, что понижает данное средство. Вероятно, это играет положительную роль, так как HGB лучше отдает кислород тканям и гемическая гипоксия несколько компенсируется. Второе следствие — энергодефицит, так как описанная выше реакция сопряжена с субстратным фосфорилированием АДФ. Эритроциту сложно поддерживать энергозависимые процессы, в том числе работу трансмембранного ионного транспорта и динамические перестройки цитоскелета (например, АТФ-зависимое взаимодействие белка полосы 4.1 с гликофоринном С) [3, 7]. В результате нарушается деформируемость эритроцита и реология крови (что свойственно в большей или меньшей степени большинству наследственных гемолитических анемий). Это влечет за собой, как минимум, два патогенетических следствия: внесосудистый гемолиз (эритроцитам трудно проходить два селезеночных «фильтра») и ухудшение микроциркуляции во всем организме (ишемия, тромбоз и пр.) [1-3].

Хронический гемолиз, помимо анемии, манифестирует надпеченочной желтухой, спленомегалией (так как преобладает внесосудистый гемолиз), повышением уровня билирубина в желчи, нарушением ее физико-химических свойств и образованием желчных камней [3, 4, 6].

Костный мозг, пытаясь восполнить потерю вследствие гемолиза, усиливает и ускоряет «выпуск» ретикулоцитов. Однако, мутация *PKM* вредит также и костному мозгу, хотя точные механизмы этого не ясны. Очевидная гипотеза состоит в том, что пируваткиназа требуется всем клеткам, в том числе эритробластам. Как и у всех молодых/

низкодифференцированных клеток, у «ранних» бластов работает не ПК-R/ПК-L, а ПК-M2, но по мере созревания ее замещает ПК-R. В бластах есть митохондрии, поэтому пируват требуется здесь еще и для «пополнения» цикла Кребса новыми атомами углерода (анаплероз). Недостаток пирувата ведет к использованию с этой целью других веществ, в частности глутамата. Но в таком случае глутамата недостаточно является кофактором антиоксидантных ферментов (e.g. глутатионпероксидазы). Свободнорадикальное окисление усиливается и приводит к нарушению редокс-сигналинга, оксидативным модификациям протеинов, абберациям митофагии (нуждающейся в глутатионпероксидазе-4) и прочим следствиям, вплоть до необратимого повреждения внутриклеточных структур [8, 9]. В конечном итоге запускаются программы клеточной гибели (апоптоз, некроптоз, ферроптоз и др.) [8].

Так или иначе, дисфункция костного мозга (или неэффективный эритропоэз) обнаруживается при ДПК и может проявляться характерными клиническими признаками [3-6]. К ним относятся, во-первых, признаки перегрузки железом. Стереотипическая реакция костного мозга на неэффективный эритропоэз (любого происхождения) — секреция эритроферрона, который, воздействуя на синтез гепцидина, усиливает всасывание железа в кишке [10]. В дополнение к этому вторичный гемохроматоз усугубляют трансфузии. Обсервационные исследования показывают, что около 80% пациентов нуждались в трансфузии как минимум один раз в жизни, и почти половине пациентов требуются повторные трансфузии. Более трети (до двух третей) пациентов имеют признаки гемохроматоза, в том числе велика доля не ассоциированной с трансфузиями перегрузки железом [3].

Второе негативное следствие, как гемолиза, так и неэффективного производства эритроцитов костным мозгом, — это экстрамедуллярный гемопоэз [3]. В самых разных органах формируются очаги кроветворения, пытающиеся восполнить недостаток красных кровяных телец. Это может привести, во-первых, к увеличению объема ткани, компрессии соседних структур или обтурации полого органа. Например, сдавление внутрипеченочных желчных протоков, ведущее к холестазу, кишечная непроходимость или неврологические симптомы из-за паравертебральной плюс ткани [11-13]. Во-вторых, «непрофессиональная» ткань, занимающаяся кроветворением, дополнительно перегружается железом, так как не приспособлена для работы с большими его количествами (это еще один механизм вторичного гемохроматоза).

ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Описанные выше проблемы (анемия, другие последствия гемолиза, неэффективный эритропоэз, экстрамедуллярное кроветворение, вторичный гемохроматоз) манифестируют разнообразными комбинациями симптомов в спектре от легких до тяже-

лых, требующих трансфузий или спленэктомии [3]. Анемический синдром характеризуется слабостью, утомляемостью, бледностью кожи и слизистых, ортостатической гипотензией, функциональными шумами и т.д. Согласно результатам мета-анализа Marn H., Critchley J.A. [14], чувствительность клинических признаков анемии составляет 52% (95% доверительный интервал от 36% до 67%), специфичность – 75% (доверительный интервал от 56% до 88%).

Хронический гемолиз проявляется спленомегалией (до 80% пациентов с ДПК), желтухой. Пигментные камни к 18 годам обнаруживаются у 60% пациентов [3]. Желчнокаменная болезнь может быть первой манифестацией наследственного гемолиза, в том числе у пожилого пациента. Холестаз – это одно из объяснений большой распространенности цирроза печени у пациентов с ДПК (более 5% у взрослых) [3-6]. Другие потенциальные механизмы – гемохроматоз, гемическая гипоксия, негативный эффект собственно мутации *PKLR*.

По-видимому, вторичным гемохроматозом во многом объясняется эндокринопатия у 15% взрослых пациентов. Негативное влияние перегрузки железом и других механизмов патогенеза ДПК на сердце мало изучено. По данным Boscoe A.N. et al. [15], ДПК не ассоциирован с большим, чем в контрольной группе, риском развития хронической сердечной недостаточности в течение 8-летнего периода.

До 10% взрослых и около 2% детей с ДПК имеют признаки экстремедуллярного гемопоэза, например, связанные с компрессиями (см. выше). Дерматологически данная проблема может манифестировать (редко) синдромом «черничного кекса» (очаги экстремедуллярного гемопоэза в коже).

Встречаются признаки нарушенной реологии и циркуляции: язвы (5% у взрослых), непропорциональная тяжести анемии одышка, которая может сигнализировать о легочной гипертензии (5% у взрослых). Сюда же можно отнести повышенный риск тромбозов, который возрастает еще больше при тромбоцитозе вследствие спленэктомии [3-6].

Остеопения, характерная для трети пациентов, чревата риском переломов. Ее механизм не вполне понятен, предполагается роль неэффективного эритропоэза и гиперплазии красного ростка, гемохроматоза, эндокринопатии и т.д. [16].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Снижение концентрации HGB, которое может не соответствовать тяжести симптомов (см. выше). Как и для многих гемолитических анемий, для ДПК характерен ретикулоцитоз, который, однако, может сменяться гипорегенерацией вследствие ряда причин. Один из примеров – истощение фолата (который интенсивно тратится на компенсаторный гемопоэз), также называемое мегалобластный криз. Две ведущие причины этого – алкоголь и нарушенное всасывание, которое также может вести к дефици-

там железа, рибофлавина, B12, меди (тоже манифестирующим гипорегенераторной анемией) [17]. Измерение плазменной концентрации фолата на фоне гемолиза может давать ложные результаты, однако подробно эта проблема не изучена [18].

Второй важный пример – апластический криз, связанный с поражением костного мозга парвовирусом B19 (реже другими микробами: пневмококком, сальмонеллой, вирусом Эпштейна-Барр) [3]. В большинстве случаев это обратимая проблема, требующая поддерживающего лечения. Редко апластический криз может осложниться некрозом костного мозга (авторам не известны опубликованные случаи этого осложнения при ДПК). Помимо этого, парвовирусная инфекция способна индуцировать вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [19].

Оценка относительного содержания ретикулоцитов может вводить в заблуждение, так как данный процент может быть ложно завышен на фоне эритропении. Например, 2 ретикулоцита среди 200 красных кровяных телец – это 1%, а те же самые 2 ретикулоцита среди 20 красных кровяных телец – 10% (абсолютное значение в обоих случаях одинаково). Поэтому для оценки ретикулоцитоза следует использовать ретикулоцитарный индекс (поправку на гематокрит) или абсолютное число ретикулоцитов. Для ДПК характерна низкая доля незрелых ретикулоцитов по отношению к общему их содержанию (RET/IRF), что может отражать костномозговую дисфункцию, обсуждавшуюся выше [20].

Объем эритроцитов (MCV) – нормальный или повышенный (за счет ретикулоцитов, которые больше по размеру) [3]. Макроцитоз может отражать истощение запаса фолата. Снижена доля самых мелких эритроцитов (MicroR или MicroRBC; менее 60 фл), в отличие, скажем, от наследственного сфероцитоза, для которого характерно обратное. Соотношение MicroR к доле самых гипохромных элементов (Huro-He), содержащих менее 17 пг HGB, также снижено. По данным Вобье et al. [20], комбинация следующих лабораторных показателей: абсолютного числа ретикулоцитов > 150 тысяч в микролитре, RET/IRF > 9,5, MicroR < 5,5%, MicroR/Huro-He < 6, – обладает чувствительностью 100% и специфичностью 96%.

Мазок крови не имеет решающего значения для диагностики ДПК. Могут обнаруживаться эхиноциты, полихромазия, признаки экстремедуллярного эритропоэза (дакрициты) [21]. Мазок полезен для дифференциального диагноза, в первую очередь, с микроангиопатическим гемолизом, манифестирующим шистоцитозом [22]. Истощение фолата может проявляться появлением макрооалоцитоза и гиперсегментированных нейтрофилов (> 5 сегментов ядра) в мазке [17].

Биохимические маркеры ДПК аналогичны таковым при прочих видах гемолиза – повышение прямого билирубина, ЛДГ (может быть не выражено), снижение гаптоглобина (также может быть незначительным, так как гемолиз при ДПК преимущественно внесосудистый, вклад внесосудистого

компонента меньше). Изменения этих показателей могут быть вызваны многочисленными другими причинами, например, синдромами Жильбера, Криглера-Наджара, Люси-Дрисколл (для непрямого билирубина), цитоллизом, в том числе при дефиците витаминов В12 и В9 (для ЛДГ), плохим нутритивным статусом, печеночной недостаточностью, гемодилюцией (для гаптоглобина) и т.д. [23].

Проба Кумбса – отрицательна (неиммунный гемолиз). Измерение уровня СО (прямо зависящего от активности гемоксигеназы, то есть от катаболизма гема) в выдыхаемом воздухе может быть быстрым неинвазивным способом оценки гемолиза. Впрочем, повлиять на этот уровень могут кровотечения, гематомы (также источник распадающегося гема), курение, загрязнение поллютантами. Обсуждается, среди прочего, использование этого метода в перинатологии для начальных этапов дифференциальной диагностики гемолитической болезни новорожденных [23].

Для верификации диагноза используется спектрофотометрическая оценка активности пируваткиназы. Многочисленные конфаундеры оказывают влияние на результат. Это могут быть ошибки преаналитического этапа, например, время транспортировки/хранения, неполное удаление тромбоцитов и лейкоцитов (которые экспрессируют РКМ) или фруктозо-1,6-дифосфата (связывается с С-доменом ПК и аллостерически регулирует ее работу) из пробы [24]. Также могут повлиять возраст пациента (поэтому параллельно оценивается активность других ферментов, *e.g.* гексокиназы), выраженный ретикулоцитоз, недавние трансфузии (в предшествующие 90-120 дней; впрочем, ряд авторов предполагает, что после 50 дней вклад донорских эритроцитов в активность ПК составляет только 6-12%) и другие факторы [24].

Описаны случаи ДПК, диагностированного молекулярно-биологическими методами, с нормальной активностью фермента *in vitro* [2, 24]. Наконец, причиной снижения активности фермента может быть другая болезнь. Относительно недавно описанная группа заболеваний, связанных с дисфункцией фактора транскрипции KLF1 (Krüppel-like factor), может объяснить многие случаи криптогенных наследственных гемолитических анемий. Данный фактор регулирует продукцию многочисленных белков, необходимых для нормального эритропоэза, в том числе пируваткиназы [25].

Другой аналогичный пример транскрипционного регулятора эритропоэза – GATA1, который также регулирует производство фермента [26]. Активность пируваткиназы не коррелирует с клиническими проявлениями, поэтому не может быть использована как предиктор прогноза или инструмент стратификации тяжести заболевания [5]. Упрощенная версия теста с использованием гемолизата (без удаления тромбоцитов, лейкоцитов, фруктозо-1,6-дифосфата и оценки сродства к субстрату/константы Михаэлиса на преаналитическом этапе) может быть полезна для постановки диагноза, но негативный результат не

позволяет исключить наличие заболевания. Молекулярно-биологическое исследование помогает выявить мутацию [1, 5, 24].

Хронический гемолиз, как фоновое состояние, может сказаться на результатах разных лабораторных исследований. Например, результаты измерения гликированного гемоглобина могут быть искажены анемией, гипербилирубинемией и трансфузиями [27].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО ГЕМОХРОМАТОЗА

Концентрация ферритина более 1000 нг/мл является «классическим» пороговым уровнем диагностики вторичного гемохроматоза, имеющим 100% специфичность. Однако обсуждается недостаточная чувствительность данного порога (около 50%) и предлагается значение 500 нг/мл (чувствительность 90%) [5, 28]. При наличии лабораторных признаков перегрузки железом или при наличии трансфузий пациенту показана магнитно-резонансная томография печени (T2*-взвешенное изображение). Обсуждается также проведение МРТ у всех пациентов, согласных на процедуру без седации [5, 28].

Критерием перегрузки некоторые авторы называют содержание железа (LIC – liver iron concentration) в сухом остатке печени, превышающее 3 мг/г (критерий «перекочевал» из подходов к диагностике и лечению талассемии) [28]. Превышение порога 5 мг/г (независимо от трансфузий) международные эксперты приводят в качестве показания для хелатирующей терапии [5]. При превышении порога 7 мг/г показана визуализация сердца также с целью обнаружения перегрузки железом (в качестве порога приводится значение T2* менее 20 мс) [5]. Денситометрия и измерение концентрации витамина D предлагается для мониторинга минерально-костного обмена у пациентов с ДПК [5].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заболевание является наследственным и может манифестировать с раннего возраста (хотя клиническая вариабельность высока, и желчнокаменная болезнь может быть первой манифестацией хронического гемолиза в пожилом возрасте). Поэтому в первую очередь дифференциальная диагностика проводится с другими наследственными причинами гемолиза. Как указывают эксперты международного консенсуса (2024 г.), ДПК является диагнозом исключения, который устанавливают при отсутствии данных заболеваний [5]. Наследственный гемолиз традиционно делят на ферментопатии (*e.g.* дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД), глюкозо-6-фосфат изомеразы, фосфофруктокиназы, 5-нуклеотидазы), мембранопатии (*e.g.* наследственный сфероцитоз (НС)), гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия). Как было указано выше, этот список следует дополнить патологиями регуляторных

белков (ATRX, KLF1, GATA1). Также наследственный характер имеют тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), ряд атипичных вариантов гемолитико-уремического синдрома (ГУС) [29].

Отличия от ДПК могут быть связаны с типом наследования, например дефицит Г6ФД наследуется Х-сцеплено доминантно (нередко заболевание ошибочно относят к Х-сцепленному рецессивному типу), большинство видов НС – аутосомно-доминантные (е.г. при поломке спектрина) и т.д. [30]. Сбор лекарственного анамнеза может помочь в диагностике дефицита Г6ФД. Дефицит пируваткиназы, в отличие от многих наследственных гемолизозов, географически не сопряжен с регионами, в которых распространена малярия. Некоторым наследственным гемолитическим анемиям свойственны характерные внешние признаки, например, синдрому делеции 8p11.2 (лицевой дизморфизм, микрогнатия, деформация ушей, арочное небо, короткие и широкие большие пальцы ног), который манифестирует сфероцитарным гемолизом (вследствие выпадения гена анкирина), поражением нервной системы и пр. [31].

Полезную информацию могут предоставить эритроцитарные индексы. Так, повышение МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration) характерно для НС (а также для пикноцитоза новорожденных, аутоиммунной гемолитической анемии, гипосомлярных состояний и др.) [32, 33]. Впрочем, показатель может быть ложно завышенным (что следует подозревать при значениях более 42%) при избытке ЭДТА, липемии, агглютинации, лейкоцитозе, желтухе, внутрисосудистом гемолизе [33]. Также для НС характерны сниженный объем эритроцитов и ретикулоцитов (MRV менее 95 фл), высокая доля эритроцитов объемом менее 60 фл (показатель MicroR) и повышенное соотношение MicroR/Нуро-He [20]. Некоторые автоматические анализаторы умеют помещать эритроциты в гипотонический раствор для оценки их осмотической резистентности (нормальна при ДПК, снижена при НС и многих других заболеваниях), оценивая показатель MSCV (mean sphered corpuscular volume), который снижается при НС, становясь меньше, чем MCV [33].

В мазке можно обнаружить характерные изменения, например, шистоциты при ГУС и ТТП, сфероциты при НС, тельца Гейнца и дегмациты при дефиците Г6ФД и т.д. Помимо наследственных гемолитических анемий, в круг дифференциальных диагнозов следует включить другие наследственные анемии. Например, врожденные дизэритропоэтические анемии проявляются желтухой, спленомегалией, неспецифическим мазком крови, однако характерной является гипорегенерация [3, 4, 29].

Кроме наследственных, следует рассмотреть ряд приобретенных причин гемолиза. Иммунные гемолитические анемии характеризуются положительной пробой Кумбса. Однако на результат теста могут повлиять разнообразные факторы, способствующие ложноотрицательным (ошибки преаналитического

этапа, массивный гемолиз, IgA/IgM-ассоциированный гемолиз и пр.) или ложноположительным результатам (технические ошибки, антифосфолипидный синдром, гипергаммаглобулинемия, введение внутривенного Ig и пр.) [29, 34].

Из неиммунных наибольшую опасность, возможно, представляют микроангиопатические гемолитические анемии, например ГУС и приобретенная ТТП. В мазке крови при этом обнаруживаются шистоциты, а проявления как правило имеют тяжелый, системный характер. Гемолиз в этих ситуациях преимущественно внутрисосудистый. Для этого вида гемолиза характерны более выраженный риск острого канальцевого некроза, снижение гаптоглобина, симптомы нарушения микроциркуляции (боль, легочная гипертензия), риск тромбозов, особенно при хроническом внутрисосудистом гемолизе. Таковой, например, лежит в основе проявлений пароксизмальной ночной гемоглобинурии (боли в животе, груди, повышенный риск тромбозов, например синдромом Бадда-Киари) [29, 35].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Главным звеном патогенеза заболевания является гипофункция пируваткиназы, на которую можно повлиять путем стимуляции фермента. На данную фармакодинамическую мишень воздействует митапиват – первый в своем классе препарат, аллостерически активирующий пируваткиназу [3, 36]. Он повышает активность фермента в 1,3-3,4 раза и количество АТФ в 1,3-2,4 раза. Клинические испытания показывают благоприятное влияние на проявления болезни и хорошую переносимость. Препарат, по-видимому, ингибирует ароматазную активность и может оказывать влияние на концентрацию половых гормонов (клиническое значение этого не ясно).

Среди побочных эффектов гиперурикемия, гипертриглицеридемия, гипертензия, брадикардия, аритмии и др. Препарат имеет сложную фармакокинетику, например, инактивируется CYP3A4 изоформой микросомальных цитохромов и сам является индуктором CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 [36]. Митапиват и другие разрабатываемые представители группы испытываются также для лечения других наследственных гемолитических анемий (наследственного сфероцитоза, талассемий), врожденных дисэритропоэтических анемий [36].

Патогенетическое лечение перегрузки железом включает хелатирование железа препаратами для парентерального (дефероксамин) или перорального (деферипрон, деферазирокс) применения [3]. Хелатирующая терапия требует подбора дозы (е.г. в зависимости от значений ферритина, T2*, объема трансфузий с использованием формулы ROIL (Rate of iron loading) и др.) и мониторинга потенциальных побочных эффектов (ухудшение слуха, зрения, печеночная дисфункция, цитопения, дефицит цинка, повышение риска иерсиниоза, мукоморикоза, инфекции *Vibrio vulnificus* и др.) [37].

Костномозговая гиперрегенерация любого генеза чревата истощением запасов фолата, поэтому поддерживающая терапия может применяться в зависимости от клинического контекста. Клиницисту следует иметь особую настороженность в ситуациях, дополнительно предрасполагающих к недостатку фолата: при употреблении алкоголя, мальабсорбции (например, после бариатрической операции), печеночной недостаточности (печень депонирует витамин B9) [38].

В качестве крайней меры может быть проведена спленэктомия. Однако, у заметной доли пациентов клинического улучшения достичь не удастся. Некоторые предикторы успеха подобного вмешательства – высокий уровень HGB, низкое содержание билирубина и миссенс-мутация *PKRL* [5]. Сама же спленэктомия повышает риски жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь инфекций. Селезенка выполняет «экссклюзивную» функцию уничтожения инкапсулированных бактерий, попавших в кровь: пневмококка, гемофильной палочки, менингококка. Таким образом, клиницисту необходимо следить за вакцинацией против этих возбудителей, а также против гриппа [39, 40]. Дискутабельными являются вопросы о вакцинации против гемофильной палочки у взрослых и о постоянном или периодическом приеме антибиотиков [39].

Также актуально повышает риски жизнеугрожающих бордетеллеза (инфекционный эндокардит вследствие *Bordetella holmesii*), малярии, бабезиоза, раневых инфекций после укуса животных (вследствие *Capnocytophaga canimorsus* и *Capnocytophaga cynodegmi*) [41].

Пациента следует информировать о поездках в регионы, где распространена малярия, об использовании репеллентов, закрытой одежды и прочих мер защиты от иксодовых клещей (переносчик бабезиоза) в сельскохозяйственных и природных биотопах, необходимости быстрой медицинской помощи при укусах животных. Также следует дать рекомендации о ношении предупредительных браслетов и карточек.

Вторая серьезная группа осложнений спленэктомии – повышение риска тромбоза, предположительно связанного с тромбоцитозом после нее (а также другими факторами: послеоперационным стазом в селезеночных венах, тромбоцитопатией). Важность дифференциальной диагностики здесь велика еще и потому, что спленэктомия противопоказана при некоторых наследственных гемолитических анемиях (наследственные стоматоцитозы, ксероцитоз), так как риск тромбоза очень высок [41].

Также спленэктомия нарушает нормальное взаимодействие между селезенкой и сердечно-сосудистой системой (кардиоселезеночная ось) и способствует дислипидимии и атерогенезу [42]. Об эффективности частичной спленэктомии при ДПК трудно судить из-за недостатка информации, единичные клинические наблюдения предполагают скорее недостаточную эффективность подхода [43]. Пациенту следует изложить возможность проведения холецистэктомии вместе с удалением селезенки [5]. Продолжается изучение эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии/редактирования генома при ДПК [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит пируваткиназы представляет собой наиболее распространенный вариант наследственной гемолитической ферментопатии, обусловленной дефектом гликолиза. Данную нозологию следует учитывать при дифференциальной диагностике гемолиза, так как заболевание чревато разнообразными осложнениями, и нередко пациентам требуются активное наблюдение и комплексная терапия.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bovt EA, Koleva LD, Chernyak EA, Prudinnik DS, Ataullakhanov FI, Smetanina NS, Sinauridze EI. Pyruvate kinase deficiency and nonspherocytic hemolytic anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19(3): 121-130. Russian (Бовт Е.А., Колева Л.Д., Черняк Е.А., Прудинник Д.С., Атауллаханов Ф.И., Сметанина Н.С., Синауридзе Е.И. Дефицит пируваткиназы и несфероцитарная гемолитическая анемия // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 121-130.) doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-121-130
2. Bankole AV, Chernyak EA. Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020; 7(2): 86-93. Russian (Банколе А.В., Черняк Е.А. Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020. Т. 7, № 2. С. 86-93.) doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-86-93
3. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020; 136(11): 1241-1249. doi: 10.1182/blood.2019000945
4. Fattizzo B, Cavallaro F, Marcello APM, Vercellati C, Barcellini W. Pyruvate Kinase Deficiency: Current Challenges and Future Prospects. *J Blood Med*. 2022; 13: 461-471. doi: 10.2147/JBM.S353907
5. Al-Samkari H, Shehata N, Lang-Robertson K, Bianchi P, Glenthøj A, Sheth S, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. *Lancet Haematol*. 2024; 11(3): e228-e239. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00377-0

6. Luke N, Hillier K, Al-Samkari H, Grace RF. Updates and advances in pyruvate kinase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023; 29(5): 406-418. doi: 10.1016/j.molmed.2023.02.005
7. Rodríguez-García R, López-Montero I, Mell M, Egea G, Gov NS, Monroy F. Direct Cytoskeleton Forces Cause Membrane Softening in Red Blood Cells. *Biophys J.* 2015; 108(12): 2794-806. doi: 10.1016/j.bpj.2015.05.005 Erratum in: *Biophys J.* 2016; 111(5): 1101. doi: 10.1016/j.bpj.2016.08.022
8. van Vuren AJ, van Beers EJ, van Wijk R. A Proposed Concept for Defective Mitophagy Leading to Late Stage Ineffective Erythropoiesis in Pyruvate Kinase Deficiency. *Front Physiol.* 2021; 11: 609103. doi: 10.3389/fphys.2020.609103
9. Sies H, Mailloux RJ, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024; 25(9): 701-719. doi: 10.1038/s41580-024-00730-2
10. Babitt JL. Erythroferrone in iron regulation and beyond. *Blood.* 2022; 139(3): 319-321. doi: 10.1182/blood.2021014326
11. Kamran S, Al-Obaidi A, Al-Khazraji Y, Alderson J, Reddy PS. Obstructive Jaundice Secondary to Extramedullary Hematopoiesis. *Cureus.* 2021; 13(9): e17927. doi: 10.7759/cureus.17927
12. Agaisse T, Thomson C, Balmaceno-Criss M, McCluskey L, Diebo BG, Kuris E, Daniels AH. Acute spinal cord compression in the setting of chronic extramedullary hematopoiesis of the thoracic spine. *N Am Spine Soc J.* 2023; 15: 100260. doi: 10.1016/j.xnsj.2023.100260
13. Cailleteau A, Agbetsivi K, Guimas V, Supiot S, Ollivier L. Extramedullary hematopoiesis causing spinal cord compression in polycythemia vera: A case report and literature review. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022; 38: 43-46. doi: 10.1016/j.ctro.2022.09.009
14. Marn H, Critchley JA. Accuracy of the WHO Haemoglobin Colour Scale for the diagnosis of anaemia in primary health care settings in low-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2016; 4(4): e251-265. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00005-X
15. Boscoe AN, Yan Y, Hedgeman E, van Beers EJ, Al-Samkari H, Barcellini W, et al. Comorbidities and complications in adults with pyruvate kinase deficiency. *Eur J Haematol.* 2021; 106(4): 484-492. doi: 10.1111/ejh.13572
16. Al-Samkari H, Grace RF, Glenthøj A, Andres O, Barcellini W, Galacteros F, et al. Bone mineral density in adult patients with pyruvate kinase deficiency on long-term mitapivat treatment. *Haematologica.* 2024; 109(3): 963-967. doi: 10.3324/haematol.2023.282884
17. Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K. How I investigate acquired megaloblastic anemia. *Int J Lab Hematol.* 2022; 44(2): 236-247. doi: 10.1111/ijlh.13789
18. Minović I, Dikkeschei LD, Vos MJ, Kootstra-Ros JE. Interpretation of Folate Results in Hemolytic Plasma Samples: A Practical Approach. *Ann Lab Med.* 2021; 41(5): 485-488. doi: 10.3343/alm.2021.41.5.485
19. Shakeel A, Fowajuh R, Ajemian AG. Investigating the relationship between pyruvate kinase deficiency and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2024; 166(4): A2056-A2057 doi: 10.1016/j.chest.2024.06.1273
20. Bobée V, Daliphard S, Schrapp A, Lahary A. Screening of hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency by automated blood count using erythrocytic and reticulocytic parameters. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40(6): 697-703. doi: 10.1111/ijlh.12906
21. Gütgemann I, Heimpel H, Nebe C. Significance of teardrop cells in peripheral blood smears. *Laboratoriums Medizin.* 2014; 38(s1): 000010151520140005. doi: 10.1515/labmed-2014-0005
22. Abou-Ismaïl MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(3): e12708. doi: 10.1002/rth2.12708
23. Osborne J, Sobh M, Trudel G. Carbon monoxide as a clinical marker of hemolysis. *Am J Hematol.* 2023; 98(7): 1127-1159. doi: 10.1002/ajh.26958
24. Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2019; 94(1): 149-161. doi: 10.1002/ajh.25325
25. Perkins A, Xu X, Higgs DR, Patrinos GP, Arnaud L, Bieker JJ, Philippen S; KLF1 Consensus Workgroup. Krüppeling erythropoiesis: an unexpected broad spectrum of human red blood cell disorders due to KLF1 variants. *Blood.* 2016; 127(15): 1856-1862. doi: 10.1182/blood-2016-01-694331
26. Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, et al. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. *Blood.* 2022; 139(16): 2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753
27. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med.* 2014; 29(2): 388-394. doi: 10.1007/s11606-013-2595-x
28. van Beers EJ, van Straaten S, Morton DH, Barcellini W, Eber SW, Glader B, et al. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Haematologica.* 2019; 104(2): e51-e53. doi: 10.3324/haematol.2018.196295
29. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018; 98(6): 354-361.
30. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 2020; 136(11): 1225-1240. doi: 10.1182/blood.2019000944
31. Cao C, Wang X, Zhao X. Early-Onset Diabetes Mellitus in Chromosome 8p11.2 Deletion Syndrome Combined With Becker Muscular Dystrophy – A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 914863. doi: 10.3389/fendo.2022.914863
32. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35(12): e24034. doi: 10.1002/jcla.24034

33. Doig K, Zhang B. A Methodical Approach to Interpreting the Red Blood Cell Parameters of the Complete Blood Count. *American Society for Clinical Laboratory Scienc.* 2017; 30(3): 173-185; doi: 10.29074/ascls.30.3.173
34. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(2): 305-310. doi: 10.5858/arpa.2015-0444-RS
35. Savchenko VG, Lukina EA, Mikhaylova EA, Tsvetaeva NV, Latyshev VD, Lukina KA, et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2022; 67(3): 426-439. Russian (Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А., Цветаева Н.В., Латышев В.Д., Лукина К.А., и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией //Гематология и трансфузиология. 2022. Т. 67, № 3. С. 426-439.) doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
36. Zhuang-Yan A, Shirley M. Mitapivat: A Review in Pyruvate Kinase Deficiency in Adults. *Drugs.* 2023; 83(17): 1613-1620. doi: 10.1007/s40265-023-01961-x
37. Shah FT, Porter JB, Sadasivam N, Kaya B, Moon JC, Velangi M, et al. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias. *Br J Haematol.* 2022; 196(2): 336-350. doi: 10.1111/bjh.17839
38. Gasmi A, Björklund G, Mujawdiya PK, Semenova Y, Peana M, Dosa A, et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr.* 2022; 61(1): 55-67. doi: 10.1007/s00394-021-02619-8
39. Ladhani SN, Fernandes S, Garg M, Borrow R, de Lusignan S, Bolton-Maggs PHB; BSH Guidelines Committee. Prevention and treatment of infection in patients with an absent or hypofunctional spleen: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2024; 204(5): 1672-1686. doi: 10.1111/bjh.19361
40. Firsova VN, Burlutskaya AV, Sharova EV. Experience of immunization of children in Krasnodar krai with hereditary hemolytic anemias. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; (4): 139-145. Russian (Фирсова В.Н., Бурлуцкая А.В., Шарова Е.В. Опыт иммунизации детей Краснодарского края с наследственными гемолитическими анемиями //Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 4. С. 139-145.) doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-139-145
41. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017; 102(8): 1304-1313. doi: 10.3324/haematol.2016.161166
42. Fernández-García V, González-Ramos S, Martín-Sanz P, Castrillo A, Boscá L. Contribution of Extramedullary Hematopoiesis to Atherosclerosis. The Spleen as a Neglected Hub of Inflammatory Cells. *Front Immunol.* 2020; 11: 586527. doi: 10.3389/fimmu.2020.586527
43. Sandoval C, Stringel G, Weisberger J, Jayabose S. Failure of partial splenectomy to ameliorate the anemia of pyruvate kinase deficiency. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(4): 641-642. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90729-6

Сведения об авторе:

ПОЛЯКОВ Павел Павлович, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия. E-mail: palpal2.p@yandex.ru
 ЗАНИН Сергей Александрович, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия.
 E-mail: zanin77@mail.ru
 ЦИРУЛЬНИКОВА Софья Владимировна, студент, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия. E-mail: sofats2506@gmail.ru

Information about author:

POLYAKOV Pavel Pavlovich, candidate of medical sciences, assistant of the department of general and clinical pathological physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: palpal2.p@yandex.ru
 ZANIN Sergey Aleksandrovich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of general and clinical pathological physiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
 E-mail: zanin77@mail.ru
 TSIRULNIKOVA Sofia Vladimirovna, Student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: sofats2506@gmail.ru

Корреспонденцию адресовать: ПОЛЯКОВ Павел Павлович, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
 E-mail: palpal2.p@yandex.ru

Информация для цитирования:

Трухан Д.И., Филимонов С.Н. КОМОРБИДНОСТЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПСОРИАЗА // Медицина в Кузбассе. 2025. № 1. С. 44-51.

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.

Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



КОМОРБИДНОСТЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПСОРИАЗА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30% взрослых жителей в большинстве стран. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2-3% населения стран, им страдают около 125 миллионов человек в мире.

Раннее псориаз рассматривался исключительно как кожное заболевание, но с позиций сегодняшнего дня псориаз рассматривается как хроническое многофакторное, мультисистемное, иммуноопосредованное воспалительное заболевание со сложным патогенетическим механизмом, обусловленным хронической активацией адаптивных и врожденных иммунных реакций вследствие чрезмерной пролиферации кератиноцитов с развитием латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 30.01.2025, в которых рассматривалась непосредственная взаимосвязь НАЖБП и псориаза.

Результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах, свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом. К механизмам взаимосвязи можно отнести схожие факторы риска, близкие патофизиологические процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего участие IL-17, IL-6, ФНО- α и Th17) и общие воспалительные пути. При курации коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное сотрудничество между гастроэнтерологом/гепатологом и дерматологом. Урсодезоксихолевая кислота может рассматриваться в качестве компонента терапии у коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом, действующего на оба заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; псориаз; коморбидность; урсодезоксихолевая кислота

Trukhan D.I., Filimonov S.N.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

COMORBIDITY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PSORIASIS

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common chronic non-infectious liver disease and affects 25 to 30% of adults in most countries. Psoriasis is one of the most common skin diseases and occurs in 2-3% of the population of countries, it affects about 125 million people worldwide

Previously, psoriasis was considered exclusively as a skin disease, but from the standpoint of today, psoriasis is considered as a chronic multifactorial, multisystem, immune-mediated inflammatory disease with a complex pathogenetic mechanism caused by chronic activation of adaptive and innate immune responses due to excessive proliferation of keratinocytes with the development of latent multi-organ cellular destruction and dysfunction.

We searched the Pubmed and Scopus information databases for sources published before 01/30/2025, which considered the direct relationship between NAFLD and psoriasis. The results of epidemiological and clinical studies, their generalization in systematic reviews and meta-analyses, indicate the presence of a bidirectional relationship between NAFLD and psoriasis. The mechanisms of the relationship include similar risk factors, close pathophysiological processes, including comparable immunopathogenic mechanisms (primarily the participation of IL-17, IL-6, TNF- α and Th17) and common inflammatory pathways. When treating comorbid patients with NAFLD and psoriasis, interaction and close cooperation between a gastroenterologist/hepatologist and a dermatologist are advisable. Ursodeoxycholic acid can be considered as a component of therapy in comorbid patients with NAFLD and psoriasis, affecting both diseases.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; psoriasis; comorbidity; ursodeoxycholic acid

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени (ЦП) [1, 2].

НАЖБП в настоящее время представляет собой самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание печени и поражает от 25 до 30% взрослых жителей в большинстве стран [1, 2]. В России, согласно мультицентровым исследованиям DIREG (2007) и DIREG-2 (2015), среди пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП в РФ растет: 27% и 37,3% соответственно [1].

В сентябре 2023 г. рабочая группа Европейской ассоциации по изучению болезней печени сформулировала предложения по изменению номенклатуры неалкогольной (метаболически-ассоциированной) жировой болезни печени. В то время как использование термина НАЖБП в первую очередь фокусирует на накоплении жира в печени, термин МАЖБП рассматривает как наличие жировой ткани в печени, так и связанные с ней метаболические факторы риска, такие как сахарный диабет, дислипидемия или ожирение, что обеспечивает более детальный подход к диагностике и лечению стеатозной болезни печени [3]. В рамках нашего обзора мы используем привычный термин «НАЖБП».

Псориаз — хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [4]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и встречается у 2-3% населения стран, им страдают около 125 миллионов человек в мире [5, 6]. В Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составила 243,7 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость — 59,3 на 100 тысяч населения [4].

Раннее псориаз рассматривался исключительно как кожное заболевание, но с позиций сегодняшнего дня псориаз рассматривается как хроническое многофакторное, мультисистемное, иммуноопосредованное воспалительное заболевание со сложным патогенетическим механизмом, обусловленным хронической активацией адаптивных и врожденных иммунных реакций вследствие чрезмерной пролиферации кератиноцитов с развитием латентной полиорганной клеточной деструкции и дисфункции [5, 7].

Псориаз часто существует с другими системными расстройствами [7, 8], включая метаболический синдром (МС), его составляющие: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД)

2 типа; сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Коморбидность при НАЖБП также обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, МС, СД, висцеральное ожирение, АГ [1, 2, 9].

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 30.01.2025, в которых рассматривалась непосредственная взаимосвязь НАЖБП и псориаза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь НАЖБП и псориаза была продемонстрирована в ряде исследований.

В итальянском исследовании [10] «случай-контроль» (142 пациента с псориазом и 125 пациентов с НАЖБП без псориаза). В группе с псориазом 84 пациентам (59,2%) выставлен клинический диагноз НАЖБП. Проведенное в дальнейшем сравнение подгрупп с нормальной печенью и НАЖБП показало, что НАЖБП у пациентов с псориазом значительно коррелировала с МС ($P < 0,05$), ожирением ($P = 0,043$), гиперхолестеринемией ($P = 0,029$), гипертриглицеридемией ($P < 0,001$).

В индийском исследовании [11] приняли участие 250 пациентов с диагнозом псориаз обыкновенный. Участники были преимущественно среднего возраста (средний возраст: $44,74 \pm 11,989$ лет), с избыточным весом (средний индекс массы тела (ИМТ): $24,772 \pm 3,611$ кг/м²), и мужчины (68%, $n = 170$). Общая распространенность НАЖБП среди псориаза составила 45,2%.

В исследовании иранских дерматологов [12] распространенность НАЖБП была значительно выше в группе больных псориазом по сравнению с контрольной группой (65,6% против 35%, OR 3,53, $P < 0,01$). У пациентов с псориазом НАЖБП была связана с более высокой частотой МС (46,6%) и АГ (16,5%). Кроме того, пациенты с псориазом и НАЖБП, как правило, имели значительно более высокие значения индекса активности и тяжести псориаза (PASI), индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и уровней триглицеридов в сыворотке, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы в крови натощак.

В исследовании испанских ученых [13] из 215 пациентов с псориазом у 91 была диагностирована НАЖБП (распространенность: 42,3%). По сравнению с пациентами с одним лишь псориазом, у пациентов с НАЖБП значительно чаще наблюдался МС, СД, дислипидемия, ИМТ ≥ 30 кг/м², оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности $\geq 2,15$ и больший индекс псориаза PASI. У пациентов с НАЖБП также были значительно более высокие уровни фактора некроза опухоли- α [ФНО- α] ($P = 0,002$), трансформирующего фактора роста бета [TGF- β] ($P = 0,007$) и более высокая распространенность бактериальной транслокации (29,7% против 13,7%; $P = 0,004$). Измерение жесткости печени составило более 7,8 кПа у 17,2% (15/87)

пациентов с НАЖБП; 13 из них прошли биопсию печени, и у 5,7% (5/87) был фиброз печени, в то время как у 1,1% (1/87) был прогрессирующий фиброз или неалкогольный стеатогепатит.

Псориаз был связан с НАЖБП у амбулаторного взрослого населения США в скорректированных моделях (OR 1,67; 95% ДИ 1,03-2,70) в популяционном поперечном исследовании [14]. В тайваньском исследовании риск развития псориаза у пациентов с впервые выявленной НАЖБП был статистически значимым [15], с отношением рисков (HR) 1,07 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01-1,14). Для более молодых пациентов с НАЖБП риск развития псориаза был в 1,3 раза выше. Риск развития НАЖБП у пациентов с впервые выявленным псориазом в будущем был в 1,28 раза выше, чем у пациентов без псориаза (95% ДИ, 1,21-1,35), а пациенты в подгруппах с псориазом моложе 40 лет имели более высокий риск, чем в подгруппах пожилого возраста, с HR 1,55 (95% ДИ 1,40-1,71).

Иракское исследование «случай-контроль» на 130 пациентах с псориазом и 130 здоровых контрольных субъектах, соответствующих возрасту, полу и ИМТ, проводилось в отделении дерматологии. Распространенность НАЖБП была значительно выше у наших пациентов с псориазом, чем в контрольной группе (66,2% против 42,3%, OR 2,6, $P < 0,01$). Было обнаружено, что у пациентов с псориазом НАЖБП была более тяжелая форма, чем в контрольной группе, о чем свидетельствует их стадия стеатоза и фиброза ($P < 0,01$). У пациентов с псориазом НАЖБП была связана с более высокой распространенностью СД (17,4%) и МС (55,8%). Кроме того, у пациентов с псориазом и НАЖБП были значительно более высокие значения ИМТ, окружности талии, индекса PASI, а также сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уровня глюкозы натощак. Исследование также обнаружило значительную положительную корреляцию между тяжестью псориаза на основе индекса PASI и индекса стеатоза. Авторы отмечают, что у больных псориазом независимыми предикторами НАЖБП являются МС, индекс PASI, ИМТ, триглицериды сыворотки, ЛПНП и возраст пациентов.

ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

НАЖБП признана основным печеночным проявлением МС.

В обзоре итальянских ученых [16] отмечается, что распространенность НАЖБП (диагностированная либо с помощью визуализации, либо с помощью гистологии) значительно выше у пациентов с псориазом (встречается у 50% этих пациентов), чем у соответствующих контрольных субъектов. Псориаз связан с НАЖБП даже после коррективы на признаки МС и другие потенциальные сопутствующие факторы [16]. В отечественном обзоре отмечается, что появившиеся в последние годы сведения демонстрируют, что у пациентов с псориазом чаще

диагностируется НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и других традиционных факторов риска, при этом наличие НАЖБП ассоциировано с более тяжелым течением и худшими исходами псориаза [17].

В систематический обзор и метаанализ чилийских гастроэнтерологов включено семь исследований «случай-контроль» [18]. У пациентов с псориазом наблюдался повышенный риск НАЖБП по сравнению с контрольной группой без псориаза (6 исследований; $n = 267761$ пациентов; отношение шансов (OR): 2,15, 95% ДИ 1,57-2,94). Риск НАЖБП был значительно выше у пациентов с псориатическим артритом (три исследования; $n = 505$ пациентов; OR 2,25, 95% ДИ 1,37-3,71) и у пациентов с умеренной и тяжелой формой псориаза по сравнению с пациентами с легкой формой псориаза (два исследования; 51930 пациентов, OR 2,07, 95% ДИ 1,59-2,71).

В обзоре испанских ученых [19] отмечено, что эпидемиологические исследования подтверждают растущую распространенность НАЖБП при тяжелом псориазе, с риском, более чем вдвое превышающим риск для пациентов без псориаза (OR 2,15). Заболевание печени протекает тяжелее у пациентов с псориазом, чем в контрольной группе без псориаза, и связано с тяжестью. Аналогично, у пациентов с НАЖБП псориаз протекает тяжелее.

В итальянском систематическом обзоре и метаанализе [20] наблюдательных исследований (15 исследований «случай-контроль» и поперечных, суммарно 249933 пациентов с псориазом, из них 49% с НАЖБП; и 1491402 контрольных лиц, из них 36% с НАЖБП) псориаз был связан с распространенной НАЖБП (OR 1,96, 95% ДИ 1,70-2,26; $I^2 = 97%$, $P < 0,01$). У пациентов с псориазом и НАЖБП средний индекс PASI был выше, чем у лиц без НАЖБП (объединенная взвешенная средняя разница составила 3,93, 95% ДИ 2,01-5,84; $I^2 = 88%$, $P < 0,01$).

В недавно опубликованном китайском систематическом обзоре (поиск исследований в 4-х базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library и Web of Science до 30 ноября 2023 года) и последующем метаанализе (41 исследование с участием 607781 пациентов) [21] объединенная частота событий (ER) НАЖБП среди пациентов с псориазом составил 29,5% (95% ДИ 19,6-41,7%) и $I^2 = 99,79%$. Объединенный OR НАЖБП у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой составил 1,685 (95% ДИ: 1,382-2,055; $P < 0,001$) и $I^2 = 87,96%$. Была выявлена значимая связь между псориазом и НАЖБП, причем у пациентов с псориазом вероятность развития НАЖБП выше, чем у контрольной группы.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ НАЖБП И ПСОРИАЗА

В первую очередь, рассматривая взаимосвязи НАЖБП и псориаза, указываются общие факторы риска: МС, инсулинорезистентность и СД, ожирение, дислипидемия, ССЗ [22].

В качестве вероятной биологической связи НАЖБП и псориаза рассматривается системное воспаление низкой (слабой) степени (низкосортное, низкоуровневое системное воспаление) [23], которое может привести к порочному кругу прогрессирующего повреждения печени при НАЖБП, а также к ухудшению течения псориаза. Псориаз и НАЖБП имеют общий цитокин-опосредованный воспалительный фон, который включает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [24].

Исследователи из Германии, США и Италии выделяют основное значение ФНО- α , IL-6 и IL-17 в цитокин-опосредованном воспалении при псориазе и НАЖБП [25]. В американско-итальянском обзоре, наряду с повышенным уровнем адипокинов (ФНО- α и IL-6), отмечается значение повышения гепатокинов и снижение адипонектина [25], что может способствовать развитию инсулинорезистентности и дальнейшему прогрессированию НАЖБП. Эти же адипокины, в дополнение к печеночным гепатокинам, могут действовать на кожу, влияя на тяжесть заболевания псориазом.

Междисциплинарная группа испанских ученых [26] указывает, что IL-17 является эффекторным цитокином, который играет ключевую роль в патогенезе как псориаза, так НАЖБП, состояния, которое более распространено и тяжело протекает у пациентов с псориазом. При воспалении печени IL-17 в основном продуцируется CD4+ T (Th17) и CD8+ T-клетками (Tc17), хотя многочисленные другие клетки (макрофаги, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы и гамма-дельта T-клетки) также способствуют выработке IL-17. В гепатоцитах IL-17 опосредует системное воспаление и привлечение воспалительных клеток в печень, а также участвует в развитии фиброза и инсулинорезистентности. Уровни IL-17 коррелируют с прогрессированием НАЖБП в стеатогепатит, цирроз и даже гепатоцеллюлярную карциному [26]. Основными источниками IL-17 у пациентов с псориазом являются тучные клетки, гамма-дельта T-клетки, альфа-бета T-клетки и врожденные лимфоидные клетки в пораженной коже и синовиальной жидкости [27]. В коже и суставах IL-17 действует на клеточные мишени, включая кератиноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты и остеобласты, стимулируя выработку различных антимикробных пептидов, хемокинов, провоспалительных и пролиферативных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют воспалению тканей и ремоделированию костей [27].

Безусловно представляет интерес изучение связи НАЖБП и псориаза на генетическом уровне, однако мы не нашли подобных исследований.

ЛЕЧЕНИЕ

Вопросы современной терапии псориаза освещены в Федеральных клинических рекомендациях [4] и международных рекомендациях [28]. В системной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза ис-

пользуются метотрексат, ретиноиды, циклоспорин, генно-инженерные биологические препараты. Однако ряд препаратов обладают потенциальной гепатотоксичностью, что необходимо учитывать, особенно при сочетании псориаза с НАЖБП, и вести мониторинг возможных побочных эффектов [29].

Метаболическая терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, и гепатопротективная терапия при псориазе, в том числе наличия коморбидной НАЖБП, к сожалению, не рассматривается в современных рекомендациях по лечению. Вместе с тем, необходимость целостного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с псориазом с учетом коморбидной патологии (МС, НАЖБП и др.) отмечена в целом ряде обзоров последних лет [30, 31].

Для лечения НАЖБП применяются препараты с гепатотропным эффектом [1, 2, 32]: эссенциальные фосфолипиды (ЭФ), адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Наиболее перспективным препаратом у пациентов с НАЖБП и псориазом нам представляется УДХК.

Первым аргументом в пользу УДХК является ее многокомпонентный механизм действия. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает гепатопротективный, антифибротический, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, противовоспалительный, антихолестатический, литолитический, цитопротективный, антиоксидантный, апоптозномализующий и антиканцерогенный эффекты [33]. Многогранность эффектов УДХК обуславливает ее эффективность не только при НАЖБП, но и при коморбидных состояниях: МС, инсулинорезистентности, СД, дислипидемии, ССЗ [34]. В Федеральных клинических рекомендациях по НАЖБП у взрослых отмечено, что УДХК рекомендована к назначению при всех формах НАЖБП, особенно пациентам с признаками холестаза и больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией; УДХК следует применять длительно в течение не менее 1 года [1, 2].

Второй аргумент. УДХК является препаратом выбора при иммуноопосредованных заболеваниях с преимущественным поражением гепатобилиарной системы: первичным билиарным холангитом [35] и первичным склерозирующим холангитом [36]. Первичный билиарный холангит (ПБХ) и псориаз часто наблюдаются как сопутствующие в клинических условиях. Китайские ученые провели двухвыборочное менделевское рандомизированное исследование [37] для изучения причинно-следственной связи между ПБХ и псориазом с использованием четырех методов менделевской рандомизации (МР): обратно-дисперсионный взвешенный, регрессия МР-Эггера, взвешенная медиана и взвешенная мода. Была выявлена причинно-следственная связь между риском ПБХ и псориазом, что подтверждено анализом IVW (OR 1,081, 95% ДИ 1,028–1,137, $P < 0,05$). Другие три метода МР также дали схожие результаты.

Третий аргумент в пользу применения УДХК при коморбидности НАЖБП и псориаза отражен в недавно опубликованном обзоре американских дерматологов, где авторами рассмотрен потенциал желчных кислот как модулятора псориазического воспаления [38].

ЖК в кишечнике не только регулируют пищеварение и всасывание холестерина, триглицеридов и жирорастворимых витаминов, но и играют ключевую роль в качестве сигнальных молекул в модуляции пролиферации эпителиальных клеток, экспрессии генов и метаболизма липидов и глюкозы путем активации фарнезоидного X-рецептора (FXR) и сопряженного с G-белком рецептора желчных кислот-1 (GPBAR-1, также известного как TGR5) в печени, кишечнике, мышцах и бурой жировой ткани. Выявлены метаболические пути FXR и GPBAR-1, участвующие в биосинтезе и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также их функции в качестве сигнальных молекул на метаболизме липидов и глюкозы [39]. За последние два десятилетия желчные кислоты стали признанными важными сигнальными молекулами, которые обеспечивают тонко настроенную межтканевую коммуникацию от печени, места их производства, через кишечник, где они модифицируются кишечной микробиотой, практически до любого органа, где они оказывают свои плейотропные физиологические эффекты [40]. Желчные кислоты даже связаны с нейродегенеративными заболеваниями, влияют на старение, иммунную регуляцию и воспаление [41, 42]. На клеточном уровне желчные кислоты также связаны с изменениями пластичности тканей, включая регенерацию гепатоцитов, дифференцировку стромальных остеобластов и адипоцитов, а также пролиферацию эпителия [40].

Недавние новые достижения в понимании сигнализации желчных кислот, продемонстрировали связь желчных кислот с псориазом. Иммунная ось интерлейкин IL-17/IL-23 играет центральную роль в развитии хронического воспаления и патогенезе псориаза. В частности, первичный псориазический эффекторный цитокин, IL-17A, стимулирует пролиферацию эпидермальных кератиноцитов и вызванный хемокином CCL20 перенос провоспалительных клеток CCR6 + T-хелперов (Th)17 и гамма-дельта T-клеток в эпидермис [27]. Желчные кислоты влияют на эти процессы, с учетом их роли в гомеостазе T-лимфоцитов, включая выработку регуляторных T-клеток (Tregs) и подавление дифференциации Th17 [42]. Вторичные желчные кислоты, к которым относится УДХК, уменьшают псориазическое воспаление, блокируя продукцию IL-17A T-лимфоцитами [43].

Все больше данных свидетельствуют о том, что желчные кислоты могут уменьшать дифференцировку Th17 и продукцию цитокина IL-17A либо посредством подавления экспрессии гена Rorc либо посредством физического связывания и блокирования активности ROR γ t, фактора транскрипции, высоко экспрессируемого в клетках Th17 [43]. Кроме того,

вторичные желчные кислоты также ингибируют перемещение воспалительных лимфоцитов Th17 в кожу посредством подавления хемокина CCL20 в кератиноцитах [43]. В экспериментальной модели псориазоформного дерматита у мышей, получавших вторичные желчные кислоты, наблюдалось значительное уменьшение толщины кожи, эритемы и шелушения [43]. Отмеченное в клинике у пациентов с псориазом и НАЖБП улучшение псориазических поражений кожи после лечения УДХК [44] связано с ингибированием фосфолипазы A2 и последующим снижением продукции воспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены [44].

Позитивное влияние УДХК на клинические проявления псориаза отмечено японскими [44, 45] и российскими [46] учеными. В российском исследовании применение УДХК для лечения НАЖБП и патологии желчного пузыря у больных с прогрессирующим среднетяжелым и тяжелым псориазом, получавших терапию метотрексатом, способствовало нормализации индекса стеатоза печени, липидного состава, литогенного индекса, уменьшению билиарного сладжа, стабилизации фиброза печени. Улучшение функционального состояния печени и желчного пузыря способствовало достижению более полной ремиссии псориаза. Авторы отметили, что эффективность УДХК в терапии НАЖБП и патологии желчного пузыря у пациентов с прогрессирующим псориазом была выше, чем у ЭФ [46].

В иранском рандомизированном клиническом исследовании было показано, что добавление УДХК в качестве дополнения к системным схемам лечения метотрексатом улучшает тяжесть поражения кожи при бляшечном псориазе [47]. Группа вмешательства получала 300 мг УДХК в день, тогда как группа сравнения получала плацебо в дополнение к своим схемам лечения метотрексатом в течение 24 недель лечения. Первичные конечные точки включали показатели индекса PASI и показатели дерматологического индекса качества жизни (DLQI). Среди пациентов, получавших вмешательство, с исходным показателем PASI 15,7 и DLQI 18,4 добавление УДХК к их режиму лечения метотрексатом улучшило показатели PASI до 3,24 и DLQI до 6,89 соответственно. Напротив, среди контрольной группы с исходным показателем PASI 16,35 и DLQI 17,15 применение только метотрексата привело к улучшению показателей PASI до 6,52 и DLQI до 8,6 [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре результаты эпидемиологических и клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах, свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом.

К механизмам взаимосвязи можно отнести схожие факторы риска, близкие патофизиологические

процессы, включая сопоставимые иммунопатогенные механизмы (прежде всего, участие IL-17, IL-6, ФНО- α и Th17) и общие воспалительные пути.

При курации коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом целесообразно взаимодействие и тесное

сотрудничество между гастроэнтерологом, гепатологом и дерматологом. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может рассматриваться в качестве компонента терапии у коморбидных пациентов с НАЖБП и псориазом, действующего на оба заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava RF. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni` pecheni. 2024. Russian (Клинические рекомендации Минздрава РФ. Неалкогольная жировая болезнь печени. 2024.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2
2. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 1(1): 4-52. Russian (Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1, № 1. С. 4-52.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
3. Lazebnik LB. Steatotic liver disease – an international interpretation of the concept an «umbrella» for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 6(8): 24-26. Russian (Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 8. С. 24-26.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26
4. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava RF. Psoriasis. 2023. Russian (Клинические рекомендации Минздрава РФ. Псориаз. 2023.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
6. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 43-47. doi: 10.3390/ijms20184347
7. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021; 48(6): 732-740. doi: 10.1111/1346-8138.15840
8. Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a Systemic Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2024; 121(14): 467-472. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0064
9. Trukhan DI. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; (3): 14-24. Russian (Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 3. С. 14-24.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
10. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009; 51(4): 778-786. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
11. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*. 2016; 11(4): 263-269. doi: 10.5114/pg.2015.53376
12. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 722-727. doi: 10.1111/ced.12672
13. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herraiz-Romero I, Marco F, Frances R, Ramos-Rincón J-M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 8593. doi: 10.1038/s41598-021-88043-8
14. Ruan Z, Lu T, Chen Y, Yuan M, Yu H, Liu R, Xie X. Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Outpatient US Adults. *JAMA Dermatol*. 2022; 158(7): 745-753. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1609
15. Gau SY, Huang KH, Lee CH, Kuan YH, Tsai TH, Lee CY. Bidirectional Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Evidence From Two Longitudinal Cohort Studies. *Front Immunol*. 2022; 13: 840106. doi: 10.3389/fimmu.2022.840106
16. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci*. 2016; 17(2): 217. doi: 10.3390/ijms17020217
17. Livzan MA, Gaus OV, Ekimov IN. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: mechanisms of comorbidity and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18(2): 113-120. Russian (Ливзан М.А., Гаус О.В., Екимов И.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: механизмы коморбидности и подходы к терапии //Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 2. С. 113-120.) doi: 10.21518/ms2024-045
18. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(4): 656-662. doi: 10.1111/jdv.12847

19. Oliveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis and fatty liver: a harmful synergy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111(4): 314-319. doi: 10.17235/reed.2019.6263/2019
20. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2022; 45(7): 1277-1288. doi: 10.1007/s40618-022-01755-0
21. Hu J, Shao Y, Gui C, Xiao Y, Li L, Li Z. Prevalence and risk of nonalcoholic fatty liver disease among adult psoriatic patients: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(18): e38007. doi: 10.1097/MD.00000000000038007
22. Agarwal K, Das S, Kumar R, De A. Psoriasis and its Association with Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2023; 68(3): 274-277. doi: 10.4103/ijd.ijd_418_23
23. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J Cardiol.* 2016; 8(2): 120-131. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.120
24. Perez-Carreras M, Casis-Herce B, Rivera R, Fernandez I, Martinez-Montiel P, Villena V. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with intestinal, pulmonary or skin diseases: Inflammatory cross-talk that needs a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(41): 7113-7124. doi: 10.3748/wjg.v27.i41.7113
25. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol.* 2018; 179(1): 16-29. doi: 10.1111/bjd.16239
26. Oliveira A, Augustin S, Benlloch S, Ampuero J, Suárez-Pérez JA, Armesto S, et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life (Basel).* 2023; 13(2): 419. doi: 10.3390/life13020419
27. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(3): 379-390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
28. Song WB, Soffer DE, Gelfand JM. Using Guidelines of Care to Lower Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2024; 42(3): 417-428. doi: 10.1016/j.det.2024.02.008
29. Torosian K, Lal E, Kavanaugh A, Loomba R, Ajmera V, Guma M. Psoriatic disease and non-alcoholic fatty liver disease shared pathogenesis review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023; 59: 152165. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152165
30. Mehta H, Narang T, Dogra S, Handa S, Hatwal J, Batta A. Cardiovascular Considerations and Implications for Treatment in Psoriasis: An Updated Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2024; 20: 215-229. doi: 10.2147/VHRM.S464471
31. Song WB, Soffer DE, Gelfand JM. Using Guidelines of Care to Lower Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2024; 42(3): 417-428. doi: 10.1016/j.det.2024.02.008
32. Trukhan DI. Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice. *Clinical review for general practice.* 2021; 4: 40-50. Russian (Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике //Клинический разбор в общей медицине. 2021. № 4. С. 40-50.) doi: 10.47407/kr2021.2.4.00059
33. Trukhan DI, Viktorova IA, Ivanova DS. Aktual`ny`e aspekty` kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevanij zhelchnogo puzy`rya i zhelchevy`vodyashhix putej. SPb: SpeczLit, 2023. 127 p. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб: СпецЛит, 2023. 127 с.) URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50390726>
34. Safaryan AS. Role of bile acids in atherogenesis: re view. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(10): 4126. Russian (Сафарян А.С. Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т. 23, № 10. С. 4126.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126
35. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, Younossi ZM. Application of the Latest Advances in Evidence-Based Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118(2): 232-242. doi: 10.14309/ajg.0000000000002070
36. Trauner M, Halilbasic E, Tatscher E, Fickert P. Primary sclerosing cholangitis-Diagnosis and treatment 2024. *Inn Med (Heidelb).* 2024; 65(4): 347-356. doi: 10.1007/s00108-024-01697-0
37. Zhao D, Zhao Q, Xu F, Zhang F, Bai W. Primary biliary cirrhosis and psoriasis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024; 14: 1264554. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264554
38. Wei G, Shi Z, Wu X, Hwang ST. The Emerging Potential of Bile Acids as a Modulator of Psoriatic Inflammation. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2023; 8(3): 118-123. doi: 10.1177/24755303231177965
39. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ-H, Portincasa P. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017; 16(Suppl. 1: s3-105.): s4-s14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493
40. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev.* 2021; 101(2): 683-731. doi: 10.1152/physrev.00049.2019
41. Shulpekova Y, Shirokova E, Zharkova M, Tkachenko P, Tikhonov I, Stepanov A, et al. A Recent Ten-Year Perspective: Bile Acid Metabolism and Signaling. *Molecules.* 2022; 27(6): 1983. doi: 10.3390/molecules27061983
42. Campbell C, McKenney PT, Konstantinovskiy D, Isaeva OI, Schizas M, Verter J, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature.* 2020; 581(7809): 475-479. doi: 10.1038/s41586-020-2193-0
43. Shi Z, Wu X, Wu CY, Singh SP, Law T, Yamada D, et al. Bile Acids Improve Psoriasiform Dermatitis through Inhibition of IL-17A Expression and CCL20-CCR6-Mediated Trafficking of T Cells. *J Invest Dermatol.* 2022; 142(5): 1381-1390.e11. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.027

44. Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(4): 398-400. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02401.x
45. Itoh S, Kanazuka A, Akimoto T. Combined treatment with ursodeoxycholic acid and pioglitazone in a patient with NASH associated with type 2 diabetes and psoriasis. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(11): 2182-2186. doi: 10.1023/b:ddas.0000004523.51779.7c
46. Kozlova IV, Myalina YuN, Lipina LP, Bakulev AL. Optimization of therapy for hepatobiliary disorders in psoriatic patients. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(12): 204-210. Russian (Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Липина Л.П., Бакулев А.Л. Оптимизация терапии гепатобилиарных нарушений у пациентов с псориазом //Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 12. С. 204-210.) doi: 10.17116/terarkh20178912204-210
47. Lajevardi V, Kashiri A, Ghiasi M, Khosravi D, Fazlolahi S, Etesami I. Evaluating the efficacy of ursodeoxycholic acid plus methotrexate vs methotrexate alone in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13455. doi: 10.1111/dth.13455

Сведения об авторе:

ТРУХАН Дмитрий Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about author:

TRUKHAN Dmitry Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the chair of polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ТРУХАН Дмитрий Иванович, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (381) 295-72-77 E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Информация для цитирования:

Толибова Г.Х., Крышня М.А., Мозговая Е.В. МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, ВЛИЯЮЩЕЙ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 52-60.

Толибова Г.Х., Крышня М.А., Мозговая Е.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
г. Санкт-Петербург, Россия



МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, ВЛИЯЮЩЕЙ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Степень и интенсивность воздействия беременности на гепатобилиарную систему в научной литературе до сих пор остаются предметом для исследований. До сих пор существует корреляционная зависимость между функцией печени и исходом беременности. Даже умеренные изменения показателей функции печени (как перед наступлением беременности, так и на ранних сроках) могут привести к осложнениям, препятствующим благополучной беременности, родам и рождению здорового ребенка. В связи с этим, бесспорный интерес представляют разработки экспериментальных моделей, воспроизводящих поражение печени у животных. При анализе экспериментов на беременных особях закономерно лидирует индукция токсическими веществами, которые являются наиболее эффективными моделями, как для обнаружения характерных биохимических нарушений, возникающих при воздействии токсического агента, так и для поиска новых лекарственных средств, обладающих гепатопротекторными свойствами.

Экспериментальные исследования, направленные на изучение различных патологий гепатобилиарной системы, позволяют сделать риски нарушения течения беременности у женщин измеряемыми, а мониторинг может стать важным шагом для профилактики заболеваемости и сохранения здоровья популяции путем снижения крайне негативных последствий для развития плода.

Ключевые слова: заболевания печени во время беременности; экспериментальные поражения печени у крыс; виды гепатотоксинов; модели повреждения печени у беременных животных

Tolibova G.Kh., Kryshnia M.A., Mozgovaia E.V.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott, Saint Petersburg. Russia

EXPERIMENTAL RESEARCH MODELS IN THE STUDY OF LIVER PATHOLOGY AFFECTING PREGNANCY OUTCOMES

The degree and intensity of the effects of pregnancy on the hepatobiliary system in the scientific literature still remain a subject for research. Until now, there is a correlation between liver function and the outcome of pregnancy: even moderate changes in liver function indicators (both before pregnancy and in the early stages) can lead to complications that prevent a successful pregnancy, childbirth and the birth of a healthy child.

In this regard, the development of experimental models reproducing liver damage in animals is of indisputable interest. When analyzing experiments on pregnant individuals, induction by toxic substances, which are the most effective models, naturally leads both to detect characteristic biochemical disorders that occur when exposed to a toxic agent, and to search for new drugs with hepatoprotective properties.

Experimental studies aimed at studying various pathologies of the hepatobiliary system will make the risks of pregnancy disorders in women measurable, and monitoring can be an important step to prevent morbidity and preserve the health of the population by reducing extremely negative consequences for fetal development.

Key words: liver diseases during pregnancy; experimental liver lesions in rats; types of hepatotoxins; models of liver damage in pregnant animals

Научных статей и комплексных исследований, посвященных изучению эпидемиологии заболеваний печени, достаточно много, однако крайне редко встречается рассмотрение заболеваний печени у специфической группы пациентов — беременных женщин. Те немногие авторы, которые исследовали патологию гепатобилиарной системы у беременных, отмечают, что она встречается в развитых странах

примерно у 3-5% от общего числа женщин с соматическими заболеваниями [1-3]. Серьезной проблемой для практических врачей является то, что не существует рекомендаций, направленных на раннее выявление нарушений функции печени у беременных, и, соответственно, рекомендаций по профилактике их негативных перинатальных последствий. Научную и практическую значимость имеет изуче-

ние воздействия патологии печени на плод. Согласно данным ряда исследований [2-6], даже незначительные изменения в сторону увеличения значений показателей печеночных ферментов не только на ранних сроках, но даже и перед наступлением беременности, может привести к развитию больших акушерских синдромов [1, 3].

При анализе экспериментов на беременных особях животного мира закономерно лидирует индукция токсическими веществами у крыс: общепризнано, что они могут быть использованы как для поиска нарушений работы биохимических процессов в организме, так и для тестирования средств, обладающих соответствующими лекарственными свойствами и гепатопротекторным эффектом [7, 8].

Экспериментальные модели поражения печени у беременных крыс являются важным инструментом для изучения заболеваний и разработки новых методов лечения. Перспективные исследования в данной области обещают значительно расширить наши знания и улучшить помощь беременным пациенткам с заболеваниями печени [4, 5].

Многочисленными клиническими исследованиями выявлена взаимосвязь нарушения функции печени с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, невынашивание на разных сроках гестации, плацентарная недостаточность с формированием задержки роста плода, внутриутробная гипоксия плода, что увеличивает частоту родов путем кесарева сечения [9].

Также у потомства зафиксированы отставание физического и психомоторного развития, задержка становления условных рефлексов, ряд нарушений адаптивных реакций, что зачастую сопровождается дополнительной предрасположенностью к целому ряду заболеваний соматического, инфекционного и аллергического профиля [6].

В то же время, о патологии гепатобилиарной системы, которая манифестирует в 1 триместре, публикаций в литературе крайне мало. Отсутствует единый и общепризнанный подход к выявлению и лечению таких состояний, а несвоевременная диагностика данной патологии может нарушить течение беременности и оказать крайне негативное влияние на плод [5, 6].

В ходе научных исследований неоднократно были получены данные, подтверждающие наступление изменений функций гепатобилиарной системы в ходе беременности, что закономерно ведет к истощению ее резервных возможностей [1-6]. Основными причинами функциональных расстройств печени в первом триместре беременности являются неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), лекарственная гепатопатия (ЛГП) и рвота беременных (РБ). НАЖБП, в связи с общемировыми тенденциями в изменении структуры питания и роста ожирения популяции, становится все более и более распространенной причиной [1, 3, 7].

Согласно литературным данным [10], до 50% женщин в ходе беременности сталкиваются с чрезмерной рвотой беременных (ЧРБ). При тяже-

лой степени ЧРБ нарушения, связанные с нарушением функции печени, становятся первопричиной последующих патологических состояний, а также увеличивают частоту акушерских осложнений на поздних сроках беременности. В научной литературе анализируются данные по специфике и характеру этих осложнений у матерей и их потомства: по проценту распространенности у матерей лидируют плацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды: 76,2%, 51,7% и 14,3%, соответственно. У детей, беременность которыми сопровождалась чрезмерной рвотой беременных (ЧРБ), наблюдаются такие перинатальные патологии, как асфиксия новорожденных (11,0%), поражения нервной системы, преимущественно гипоксически-ишемического генеза (14,3%) и гипотрофия, наблюдаемая у более четверти новорожденных, в 26,5% случаев [10, 11].

Серьезную проблему представляет распространенность лекарственных гепатопатий. Рост использования лекарств, в том числе на постоянной основе, как на этапе планирования, так и во время самой беременности. Еще по данным исследований 2017 г. [11, 12], у беременных с установленной лекарственной гепатопатией в I триместре были зафиксированы следующие изменения: у 26,5% наблюдалась высокая частота невынашивания беременности, у 51,5% — преэклампсия, у 14% — преждевременные роды.

К сожалению, весьма высок процент заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени — она была диагностирована у порядка 10% женщин в возрасте 20-40 лет в целом по популяции. Есть различия по регионам: чуть ниже (16,2%) в странах запада и до 18,4% среди беременных женщин азиатского региона [13, 14]. При этом географическая специфика никак не влияет на риски возникновения и развития артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов и послеродовых кровотечений [15, 16].

Цель исследования — обобщение и анализ результатов разработки экспериментальных моделей, моделирующих поражение печени у животных, имеющих в современных отечественных и зарубежных источниках, на основе которых может появиться важный инструмент для детального изучения патологии печени у беременных и разработки новых методов их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и методы научного исследования формировались и структурировались на основе изучения отечественных и зарубежных профильных публикаций по акушерству и гинекологии, гистологии и патологической анатомии, опубликованных за последнее десятилетие (2014-2024 гг), что позволило авторам обобщить информацию по ключевым словам «экспериментальное повреждение печени», «заболевания печени у беременных», «модели повреждения печени гепатотоксинами», «модели по-

вреждения печени у беременных животных», проанализировать модели поражения печени у беременных животных (крыс) и их влияния на исходы беременности на основе научных исследований и экспериментально обоснованных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время результаты полученных экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии корреляционной связи между наличием у матерей хронической патологии гепатобилиарной системы и нарушениями морфофункционального становления систем жизнеобеспечения потомства [17]. Было установлено, что у матерей с хроническими поражениями печени различного генеза (холестатического, алкогольного, токсического, аутоиммунного) увеличиваются риски формирования и развития патологии органов иммуногенеза, эндокринной, мочеполовой, кровяной, пищеварительной, репродуктивной систем вследствие морфофункциональных нарушений развития плаценты [18]. В свою очередь, плацентарные нарушения обуславливают сниженную жизнеспособность плодов, реактивность и резистентность потомства, задержку в физическом развитии [18, 19].

Экспериментальные исследования поражения печени крыс применимы для использования в медицине во многом из-за того, что их выводы и результаты достаточно легко можно экстраполировать на человеческую популяцию. Этому способствуют аналогичность динамики морфологических преобразований органа на протяжении эмбриогенеза (органогенеза и гистогенеза), сходная анатомия (кроме желчного пузыря) [19, 20].

Дополнительным преимуществом можно считать установленный факт схожести строения плаценты. У крысы, по аналогии с беременными женщинами, имеется гемохориальный и дискоидный типы, а также период беременности делится на три части (три триместра беременности человека сходны с трехнедельной гестацией крыс) [18]. Дискообразная плацента крысы состоит из материнской (спонгиозно-фобласт) и детской (лабиринт) частей и, что аналогично нормальному течению беременности у женщин, у крыс также визуализируются гигантские клетки Кашенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты [19].

Разумеется, любое исследование плаценты, в том числе и гистопатологическое, должно основываться на понимании нормальных изменений морфологии и функции в процессе развития. Есть также дополнительные сложности, связанные с видовыми различиями (крысы и человека) при экстраполяции полученных результатов. Но, тем не менее, в экспериментах на крысах уже подробно изучены факторы риска плацентарных нарушений, разработаны пути профилактики и коррекции. Это отличает крысу от других животных, традиционно используемых в экспериментах, и представляет наибольший инте-

рес для науки [21]. Такие исследования позволяют выявить наиболее значимые факторы риска, протестировать различные методы профилактики и способы коррекции заболеваний печени во время беременности с применением разнообразных и разнонаправленных по своему действию фармакологических препаратов [22].

Сегодня технологический прогресс в биомедицине позволяет широко применять метод биологического эксперимента, но практически не изученными и не разработанными остаются модели развития печеночной недостаточности у крыс во время беременности, тогда как имеется много данных по проведенным различным экспериментам у небеременных особей, чаще самцов [22].

Ко второму кластеру нами были отнесены результаты исследований в экспериментальных моделях повреждения печени крыс; их обнаружено порядка двадцати, описанных в научном поле. Прежде всего, это модели различных метаболических, токсических или иммунных повреждений, как наследственных, так и приобретенных, модели химических повреждений печени, вирусных гепатитов и хирургические модели. Все они, в основном, проводятся на небеременных крысах (в большинстве случаев на самцах).

Наиболее часто представленным в научных исследованиях экспериментальным методом исследования заболеваний печени крыс является метод индукции различными токсическими веществами. Известно, что данная методика обладает рядом преимуществ: она позволяет обнаружить характерные биохимические нарушения, возникающие при воздействии токсического агента, смоделировать развитие заболевания, разрабатывать методики лечения и подбирать новые лекарственные средства, обладающие гепатотропными свойствами.

Наиболее распространено использование для этих целей следующих гепатотоксинов: ацетаминофен, этанол, четыреххлористый углерод, D-галактозамин гидрохлорид, ацетон и другие аналогичные вещества, свойства которых позволяют вызвать повреждение гепатоцитов, индуцируя перекисное окисление липидов [23].

Для оценки терапевтического потенциала лекарственных средств и пищевых антиоксидантов при изучении клеточных механизмов, лежащих в основе окислительного повреждения печени (перекисного окисления липидов, окислительного стресса, токсического гепатита), используется воздействие четыреххлористым углеродом (CCl₄) [24]. Этот политропный химический агент способен взаимодействовать с макромолекулами и структурами клетки, провоцировать развитие колликвационного некроза, жировой и белковой дистрофии гепатоцитов. Свободными радикалами, образующимися при метаболизме этого соединения в эндоплазматическом ретикулуме печени, повреждаются клеточные структуры, что приводит к возникновению гепатотоксического эффекта.

Любой из методов введения четыреххлористого углерода (орально, подкожно, внутривенно)

закономерно влечет за собой острое, обратимое повреждение печени и сопровождается центродолевым некрозом, развитием выраженного окислительного стресса. В организме подопытного животного изменяются параметры функционирования про- и антиоксидантных систем, происходит накопление кетонных производных аминокислотных остатков, что является показателем глубокого повреждения белков. У крыс, подвергшихся воздействию четыреххлористым углеродом (CCl₄), растут показатели токсичных карбонильных интермедиаторов свободнорадикального окисления, обладающих высокой реакционной способностью [24].

Если использовать данную экспериментальную модель (введение четыреххлористого углерода в организм подопытных животных), то получение научно значимого и обоснованного результата сопряжено с определенными сложностями. Во-первых, это длительность создания экспериментальной патологической модели — три недели. Вторым ограничением можно считать высокую токсичность воздействующего агента на органы и системы: это приводит не только к экспериментально значимым изменениям в печени, но и к поражениям остальных органов и систем (ЦНС, почек, поджелудочной железы), что в 50% случаев приводит к гибели подопытного животного. Эти факторы существенно снижают возможность применения данного метода для экспериментального моделирования, особенно на беременных особях [25].

D-галактозамин (GAL) — хорошо известный экспериментальный гепатотоксин, его обычно применяют для моделирования острой токсичности печени крыс. Метаболизм галактозамина истощает пул уридина гепатоцитов, происходит остановка транскрипции и усиливается сенсбилизация к цитокинам, таким как ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), а также возрастают значения окислительного стресса и истощение глутатиона, что влечет митохондриальную дисфункцию и гибель клеток. Как окислительный, так и нитрозативный стресс играют ключевую роль в патогенезе GAL-индуцированного повреждения печени. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что этот токсин вызывает изменение ферментов-маркеров функции печени, выборочно блокирует транскрипцию и, опосредованно, синтез белка в печени, и вызывает молниеносный гепатит как следствие токсичности эндотоксина [32]. Ингибирование синтеза РНК и белка в печени обуславливает токсичные свойства, а метаболизм может привести к истощению нескольких нуклеотидов урацила, что может способствовать изменению грубой эндоплазматической сети и нарушению белкового обмена [26]. D-галактозамин вводят крысам внутривенно (400 мг/кг массы тела) в виде разовой дозы, и этот метод широко применяется в качестве индукции острого повреждения печени и исследования лекарственных препаратов [26, 27].

Метод введения ацетона, как еще один экспериментальный метод моделирования токсического поражения печени, может реализовываться с помощью

разных технологий. Используются ингаляционный способ и внутрибрюшинный в виде раствора [28]. Каждый из этих способов сопряжен с определенными сложностями и имеет ряд недостатков, но первый способ может считаться менее удобным, чем второй. Основной проблемой ингаляционного введения является необходимость соблюдения требования повторяемости эксперимента в одинаковых условиях: требуется постоянный контроль при создании и удержании на заданном уровне концентрации веществ в затравочных камерах. Напротив, при внутрибрюшинном введении ацетона в виде смеси с физиологическим раствором через несколько часов возникает резкое нарушение обменных процессов в печени и быстро воссоздается модель острого гепатита. Таким образом, для научных целей исследования токсических поражений печени, когда необходимо достоверно нарушить белковый, углеводный и липидный обмен в печени и воссоздать острое повреждение органа, этот гепатотоксин (при парентеральном его введении) является наиболее удобным веществом для исследователей [28, 29].

Следующая рассматриваемая модель поражения печени — внутрижелудочное введение 40% раствора этилового спирта в течение недели, что достаточно для полиорганного поражения и возникновения многих морфологических изменений не только печени, но и миокарда, почек и других органов. Данный метод также может вызвать дислипидемию и гипергликемию у плода и взрослых особей [28], часто имеет проявление в виде фетального алкогольного синдрома у потомства. Как экспериментальные исследования на животных, так и клинические наблюдения за плодами, родившимися с таким синдромом, свидетельствуют о том, что такие особи склонны к центральному перераспределению жировой ткани и подвержены высокому риску развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, крысы с такой моделью повреждения вследствие пренатальной гипоксии демонстрировали повышенную уязвимость к НАЖБП во взрослом возрасте за счет повышенного синтеза триглицеридов и накопления липидов в печени [27-29].

Следующий тип веществ, используемых в экспериментах на беременных крысах — тяжелые металлы, которые воссоздают модель как острого, так и хронического поражения печени. Такие методики широко применяются в токсикологических исследованиях и для изучения патогенетических механизмов повреждения гепатоцитов печени [30]. Кадмий — металл, который присутствует в окружающей среде, является одним из наиболее распространенных токсических металлов и вызывает тяжелые осложнения у беременных (преэклампсия, бесплодие, повреждение почек, изменение гомеостаза основных макро- и микроэлементов и минерализации костей). У плода этот металл поражает центральную нервную систему, печень и почки. Такие данные подтверждаются многими исследованиями на крысах во время беременности, которые демонстрируют высокие

уровни кадмия в сыворотке крови матери и в пуповине потомства, что свидетельствует о передаче этого токсичного металла плоду через плаценту. Недостатками метода являются риски для исследователей при работе с токсичными веществами [31-33].

Наиболее популярной в научном сообществе в последнее десятилетие является метаболическая модель повреждения печени, которая проводится различными модификациями питания испытуемых животных. Одни исследователи применяют метод индукции гипергликемии, что позволяет моделировать влияние уже самого диабета на печень, другие обращают свое внимание на диету: как разнообразные диеты вызывают стеатоз и воспаление печени и приводят к адекватному моделированию неалкогольной жировой болезни печени.

Нутритивные модели НАЖБП можно классифицировать в соответствии с механизмом, с помощью которого индуцируются стеатоз и другие изменения [34]. В первую группу входят модели с повышенным импортом липидов или их синтезом в печени (диеты с высоким содержанием жиров, диеты с высоким содержанием фруктозы/сахарозы, комбинированные диеты). Вторая группа определяется сниженным экспортом липидов или катаболизмом (диета с дефицитом метионина и холина, диета с дефицитом холина, диета с определением L-аминокислот, диеты с высоким содержанием фруктозы). Поскольку у немногих пациентов с НАЖБП наблюдаются явные генетические дефекты, использование диетических моделей НАЖБП более актуально для заболеваний человека, чем генетические модели. В настоящее время наиболее распространенной моделью НАЖБП у крыс является диета с высоким содержанием жиров. Большинство вышеперечисленных диет успешно имитируют гистологические паттерны заболевания, но в них часто отсутствует важный метаболический или генетический контекст НАСГ человека (т.е. ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, нарушенный цитокиново-адипокиновый дисбаланс) [35]. Развитие стеатоза печени является обычным явлением при использовании таких методик, и у некоторых также развиваются гистологические признаки стеатогепатита, но лишь у небольшого количества животных развивается фиброз [36].

Клинические исследования и исследования на животных показывают корреляцию между низкой массой тела при рождении и развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) впоследствии. Используя модель пренатальной материнской диеты с высоким содержанием жиров на крысах, можно предположить, что данное питание матери предрасполагает потомство к изменению липидного обмена в жировой ткани. Так, в гепатоцитах крыс, получавших чрезмерное питание, наблюдались более крупные капли триглицеридов [37].

Согласно патогенезу НАЖБП человека, идеальной модели быть не может, так как переход от простого стеатоза к неалкогольному стеатогепатиту про-

исходит в индивидуальном диапазоне времени. У большинства людей длится годами, и только у меньшинства пациентов с простым жировым ожирением печени прогрессирует до стеатогепатита в первые годы заболевания. Даже если принять во внимание более короткую, по сравнению с человеком, продолжительность жизни крыс, и, соответственно, более короткий временной срок развития любых заболеваний, модели стеатогепатита не отражают этот аспект. Поэтому модели хронического перекармливания со спонтанным прогрессированием стеатоза в стеатогепатит, характерные для человеческой популяции, все же, могут быть более достоверными, чем экспериментальные исследования [35-37]. Более того, эти модели демонстрируют более сложную взаимосвязь между метаболическими нарушениями и повреждением печени [34-37].

В научной литературе имеются сведения об экспериментальном моделировании острого жирового гепатоза за счет введения крысам в течение четырех дней препаратов Тритон WR-1339 (тилоксапол). Результатом введения становится резкое увеличение концентрации общего холестерина и триглицеридов, что является наиболее приближенным патогенезом данного заболевания печени [38]. Тилоксапол, вязкий полимер типа алкиларилового полиэфирного спирта, классифицируется как неионное поверхностно-активное вещество и широко используется в биомедицине, ингибирует липопротеинлипазу и, как следствие, вывод триглицеридов из плазмы животных [23]. Данное вещество индуцирует острый липидоз печени через повышение уровня липидов в крови и печени, что, как следствие, приводит к значительным изменениям в гепатоцитах, включая накопление липидных капель и воспаление. После воздействия тилоксапола печень подопытных крыс бледная, рыхлая, с оливковым оттенком, наличием вкраплений; при микроскопии балочное строение сохраняется лишь в половине исследуемых случаев: превалирует мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия, определяющаяся в 75% и 25% случаев соответственно [23].

Оптимальным для исследователей в данном методе является простота воспроизведения, низкая токсичность полимера и быстрота формирования эксперимента, а также возможность воссоздания хронического токсического поражения печени лабораторных животных. Диагностику поражения печени можно провести на основании выявленных морфологических изменений, таких как жировая дистрофия гепатоцитов, расширение синусоидных капилляров и пространства Диссе, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы, дисконфлексация гепатоцитов. Вышеизложенные аргументы позволяют считать данное вещество информативным для моделирования повреждения печени у беременных животных [39, 40].

Также, в экспериментальных моделях используется ацетаминофен, который представляет собой фармацевтически синтезированный неопиоидный анальгетик, относящийся к классу «анилиновых

анальгетиков». Поскольку у него отсутствует значительный противовоспалительный эффект, он не классифицируется как нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Наиболее часто его действие проявляется в усилении окислительного стресса и увеличении образования свободных радикалов, с формированием некроза желчных протоков у крыс [41]. Умеренная токсичность проявляется в виде апоптоза и портального воспаления, а тяжелая токсичность проявляется в закупорке центральной вены, дольковом воспалении и воспалении в желчных протоках, некрозе и расширении синусоидов, что удобно для воспроизведения эксперимента и оценки гепатопротективной или антиоксидантной функции новых препаратов [41, 42].

Развитие генетического моделирования привело к тому, что за последние 5 лет появилась возможность использования трансгенных мышей с модификацией генов для изучения влияния этих модификаций на функции желчных протоков и развитие билиарного фиброза, а также гепатоцеллюлярной карциномы [41]. По видам исследований генетические модели можно дополнительно разделить на естественно встречающиеся генетические модели и модели индуцированных генетических мутаций. Так, у мышей существует множество моногенных генетических моделей НАЖБП, которые могут предоставить ценные результаты, касающиеся конкретных звеньев патогенеза НАЖБП, но полностью воспроизвести этиопатогенез НАЖБП человека пока не удалось. Трансгенные крысы со сверхэкспрессией белков, которых кормили диетой с высоким содержанием фруктозы, демонстрировали значительно повышенный окислительный стресс в печени (усиленное перекисное окисление липидов, снижение активности антиоксидантных ферментов и более низкое содержание глутатиона), который был более выражен у более старых крыс [36].

Также, отдельно в литературе изучено воздействие факторов окружающей среды и вредного производства на печень. В нашей стране актуальным остается гепатотоксичное воздействие угольной пыли в некоторых промышленных зонах, что является дополнительным риском формирования НАЖБП [43].

В экспериментальных условиях продемонстрировано действие диоксида кремния и фторида натрия на паренхиму печени, где наблюдались фибротические и некротические изменения у крыс на 9-й неделе эксперимента [44]. А совокупность таких факторов, как угольной пыли, шума и вибрации, соответствовали изменениям в гепатобилиарной системе по типу подострого токсического гепатита [45], что еще необходимо исследовать на беременных особях для интерпретации полученных данных в клинической практике.

Существующая специфика экспериментов на животных, их лабораторная определенность по четко обозначенным выборкам из популяции (вид, штамм, пол, вес или возраст, лабораторные условия, тип диеты и т.д.), приводит к однородности и ограни-

ченности получаемых данных. Напротив, в человеческой популяции наблюдается значительная неоднородность, даже если исследование проводится по полу, месту жительства, возрасту, этнической принадлежности и весу. Сохраняется высокая межличностная вариабельность в отношении генетического фона, сопутствующих заболеваний, физической активности, приема лекарств, состава рациона питания, образа жизни и т.п. Таким образом, интерпретируемость экспериментальных данных для людей ограничена. Важные результаты, полученные на животных моделях, по возможности должны быть подтверждены и перепроверены клиническими исследованиями [36, 41, 42].

В данной статье мы осознанно не рассматривали инфекционные и холестатические модели изучения патологии печени, влияющей на исходы беременности, так как они являются наиболее распространенными при моделировании, но при этом имеют совершенно другой этиопатогенез повреждения гепатобилиарной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные модели исследования патологии печени у беременных крыс являются важным инструментом для анализа причин и характера заболеваний, а также для разработки новых методов лечения. Внимание к данному направлению исследований и их практическая значимость для возможности помощи беременным пациенткам с заболеваниями печени определяют необходимость поиска новых экспериментальных методов исследования патологии печени, влияющих на исходы беременности.

Экспериментальные модели поражения печени, несмотря на их не очень широкий перечень, имеют большое значение для изучения этиологических факторов, патогенетических механизмов заболеваний гепатобилиарной системы, поиска новых способов лечения, особенно на беременных крысах, так как представлены в научной литературе недостаточно широко.

Наибольшую распространенность моделирования патологии печени имеет НАЖБП, что, несомненно, связано с ежегодным ростом частоты данного заболевания во всех странах мира и существующими доказательствами о его влиянии на формирование патологии у потомства. Требуются новые экспериментальные исследования, учитывающие сразу все возможные факторы этиопатогенеза для поиска эффективных методов гепатопротекторной терапии у беременных и профилактики перинатальных осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol.* 2019; 18(4): 553-562. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.009
- Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 933-945. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
- Porrello G, Cannella R, Bernuau J, Agman A, Brancatelli G, Burgio MD, Vilgrain V. Liver imaging and pregnancy: what to expect when your patient is expecting. *Insights Imaging.* 2024; 15(1): 66. doi: 10.1186/s13244-024-01622-x
- Imamoglu M, Ekici H, Okmen F, Ergenoglu M. Cirrhosis and pregnancy: a single centre experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2023; 308(1): 111-116. doi: 10.1007/s00404-022-06706-x
- Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology.* 2022; 163(1): 97-117. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.060
- Uspenskaya YuB, Sheptulin AA, Kuznetsova IV, Goncharenko NV, Gerasimov AN. Role of antioxidant defense disorders during intrahepatic cholestasis of pregnant women and development of gestational complications. *Medical alphabet.* 2018; 2(13): 26-30. Russian (Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н. Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2, № 13. С. 26-30.)
- Novruzova DR, Sosnova EA. Peculiarities of the state of the hepatobiliary system in the physiological course of pregnancy and against the background of drug administration. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2018; 5(2): 60-64. Russian (Новрузова Д.Р., Соснова Е.А. Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приема лекарственных препаратов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5, № 2. С. 60-64.) doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64
- Cho GJ, Kim HY, Park JH, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38(5): 949-954. doi: 10.1111/liv.13617
- Lee SM, Park JS, Han YJ, Kim W, Bang SH, Kim BJ, et al. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(26): 198. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e198
- Vinnars MT, Forslund M, Claesson IM, Hedman A, Peira N, Olofsson H, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024; 103(1): 13-29. doi: 10.1111/aogs.14706
- Palgova LK, Borisova IV, Zhestkova NV, Tarasova MA. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017; 2: 14-23. Russian (Пальгова Л.К., Борисова И.Б., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. № 2. С. 14-23.) doi: 10.17816/JOWD66214-23
- Birkness-Gartman JE, Oshima K. Liver pathology in pregnancy. *Pathol Int.* 2022; 72(1): 1-13. doi: 10.1111/pin.13186
- Fernandez CJ, Nagendra L, Pappachan JM. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease. *An Urgent Call for Global Action.* 2024; 20(1): 5-9. doi: 10.17925/ee.2023.20.1.1
- Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol.* 2020; 73(3): 516-522. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049
- Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(11): 1307-1326. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307
- Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 68: 2-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011
- Bryukhin GV, Abdildin RK. Histochemical characteristics of placental cells of female rats with experimental liver damage. *Morphological bulletin.* 2016; 24(1): 103-106. Russian (Брюхин Г.В., Абдильдин Р.К. Гистохимическая характеристика клеток плаценты самок крыс с экспериментальным поражением печени // Морфологические ведомости. 2016. Т. 24, № 1. С. 103-106.) doi: 10.17816/morph.397751
- Zimatkin SM, Markovets NI. Comparative anatomy of the liver and bile ducts of humans and rats. *Vitebsk Medical Journal.* 2016; 15(3): 18-23. Russian (Зиматкин С.М., Марковец Н.И. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы // Вестник ВГМУ. 2016. № 3. С. 18-23.) doi: 10.22263/2312-4156.2016.3.18
- Tropkaya NS, Kislyakova EA, Vilkova IG, Kisliysyna OS, GurmanYuV, Popova TS, et al. Experimental Model of Cirrhosis of the Liver. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 169: 416-420. doi: 10.1007/s10517-020-04899-2
- Furukawa S, Tsuji N, Sugiyama A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32(1): 1-17. doi: 10.1293/tox.2018-0042
- Polyanskikh LS, Balashova NN. Experimental model of acute fatty hepatitis in pregnant rats. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2016; Vol. 65: 83-84. Russian (Полянских Л.С., Балашова Н.Н. Экспериментальная модель острого жирового гепатоза на беременных крысах // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № спецвыпуск. С. 83-84.)
- Kataeva RM, Agletdinov EF, Bulygin KV, Kataev VA, Ivanova NA, Gabdrakhmanova SF, Sapozhnikova TA. The Study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration. on lipid peroxidation and oxidative modification of plasma proteins. *Sechenovsky Bulletin.* 2019; 10(1): 22-28. Russian (Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В., Катаев В.А., Иванова Н.А., Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопроста при внутрижелудочном введении // Сеченовский вестник. 2019; 10(1): 22-28.) doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28

23. Krekhovska-Lepiavkob OM, Lokay BA, Yastremska SO, Danchak SV, Mazur LP. Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and its correction with l-arginin and l-ornitin. *Pol Merkur Lekarski*. 2021; 49(292): 290-294.
24. Topaloglu D, Turkiymaz IB, Yanardag R. Gastroprotective effect of vitamin U in D-galactosamine-induced hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2022; 36(9) \: e23124. doi: 10.1002/jbt.23124
25. Lyu S, Cai Z, Yang Q, Liu J, Yu Y, Pan F, Zhang T. Soybean meal peptide Gly-Thr-Tyr-Trp could protect mice from acute alcoholic liver damage: A study of protein-protein interaction and proteomic analysis. *Food Chem*. 2024; :451: 139337. doi: 10.1016/j.foodchem.2024.139337
26. Gorshkov VA, Blinova EV, Morozov MA, Stepanova AA, Halzova MA. Experimental basis for particular antioxidants application in treatment of toxic hepatitis in pregnancy. *Medical and Pharmaceutical Magazine Pulse*. 2016; 18(1): 324-326. Russian (Горшков В.А., Блинова Е.В., Морозов М.А., Хальзова М.С., Степанова А.А. Экспериментальное обоснование применения некоторых антиоксидантов для лечения токсического гепатита у беременных //Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2016. Т. 18, № 1. С. 324-326.)
27. Liu R, Hao YT, Zhu N, Liu XR, Mao RX, Kang JW, et al. Oligopeptides Alleviate Alcohol-Induced Acute Liver Injury through the Inhibition of Inflammation and Oxidative Stress in Rats. *Nutrients*. 2023; 15(9): 2210. doi: 10.3390/nu15092210
28. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health*. 2019; 34(4): 327-338. doi: 10.1515/reveh-2019-0016
29. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P. et al. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017; 73: 105-127. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.021
30. Li C, Luo J, Yang Y, Wang Q, Zheng Y, Zhong Z. The relationship between cadmium exposure and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1142-1146. doi: 10.3389/fmed.2023.1259680
31. Hribar K, Eichhorn D, Bongiovanni L, Koster MH, Kloosterhuis NJ, de Bruin A, et al. Postpartum development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a lean mouse model of gestational diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 14621. doi: 10.1038/s41598-024-65239-2
32. Sheikh R, Shakerian S, FatemiTabatabaei SR, Habibi A. Moderate and high-intensity interval training protect against diabetes-induced modulation of hepatic CD86 and CD206 expression associated with the amelioration of insulin resistance and inflammation in rats. *Immunobiology*. 2023; 228(6): 152745. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152745
33. Chen M, Gao M, Wang H, Chen Q, Liu X, Mo Q, et al. Jingangteng capsules ameliorate liver lipid disorders in diabetic rats by regulating microflora imbalances, metabolic disorders, and farnesoid X receptor. *Phytomedicine*. 2024; 4(132): 155806. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155806
34. Lecoutre S, Montel V, Vallez E, Pourpe C, Delmont A, Eury E, et al. Transcription profiling in the liver of undernourished male rat offspring reveals altered lipid metabolism pathways and predisposition to hepatic steatosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 317(6): 1094-1107. doi: 10.1152/ajpendo.00291.2019
35. Zhong F, Zhou X, Xu J, Gao L. Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestion*. 2020; 101(5): 522-535. doi: 10.1159/000501851
36. Rasouli M, Tahmouri H, Mosavi-Mehr M. The Long Term Kinetic of Plasma Lipids and Lipoproteins in Tyloxapol Injected Rats. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(6): BF 01-5. doi: 10.7860/jcdr/2016/18890.7993
37. Sulumer AN, Palabiyik E, Avci B, Uguz H, Demir Y, SerhatÖzaslan M, et al. Protective effect of bromelain on some metabolic enzyme activities in tyloxapol-induced hyperlipidemic rats. *Biotechnol Appl Biochem*. 2024; 71(1): 17-27. doi: 10.1002/bab.2517
38. Sahin B, Karabulut S, Filiz AK, Özkaraca M, Gezer A, Akpulat HA, et al. Galiumparine L. protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Chem Biol Interact*. 2022; 1(366): 110-119. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110119
39. Ahmed Mohammed R, Fadheel QJ. Hepatoprotective Effect of Vitamin B12 in Acetaminophen Induce Hepatotoxicity in Male Rats. *Arch Razi Inst*. 2023; 78(1): 419-425. doi: 10.22092/ari.2022.359353.2408
40. Mohamed WR, Kotb AS, Abd El-Raouf OM, Mohammad Fikry E. Apigenin alleviated acetaminophen-induced hepatotoxicity in low protein-fed rats: Targeting oxidative stress, STAT3, and apoptosis signals. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020; 34(5): e22472. doi: 10.1002/jbt.22472
41. Kazuki Y, Kobayashi K, Hirabayashi M, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, et al. Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(8): 3072-3081. doi: 10.1073/pnas.1808255116
42. Kim J, Choi A, Kwon YH. Maternal low-protein diet alters hepatic lipid accumulation and gene expression related to glucose metabolism in young adult mouse offspring fed a postweaning high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023; 682: 193-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.10.003.59
43. Krasilnikova PL, Panev NI, Korotenko OYu. Impact of unfavorable factors of production and environment on the population living close to industrial enterprises. *Medicine in Kuzbass*. 2024; 3: 5-12. Russian (Красильникова П.Л., Панев Н.И., Коротенко О.Ю. Влияние неблагоприятных факторов производства и окружающей среды на население, проживающее вблизи промышленных предприятий (обзор литературы) //Медицина в Кузбассе. 2024. № 3. С. 5-12.) doi: 10.24412/2687-0053-2024-3-5-12
44. Kutikhin AG, Efimova OS, Ismagilov ZR, Barbarash OL. Effect of dust pollution of coal and coal chemical industries on the risk of developing heart diseases. *Chemistry for Sustainable Development*. 2018; 26(6): 647-654. Russian (Кутихин А.Г.,

Ефимова О.С., Исмагилов З.Р., Барбараш О.Л. Влияние пылевого загрязнения и углекислотной промышленности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний //Химия в интересах устойчивого развития. 2018. Т. 26, № 6. С. 647-655.) doi: 10.15372/KhUR20180612

45. Bugaeva MS, Bondarev OI, Gorokhova LG, Kizichenko NV, Zhdanova NN. Experimental study of the specificity of morphological changes development in internal organs with prolonged exposure to coal-rock dust and sodium fluoride to the body. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62(5): 285-294. Russian (Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия //Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62, № 5. С. 285-294.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294

Сведения об авторе:

ТОЛИБОВА Гулрухсор Хайбуллоевна, доктор мед. наук, зав. отделом патоморфологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

КРЫШНЯ Марина Александровна, врач акушер-гинеколог клинико-диагностического отделения, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Marina._k@mail.ru

МОЗГОВАЯ Елена Витальевна, доктор мед. наук, зав. отделом акушерства и перинатологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elmozg@mail.ru

Information about author:

TOLIBOVA Gulrukhsor Khaibulloevna, doctor of medical sciences, head of the department of pathomorphology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; professor of the department of obstetrics and gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

KRYSHNYA Marina Aleksandrovna, obstetrician-gynecologist of the clinical diagnostic department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. E-mail: Marina._k@mail.ru

MOZGOVAYA Elena Vitalievna, doctor of medical sciences, head of the obstetrics and perinatology department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. E-mail: elmozg@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: КРЫШНЯ Марина Александровна, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

Тел: +7 (812) 328-23-61 E-mail: Marina._k@mail.ru

Статья поступила в редакцию 5.02.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-61-72 EDN: VCYMDS

Информация для цитирования:

Трухан Д.И., Филимонов С.Н. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 61-72.

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами, как для краткосрочного, так и для длительного применения. В последние годы был опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между длительным применением ИПП и рядом заболеваний/состояний, а в отечественной литературе – обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при их длительном применении отсутствовали, в связи с чем нами был проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. Проведенный нами поиск выявил не только повышенный риск инфекций и переломов, обусловленных остеопорозом, но и вероятную патологию почек, возможные электролитные нарушения, риск онкологических заболеваний, сердечно-сосудистый риск и ряд редких, но клинически значимых побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

В текущем обзоре мы рассмотрели публикации из информационных баз PubMed и Scopus, посвященные безопасности длительного применения ИПП, за период 16.11.2023 по 31.12.2024. Публикации последнего года подтверждают связь долгосрочной терапии ИПП с повышенным риском инфекций, остеопороза и связанных с ним переломов, электролитных нарушений и патологии почек, заболеваний онкологических и сердечно-сосудистых (ССЗ). Кроме ранее описанных, в публикациях последнего года обсуждается повышенный риск нарушений ритма, аллергии, воспалительных заболеваний кишечника, неалкогольной жировой болезни печени.

Знание (а не отрицание) побочных эффектов ИПП при их длительном применении важно не только для гастроэнтеролога и терапевта, но, с учетом коморбидности/мультиморбидности пациентов, и для врачей других специальностей. ИПП следует применять строго по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями, в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем/мониторингом побочных эффектов, учитывая коморбидность/мультиморбидность пациента.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы; лекарственная безопасность; побочные эффекты; H₂-гистаминоблокаторы

Trukhan D.I., Filimonov S.N.Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS WITH LONG-TERM USE. A REVIEW OF RECENT PUBLICATIONS

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the links between long-term use of PPIs and a number of diseases/conditions, and in the domestic literature there were no reviews devoted to the safety of PPIs with their long-term use, in connection with which we conducted a search in the PubMed and Scopus information databases for publications devoted to the safety of PPI use, including sources up to 11/15/2023. Our search revealed not only an increased risk of infections and fractures due to osteoporosis, but also probable kidney pathology, possible electrolyte disturbances, the risk of cancer, cardiovascular risk and a number of rare but clinically significant side effects associated with long-term PPI therapy. In the current review, we examined publications from the PubMed and Scopus databases devoted to the safety of long-term use of PPIs for the period from 16.11.2023 to 31.12.2024. Publications of the last year confirm the association of long-term PPI therapy with an increased risk of infections, osteoporosis and associated fractures, electrolyte disturbances and kidney pathology, cancer, and CVD. In addition to those described earlier, publications of the last year discuss an increased risk of rhythm disturbances, allergies, inflammatory bowel diseases, and non-alcoholic fatty liver disease.

Knowledge (and not denial) of the side effects of PPIs with their long-term use is important not only for a gastroenterologist and therapist, but taking into account the comorbidity / multimorbidity of patients and for doctors of other specialties. PPIs should be used strictly according to indications in accordance with clinical guidelines and for the shortest possible duration and at the minimum effective dose to relieve mild to moderate symptoms. Patients with clear indications (Barrett's esophagus, erosive esophagitis C/D and a number of others in accordance with clinical guidelines) should continue long-term use of PPIs under regular control/monitoring of side effects, taking into account the patient's comorbidity/multimorbidity.

Key words: proton pump inhibitors; drug safety; side effects; H2-histamine blockers

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами, как для краткосрочного, так и для длительного применения [2]. В последние годы был опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между длительным применением ИПП и рядом заболеваний/состояний [3-6], а в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при их длительном применении, отсутствовали, в связи с чем нами был проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. В актуальных на тот момент отечественных клинических рекомендациях [1] указывалось, что «при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует также учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз, избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония среди пациентов из групп риска, в первую очередь старше 65 лет» [1] со ссылками на источники 2010-2011 годов.

Проведенный нами поиск выявил не только повышенный риск инфекций [7] и переломов, обусловленных остеопорозом [7, 8], но и вероятную патологию почек [7], возможные электролитные нарушения [9], риск онкологических заболеваний [10], сердечно-сосудистый риск [11] и ряд редких, но клинически значимых побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

В текущем обзоре мы рассмотрели публикации из информационных баз PubMed и Scopus, посвященных безопасности длительного применения ИПП, за период 16.11.2023 г. по 31.12.2024 г.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В общенациональном когортном исследовании населения с использованием базы данных Национального медицинского страхования Тайваня [12] были выявлены госпитализированные пациенты, использующие антисекреторные препараты для профилактики стрессовых язв в период с 2017 по 2018 гг. В группы ИПП и H2-гистаминоблокаторов были включены в общей сложности 63266 и 69269 человек соответственно. Частота инфекции *Clostridium difficile* составила 1,6/10000 и 0,5/10000 человеко-дней в группах ИПП и H2-гистаминоблокаторов соответственно. После корректировки с учетом сопутствующих факторов, риск инфекции в группе ИПП оставался значительно

выше, чем в группе H2-гистаминоблокаторов (коэффициент риска [HR] 2,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,63–3,81). Риск инфекции *C. difficile* был выше у пациентов, использующих антисекреторную терапию в течение > 14 дней, чем у тех, кто использовал их в течение < 7 дней (скорректированный HR 3,66; 95% ДИ 2,34–5,75). Авторы рекомендуют не превышать 14 дней применения любых антисекреторных препаратов во время госпитализации, особенно для пациентов, которые использовали антибиотики высокого риска, были госпитализированы в отделение интенсивной терапии или имеют иммунодефицит.

В крупном популяционном когортном исследовании [13], включавшем 160923 участников на исходном уровне, которые заполнили анкеты по использованию лекарств, включая ИПП или H2-гистаминоблокаторы из базы UK Biobank, использование ИПП было связано с повышенным риском развития гриппа (HR 1,32, 95% ДИ 1,12–1,56) и пневмонии (HR 1,42, 95% ДИ 1,26–1,59). Также были повышены риски тяжелого течения COVID-19 (HR 1,19, 95% ДИ 1,11–1,27) и смертности при COVID-19 (HR 1,37, 95% ДИ 1,29–1,46). По сравнению с принимавшими H2-гистаминоблокаторы, у пациентов, принимавших ИПП, был отмечен более высокий риск гриппа (HR 1,74, 95% ДИ 1,19–2,54).

ОСТЕОПОРОЗ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ

Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ИПП связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья [7, 10].

В немецком популяционном наблюдательном исследовании [14] «случай-контроль» (6076 пациентов с хронической болезнью почек [ХБП] и переломами и 6076 пациентов с ХБП без переломов) использование ИПП было связано с повышенным риском переломов (отношение шансов [OR] 1,68; 95% ДИ 1,55–1,83). Эта связь была отмечена почти для всех типов переломов. Самая сильная связь между использованием ИПП и переломами была обнаружена у пациентов в возрасте до 60 лет, принимавших ИПП более 2 лет (OR 6,85; 95% ДИ 1,85–25,38). Отмена назначения ИПП у пациентов с ХБП без показаний к лечению может быть модифицируемым фактором риска для снижения риска переломов в этой группе высокого риска [14].

Международная группа ученых [19] провела электронный поиск в базах PubMed, Web of Science, Embase и Cochrane Database до 16 сентября 2023 г. В итоговый обзор были включены систематические обзоры и метаанализы рандомизированных контро-

лируемых испытаний (РКИ) и наблюдательных исследований, оценивающих связь между ИПП и результатами костного метаболизма. Извлечение данных, оценка качества и синтез выполнялись в соответствии с рекомендациями Института Джоанны Бриггс и PRISMA. Сила доказательств оценивалась с использованием критериев GRADE. Из 299 записей 27 исследований соответствовали критериям включения. Доказательства указали на статистически значимое повышение риска переломов, в частности переломов бедра, позвоночника и запястья, у принимавших ИПП. Использование ИПП было связано с изменениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в различных костях. Кроме того, была выявлена вызванная ИПП гипомагниемия, которая может влиять на здоровье костей. В стоматологической практике авторами отмечено повышение риска неудач денальных имплантатов у пользователей ИПП [15].

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

В ряде исследований была обнаружена связь между ИПП и возникновением заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит (ОИН), острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП), терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН), нефролитиаз [7, 9].

В общенациональном южнокорейском ретроспективном когортном исследовании [16] рассматривался риск неблагоприятных исходов у пациентов с фоновым хроническим заболеванием почек при непоказанном начале терапии ИПП. В исследование были включены 1038 пациентов, принимавших ИПП, и 3090 пациентов, принимавших H₂-гистаминоблокаторы, без обособленных показаний к лечению. Анализ регрессии Кокса, взвешенный по IRTW, показал, что начало приема ИПП было более значимо связано с более высоким риском ТПН по сравнению с началом приема H₂-гистаминоблокаторов (скорректированный HR 1,72; 95% ДИ 1,19–2,48). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что связь между использованием ИПП и прогрессированием до ТПН оставалась значимой в группах без сахарного диабета (скорректированный HR 1,72; 95% ДИ 1,19–2,48) и с низкой (< 60 мл/мин/1,73 м²) расчетной скоростью клубочковой фильтрации (HR 1,63; 95% ДИ 1,09–2,43). Начало приема ИПП не может быть рекомендовано пациентам с ХБП без определенных показаний, поскольку их применение было связано с более высоким риском развития ТПН.

Китайские ученые [17] провели поперечный анализ с использованием данных NHANES с 2007 по 2018 гг. (всего 29910 участников, принимавших ИПП). Множественный регрессионный анализ показал, что в группе, принимавшей ИПП, риск нефролитиаза был значительно выше, чем в группе, не принимавшей ИПП (OR 1,24, 95% ДИ 1,10–1,39, P < 0,001). Стратифицированный анализ показал, что существуют значительные статистические разли-

чия между использованием ИПП и камнями в почках среди женщин (OR 1,36, 95% ДИ 1,15–1,62, P < 0,001), не испаноязычных белых американцев (OR 1,27, 95% ДИ 1,09–1,48, P = 0,002).

В исследовании китайских нефрологов [18] предоперационное использование ИПП было связано с повышенным риском ОПН у пациентов, перенесших серьезную операцию. В исследование были включены в общей сложности 21533 пациента (средний возраст 57,8 лет; 51,2% мужчин), из которых 944 (4,4%) были назначены ИПП в течение 7 дней до крупной операции (принимавшие ИПП). В целом, у 72 принимавших ИПП (7,6%) и 356 не принимавших (1,7%) развилось послеоперационное ОПН. После корректировки предоперационное использование ИПП было связано с повышенным риском послеоперационной ОПН (скорректированное OR 1,47; 95% ДИ 1,04–2,07) и внутрибольничной ОПН (скорректированное OR 1,41; 95% ДИ 1,03–1,94). Более того, анализы подгрупп показали, что риск ИПП при послеоперационной ОПН усиливался при сопутствующем применении нестероидных противовоспалительных препаратов или диуретиков.

В южнокорейском общенациональном исследовании [19] длительное применение ИПП было связано с быстрым прогрессированием до ТПН. В исследование были включены пациенты с ХБП 3 или 4 стадии (34656), принимавшие ИПП или H₂-гистаминоблокаторы в течение более 90 дней в период с 2012 по 2021 год. Прогрессирование до ТПН было отмечено у пациентов с ХБП 3 или 4 стадии на фоне приема ИПП на 14% выше, чем при приеме H₂-гистаминоблокаторов (коэффициент заболеваемости [IRR] 1,14, 95% ДИ 1,07–1,12).

В индийском систематическом обзоре [20] из статей PubMed, PubMed Central (PMC) и Google Scholar за 10 лет (с 2013 по 2023 гг.) подчеркивается необходимость тщательной оценки преимуществ и рисков, связанных с использованием ИПП, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями почек, с целью информирования о принятии клинических решений и улучшения ухода за пациентами.

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Длительное применение ИПП было связано с развитием дефицита микроэлементов: магния, натрия, кальция, калия, железа. Наличие связи подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП [9, 10].

В обзоре польских эндокринологов [21] отмечается, что длительный прием ИПП может привести к глубоким нарушениям электролитного баланса, а именно гипомагниемии, а также, вторично к очень низким уровням магния, гипокальциемии и гипокалиемии. Авторы рассматривают механизмы, способствующие электролитному дисбалансу после приема ИПП путем изменения pH в просвете кишечника, что препятствует активному клеточному транспорту магния, регулируемому транзитными рецепторами

ми катионными каналами меластатина TRPM6 и TRPM7. Сопутствующая гипомагниемия вызывает разблокировку почечного наружного мозгового калиевого канала (ROMK), что приводит к увеличению потери калия в восходящем колене петли Генле. Гипокалиемия, вызванная гипомагниемией, устойчива к добавлению калия, поскольку потеря этого элемента в моче увеличивается с поступлением калия. Кроме того, в рецепторе, чувствительном к кальцию (CASR), диссоциация магния из альфа-субъединицы G-белка, вызванная гипомагниемией, увеличивает его активность, что приводит к ингибированию секреции паратиреоидного гормона и гипокальциемии, устойчивой к добавкам кальция.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Длительное применение ИППП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак печени [10]. Риск развития рака желудка не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [5, 6]. В отношении других онкологических заболеваний и электролитных нарушений еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, отрицающие наличие их связи с применением ИППП.

В шведском ретроспективном когортном исследовании [22] оценивали риск колоректальной аденокарциномы (CRA), связанный с длительным использованием ИППП в большой общенациональной когорте (754118 лиц, принимавших поддерживающую терапию ИППП более 180 дней, с максимальным периодом наблюдения 7,5 лет). Лица, принимавшие ИППП, продемонстрировали коэффициент заболеваемости (IRR) CRA по сравнению с общей популяцией (IRR 1,10, 95% ДИ 1,06–1,13), как для мужчин, так и для женщин. Риск был значительно выше, чем у населения в целом, у лиц в возрасте 18–39 лет (IRR 2,79, 95% ДИ 1,62–4,47) и 40–49 лет (IRR 2,02, 95% ДИ 1,65–2,45).

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

При длительном приеме ИППП повышается риск инфаркта, инсульта и других серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

Повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанный с ИППП, может быть связан с рядом механизмов, включая повышение уровня асимметричного диметиларгинина в плазме (ADMA), вызывающего ингибирование выработки оксида азота в сосудах за счет ингибирования фермента синтазы оксида азота, эндотелиальную дисфункцию, гипомагниемия и гипокальциемия, снижение уровней витамина С и витамина В12 [23, 24].

В ретроспективном когортном исследовании с использованием электронных медицинских карт в Таиланде [25] изучался риск заболеваний системы кровообращения, связанных с приемом ИППП. В исследовательскую когорту были включены в общей

сложности 3928 новых пациентов, принимавших ИППП, и 3928 новых пациентов, принимавших H2-гистаминоблокаторы. Авторами установлена связь приема ИППП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ишемическими событиями и заболеваниями периферических сосудов (ЗПС) по сравнению с приемом H2-гистаминоблокаторов. Отношения рисков (HR) составили для ССЗ (HR 1,76; 95% ДИ 1,40–2,20), для ишемических инсультов (HR 3,53; 95% ДИ 2,21–5,64) и для ЗПС (HR 17,07; 95% ДИ 13,82–76,25). Связь между ИППП и каждым результатом была значимой с коэффициентом постоянного приема лекарств более 50%. Кроме того, связь между ИППП и заболеваниями системы кровообращения была устойчивой к неизмеренным факторам (например, курению и алкоголю).

В китайско-американское проспективное когортное исследование [26], изучавшее связь между регулярным применением ИППП и сердечно-сосудистыми исходами были включены 459207 участников (средний возраст 56,2 лет) из исследования UK Biobank без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые были зарегистрированы в период с 2006 по 2010 гг. и находились под наблюдением до 2018 года. За период наблюдения ученые зарегистрировали 26346 случаев ССЗ (включая 13749 случаев ишемической болезни сердца (ИБС), 4144 случая инсульта, 5812 случаев фибрилляции предсердий, 1159 случаев сердечной недостаточности и 4206 случаев венозной тромбоэмболии). Полностью скорректированные HR и 95% ДИ, связанные с применением ИППП по сравнению с лицами, не использующими их, составили 1,44 (95% ДИ 1,39–1,50) для случаев ССЗ, 1,65 (95% ДИ 1,57–1,74) для ИБС, 1,21 (95% ДИ 1,09–1,33) для инсульта, 1,17 (95% ДИ 1,08–1,28) для фибрилляции предсердий, 1,61 (95% ДИ 1,37–1,89) для сердечной недостаточности и 1,36 (95% ДИ 1,24–1,50) для венозной тромбоэмболии. Исследователи отмечают, что регулярное использование ИППП было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов, и необходимо проявлять осторожность при назначении ИППП.

В итальянское популяционное когортное исследование [27], в котором изучался риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пожилых людей с сахарным диабетом (СД) у пациентов, принимавших ИППП, были включены 284068 пациентов (49,4% – принимавшие ИППП, 50,6% – не принимавшие ИППП). Исследователи проанализировали риск инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и общей смертности у лиц с СД (≥ 65 лет), подвергшихся воздействию ИППП в 2015 году и наблюдавшихся до 2021 года. В течение медианного периода наблюдения в 6,7 лет использование ИППП было связано с более высоким риском ишемического инсульта (HR 1,14, 95% ДИ 1,08–1,20), инфаркта миокарда (HR 1,36, 95% ДИ 1,31–1,41) и общей смертности (HR 1,24, 95% ДИ 1,22–1,26). Эти риски были выше у принимавших ИППП, независимо от конкретного препарата из группы ИППП.

НАРУШЕНИЯ РИТМА

Китайские кардиологи провели исследование [28] для определения связи между лечением ИПП и удлинением интервала QT у пациентов в критическом состоянии. В исследование были включены 24512 пациентов отделения интенсивной терапии. Из них, 11327 пациентов лечились ИПП (1), 4181 – H₂-гистаминоблокаторами (2) и 6351 – без кислотосупрессивной терапии (3), частота удлинения интервала QT в группах составила 8,5%, 3,3% и 3,4% соответственно. После корректировки по демографическим данным, электролитам, сопутствующим заболеваниям и лекарствам применение ИПП было связано с более высоким риском удлинения интервала QT по сравнению с H₂-гистаминоблокаторами (OR 1,66, 95% ДИ 1,36–2,03) и без кислотосупрессивной терапии (OR 1,54, 95% ДИ 1,31–1,82), в то время как не было значительной разницы между группами H₂-гистаминоблокаторов и без кислотосупрессивной терапии (OR 0,93, 95% ДИ 0,73–1,17). Два препарата, пантопризол (OR 2,14, 95% ДИ 1,52–3,03) и лансопризол (OR 1,80, 95% ДИ: 1,18–2,76), показали более высокий риск удлинения интервала QT, чем омепразол. Сопутствующие препараты вызывали более высокий риск удлинения интервала QT при использовании в сочетании с ИПП, целесообразно избегать сочетания ИПП и других препаратов, удлиняющих интервал QT.

В датско-нидерландском исследовании [29] «случай-контроль» установлено, что использование ИПП связано с повышенным риском внезапной остановки сердца (ВОС) вне больницы. Авторы выявили 46578 случаев ВОС и 232890 контрольных лиц (средний возраст 71 год, 68,8% мужчин). ИПП использовали 8769 пациентов с ВОС и 21898 пациентов без ВОС в контрольной группе, и текущее использование ИПП было связано с повышением вероятности ВОС по сравнению с лицами, не использующими их (OR 1,32; 95% ДИ 1,28–1,37)], тогда как применение в прошлом не приводило к повышению вероятности ВОС (OR 1,01; 95% ДИ 0,98–1,04). Повышение вероятности ВОС наблюдалось у представителей обоих полов. Наконец, OR оставались повышенными, когда авторы повторяли анализы у лиц без зарегистрированной ИБС (OR 1,36; 95% ДИ 1,31–1,41)], без сердечной недостаточности (OR 1,33; 95% ДИ 1,29–1,38)] или без каких-либо сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний (OR 1,84; 95% ДИ 1,70–2,00). Учитывая широкое использование ИПП, результаты этого исследования, по мнению авторов, вызывают опасения и необходимость повышения осведомленности для баланса пользы и риска лечения.

Японские фармакологи [30], на основе анализа данных административных претензий (JMDC) за период с апреля 2014 года по август 2022 года отметили, что риск желудочковой аритмии и остановки сердца был значительно выше при одновременном применении цефтриаксона и перорального лансопризола (HR 2,92, 95% ДИ 1,99–4,29, P < 0,01)

или внутривенного лансопризола (HR 4,57, 95% ДИ 1,24–16,80, P = 0,02), чем при одновременном применении сульбактама/ампициллина и перорального или внутривенного лансопризола.

РАБДОМИОЛИЗ

Китайские ученые на основе базы данных FAERS (Adverse Event Reporting System) FDA изучали связь между ИПП и развитием рабдомиолиза [31]. Подозреваемые случаи рабдомиолиза, связанные с ИПП, были выявлены с помощью интеллектуального анализа данных с отношением шансов отчетности (ROR), пропорциональным отношением отчетности (PRR), информационным компонентом (IC) и эмпирическим байесовским геометрическим средним (EBGM). Авторы нашли 3311 сообщений, связанных с рабдомиолизом, вызванным ИПП. Полные демографические данные пациентов содержали 1899 случаев. Средний возраст составил 65 ± 18 лет, и 57% были мужчинами. Омепразол и пантопризол имели одинаковый самый большой процент сообщений. Лансопризол имел самый высокий индекс ROR 12,67, за ним следовали эзомепразол (11,18), омепразол (10,27), рабепразол (10,06) и пантопризол (9,24). PRR, IC и EBGM показали схожие закономерности. Лансопризол продемонстрировал самую сильную корреляцию с рабдомиолизом. В случаях рабдомиолиза ИПП были в основном «сопутствующими» (> 60%), и только несколько случаев были «первичными подозреваемыми» (< 15%). Рабепразол продемонстрировал самый низкий уровень смертности, а лансопризол – самый высокий.

Японские ученые использовали базу данных японского отчета о нежелательных лекарственных явлениях (JADER), охватывающие период с апреля 2004 года по март 2022 года [32]. Связь между ИПП и рабдомиолизом оценивалась с использованием отношения шансов отчетности (ROR), скорректированного по полу и возрасту. Рабдомиолиз был связан с использованием эзомепразола, омепразола и рабепразола, даже при отсутствии сопутствующего использования статинов или фибратов. Медианное время до начала рабдомиолиза варьировалось среди ИПП от 6,5 до 127 дней.

В предшествующих обзорах [11] мы отметили, что рабдомиолиз как побочный эффект ИПП был отмечен при применении омепразола, эзомепразола, пантопризола, рабепразола, лансопризола. Однако, в описании активных веществ основных представителей класса ИПП в «справочнике Видаль» рабдомиолиз не указан среди побочных эффектов, и в разделе «лекарственное взаимодействие» взаимодействие ИПП со статинами не рассматривается [11].

В обзоре американских кардиологов [33] отмечается, что длительное применение ИПП может увеличить риск сердечных заболеваний. Необходимо тщательно взвешивать преимущества ИПП с потенциальными рисками для каждого пациента. Для людей с высоким риском ССЗ лучше могут быть альтернативные методы лечения.

Продолжает эту тему другой обзор американских кардиологов [34], в котором отмечается, что ИПП изначально считались лучшими, чем H₂-гистаминоблокаторы, для профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с ССЗ, получающих двойную антиагрегантную терапию (ДАРТ), однако имеются данные, позволяющие предположить, что лекарственные взаимодействия между клопидогрелем и ИПП могут приводить к худшим сердечно-сосудистым исходам. Исследования, демонстрирующие превосходство ИПП в условиях ДАРТ, ограничены из-за небольших размеров выборки и высокого уровня предвзятости. На сегодняшний день возобновился интерес к H₂-гистаминоблокаторам для пациентов, находящихся на ДАРТ, при этом некоторые данные демонстрируют аналогичные или улучшенные клинические результаты по сравнению с терапией ИПП. Кроме того, исследования обнаружили возможную роль H₂-гистаминоблокаторов в лечении заболеваемости, симптомов и смертности от сердечной недостаточности (СН). Недавние клинические и доклинические исследования подтверждают не меньшую эффективность H₂-гистаминоблокаторов для основных исходов и даже полезность при СН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что H₂-гистаминоблокаторы могут потребовать пересмотра в качестве терапии, подавляющей кислотность, по сравнению с ИПП для пациентов, принимающих ДАРТ или страдающих СН.

ДЕМЕНЦИЯ

Сведения о риске развития деменции при длительном приеме ИПП неоднозначны. Несколько доклинических отчетов показывают, что ИПП могут повышать уровни бета-амилоидного пептида (Аβ), взаимодействовать с тау-белком и влиять на микроокружение нейронов посредством нескольких механизмов [35]. Индийские ученые считают, что ИПП также могут изменять pH клеток мозга, что может приводить к накоплению Аβ и развитию болезни Альцгеймера [40]. В своем обзоре они отмечают, что в ряде наблюдательных исследований снижение когнитивных функций и деменция у пожилых людей были связаны с применением ИПП [36].

В датском общенациональном популяционном исследовании (1983785 человек в возрасте от 60 до 75 лет в период с 2000 по 2018 гг.) в ходе наблюдения было зарегистрировано 99384 случаев деменции по любой причине [37]. Коэффициент заболеваемости (IRR) деменции при постоянном использовании ИПП по сравнению с теми, кто никогда не использовал ИПП, составил 1,36 (95% ДИ 1,29–1,43) для возраста от 60 до 69 лет на момент постановки диагноза, 1,12 (95% ДИ 1,09–1,15) для возраста от 70 до 79 лет, 1,06 (95% ДИ 1,03–1,09) для возраста от 80 до 89 лет и 1,03 (95% ДИ 0,91–1,17) для возраста 90+ лет. Более длительная терапия ИПП увеличивала коэффициент заболеваемости. Для пациентов моложе 90 лет наблюдалось повышение частоты деменции независимо от начала

лечения вплоть до > 15 лет до постановки диагноза [37].

В южнокорейском общенациональном исследовании [38] «случай-контроль» 31326 пациентов с впервые диагностированной болезнью Паркинсона (БП) были сопоставлены по возрасту, полу, индексу массы тела, диабету и гипертонии с 125304 контрольными лицами в соотношении 1 : 4. Прием ИПП был связан с повышенным риском БП, когда применялся 1-летний период задержки между воздействием ИПП и развитием БП (скорректированное OR 1,10; 95% ДИ 1,07–1,13). Была отмечена значимая положительная зависимость «доза-реакция» между кумулятивными суточными дозами ИПП и развитием БП (P < 0,001). Аналогичные результаты были получены для 2- или 3-летних периодов задержки. Связь не менялась в зависимости от пола. Авторы отметили, что ряд факторов (пожилой возраст, более высокий балл индекса коморбидности Чарлсона, отсутствие употребления алкоголя и некурящий статус) повышают риск развития БП при использовании ИПП [38].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Ранее мы отметили, что опубликованные в текущем десятилетии несколько исследований предполагают наличие связи приема ИПП с развитием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких. В практических рекомендациях ЕААСI European Academy of Allergy and Clinical Immunology) отмечено [39], что прием ИПП связан с пищевой и экологической аллергией, а также немедленными и замедленными реакциями гиперчувствительности (РГЧ). Хотя последние относятся к редким (около 1-3%), но, ввиду высокого уровня назначения и приема ИПП, связаны со значительным риском.

Китайские ученые проанализировали данные лиц в возрасте ≥ 20 лет, которые имели информацию об использовании ИПП и анкеты по аллергии и астме в Национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES) 2005-2006 [40]. Авторами установлено, что у женщин, не принимавших глюкокортикостероиды, прием ИПП был значимо связан с повышенными шансами аллергии (скорректированное OR 1,69, 95% ДИ 1,002–2,86), среди которых использование эзомепразола было значимо связано с повышенными шансами аллергии (OR 2,68, 95% ДИ 1,30–5,54), а лансопризола – с повышенными шансами астмы (OR 3,44, 95% ДИ 1,50–7,87) по сравнению с отсутствием приема ИПП [40].

В общенациональном когортном исследовании с использованием базы данных National Sample Cohort [41] у пациентов, принимающих ИПП, был продемонстрирован более высокий уровень заболеваемости бронхиальной астмой (7,94 событий на 1000 человеко-лет) по сравнению с приемом H₂-гистаминоблокаторов (3,70 событий на 1000 человеко-лет) со скорректированным отношением рисков 2,15 (95% ДИ 2,08-2,21).

ПАТОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА

В норвежском систематическом обзоре [42] экспериментальных исследований, изучавших влияние ИПП на желудочно-кишечную микробиоту с помощью секвенирования следующего поколения, установлено, что использование ИПП вызывало увеличение пародонтальных бактерий [43] как в верхнем, так и в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта. Наиболее последовательные таксономические изменения заключались в увеличении флоры полости рта по оси Streptococcaceae и Streptococcus на уровне рода и различных видов Streptococcus, а также Veillonellaceae, Veillonella и Haemophilus [42].

В китайском рандомизированном контролируемом исследовании [44] отмечено, что прием ИПП по сравнению с H₂-гистаминоблокаторами вызывает более сильную транслокацию микробов из полости рта в кишечник и изменения микробиома кишечника. Авторами отмечено значительное увеличение как количества, так и общей численности микробов полости рта, присутствующих в кишечнике, включая идентификацию известных видов, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), таких как Fusobacterium nucleatum и Streptococcus anginosus, что является объяснением повышенного риска развития ряда заболеваний, связанных с длительным применением ИПП. Недавние исследования предположили потенциальную связь между использованием определенных лекарств, таких как ИПП, и возникновением и прогрессированием ВЗК [45].

В американском исследовании [46] были обследованы 46234 пациента с ВЗК (6488, принимавших ИПП и 39746 пациентов, не принимавших ИПП). Многофакторный анализ показал, что прием ИПП был связан с дебютом ВЗК (OR 1,11, 95% ДИ 1,04–1,18), а также с госпитализациями, связанными с ВЗК (OR 1,95, 95% ДИ 1,74–2,19) и хирургическими вмешательствами при ВЗК (OR 1,46, 95% ДИ 1,26–1,71). Была также выявлена зависимость «доза-реакция» [50] между количеством назначений ИПП и необходимостью использования нового биологического препарата ($P < 0,001$) и госпитализаций, связанных с ВЗК ($P < 0,001$).

В норвежском когортном исследовании (10149 пациентов) изучали влияние ИПП на течение язвенного колита [47]. Прием ИПП независимо увеличивал риск начала расширенной терапии (HR 1,54, 95% ДИ 1,36–1,73, $P < 0,005$), начала применения системных ГКС (HR 1,20, 95% ДИ 1,07–1,34, $P < 0,005$), начала любого дополнительного противовоспалительного лечения (HR 1,18, 95% ДИ 1,05–1,32, $P < 0,01$) и проведения колэктомии (HR 1,52, 95% ДИ 1,17–1,98, $P < 0,005$).

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

В поперечном исследовании (данные из американского национального обследования здоровья и питания за 2017-2018 годы) связь между использованием ИПП и рисками НАЖБП анализировалась

с помощью взвешенной многомерной логистической регрессии [48]. Среди 4238 участников, включенных в это исследование, у 2167 был диагностирован НАЖБП. В многомерной логистической регрессионной модели использование ИПП было связано с повышенным риском НАЖБП (OR 1,318, 95% ДИ 1,044-1,663; $P = 0,020$). Эта связь была незначимой у участников, принимавших ИПП в течение менее 5 лет (OR 0,846, 95% ДИ 0,579-1,238; $P = 0,390$), и значимой у участников, принимавших ИПП более 5 лет (OR 2,016, 95% ДИ 1,366-2,975; $P = 0,031$). Дальнейший анализ показал, что применение ИПП было положительно связано с риском тяжелого стеатоза печени (OR 1,451, 95% ДИ 1,034–2,036; $P = 0,031$), но не с легким или умеренным стеатозом (OR 1,242, 95% ДИ 0,886–1,741; $P = 0,208$). Авторы считают, что следует повысить осведомленность о потенциальных рисках развития НАЖБП при назначении ИПП.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД)

В ряде исследований текущего десятилетия установлена связь между приемом ИПП и СД 2 типа [11]. В индийском систематическом обзоре 12 исследований (8 когортных, 1 РКИ и 3 исследования «случай-контроль») с общим населением 1264816 человек, а медианный возраст варьировался от ≥ 18 лет до ≤ 75 лет [49], объединенные наблюдения относительного риска (RR) модели метаанализа случайных эффектов показали, что хроническое воздействие использования ИПП имеет значительную связь с риском заболеваемости СД 2 типа (RR, 2,44; 95% ДИ 1,31-4,54; I² = 99%, $P < 0,00001$). Результаты систематического обзора трех исследований «случай-контроль» также подтвердили связь дозозависимого и хронического применения ИПП с заболеваемостью СД 2 типа. Авторы рекомендуют максимально короткий срок применения ИПП и не назначать ИПП лицам с высоким риском предиабета и лицам без убедительных показаний к применению ИПП. Авторы предполагают, что дисбактериоз кишечника, гипергастринемия, гипомагнемия, снижение секреции поджелудочной железы и уровня IGF-1, а также активация PXR, связанная с хроническим подавлением кислотности у лиц, длительно принимающих ИПП, могут объяснить связь между приемом ИПП и аномальным метаболизмом глюкозы с последующей заболеваемостью СД 2 типа.

DRESS СИНДРОМ

Ирландские дерматологи привели описание клинического случая развития тяжелой формы DRESS-синдрома с миокардитом после начала приема комбинированного препарата напроксен/эзомерпазол [50].

Целью китайского исследования было выявление связей между ИПП и DRESS синдромом с использованием базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях (FAERS) Управления по контролю за продуктами и лекарствами США с первого квартала 2004 года по третий квартал 2023 года

[51]. Было получено 495 сообщений о DRESS синдроме, связанном с приемом ИПП, включая пантопразол (174 сообщения, 35,2%), омепразол (103 сообщения, 20,8%), лансопразол (103 сообщения, 20,8%), эзомепразол (101 сообщение, 20,4%), рабепразол (8 сообщений, 1,6%) и декслансопразол (6 сообщений, 1,2%). Результаты показали значительную связь трех ИПП (пантопразол, омепразол и лансопразол) с развитием DRESS синдрома. Анализ чувствительности [55] показал, что только пантопразол оставался значимо связанным с развитием DRESS-синдрома после отмены 10 сопутствующих препаратов (отношение шансов сообщений [ROR] 3,00, пропорциональное отношение сообщений [PRR] 2,99 и информационный компонент [IC]: 1,57).

Пакистанские гастроэнтерологи [52] предупреждают, что длительное применение ИПП может привести к повышению уровня пролактина в сыворотке крови. Пациенты с продолжительностью лечения 11-20 месяцев ($P = 0,006$) и > 40 месяцев ($P = 0,001$) имели высокий риск развития гиперпролактинемии.

Китайские урологи в поперечном исследовании (24458 пациентов из базы данных NHANES за период 2007-2018 гг.) отметили [53], что у лиц, принимавших ИПП, наблюдались более высокие показатели ноктурии, недержания мочи и гиперактивности мочевого пузыря по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП. После полной коррективы у лиц, принимавших ИПП, риск развития гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) был значительно выше (OR 1,36, 95%ДИ 1,17–1,60). Кроме того, с каждым годом непрерывного использования ИПП частота симптомов ГАМП увеличивалась на 3% ($P = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Публикации последнего года подтверждают связь долгосрочной терапии ИПП с повышенным риском инфекций, остеопороза и связанных с ним переломов, электролитных нарушений и патологии почек, онкологических заболеваний, ССЗ. Кроме ранее описанных, в публикациях последнего года обсуждается повышенный риск нарушений ритма [28-30], аллергии [39, 40], ВЗК [45-47] и НАЖБП [48].

Вспомним ставшую крылатой фразу советского ученого-терапевта, основоположника клинической фармакологии в России, академика АМН СССР Вотчала Бориса Евгеньевича: «Каждый не показанный препарат противопоказан». Анализ назначений ИПП в Европе [53] и США [54] показал, что примерно половина рецептов на ИПП оказались с несоответствующими показаниями. Основными причинами излишнего применения ИПП являются профилактика гастродуоденальных язв у пациентов без факторов риска, профилактика стрессовых язв у пациентов, не госпитализированных в отделения интенсивной терапии, сопровождение монотерапии глюкокортикостероидами и антитромбоцитарная/антикоагулянтная терапия у пациентов без риска повреждения желудка, излишнее лечение функцио-

нальной диспепсии [55]. В ряде обзоров последних лет [56-58] отмечено, что в амбулаторной практике и в условиях стационара преобладает значительное чрезмерное и неправильное использование ИПП. Наиболее значимыми последствиями избыточного назначения ИПП являются: (1) риск побочных эффектов в результате длительного применения ИПП и (2) увеличение медицинских расходов [58].

В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 недель может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами ГЭРБ и более 4 недели у пациентов с функциональной диспепсией или язвенной болезнью [59]. При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проводить мониторинг, направленный на выявление возможных побочных эффектов с учетом коморбидного фона пациента.

В кардиологической практике отношение к использованию ИПП для защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предупреждения ЖКК при долгосрочной антиромботической терапии неоднозначно [60, 61]. Отечественные эксперты рекомендуют применение гастропротекторов с отличным от ИПП механизмом действия, например, ребагита (ребамипида) [62, 63].

Итальянские фармакологи в систематическом обзоре [64] отмечают, что, с учетом распространенности неадекватного назначения ИПП, крайне важно повышать осведомленность как врачей, так и пациентов о важности процесса отмены назначения, который должен быть адаптирован к конкретным потребностям каждого пациента с учетом анамнеза болезни, текущего состояния здоровья и личных предпочтений.

По мнению канадских фармакологов [65], чрезмерное использование ИПП часто является результатом неспособности переоценить необходимость продолжения терапии. Авторы выявили более 217 систематических обзоров, опубликованных за последние 8 лет, свидетельствующих о конкретном вреде, связанном с длительным ежедневным использованием ИПП. К таким вредным факторам относятся повышенный риск смерти, сердечно-сосудистые заболевания, острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, деменция, переломы, гипомагнемия, дефицит железа, дефицит витамина B12, кишечные инфекции (включая *C. difficile*), пневмония и онкологические заболевания (рак желудка, карциномы и рак толстой кишки), а также лекарственные взаимодействия. Нежелательные явления при использовании ИПП распространены среди пожилых людей.

Международная группа ученых [66], проанализировав более 2 миллионов участников из пяти перспективных когорт из США, Великобритании и Китая, обнаружили, что использование ИПП коррелировало с повышенным риском 15 ведущих мировых заболеваний, таких как ИБС, СД, ХБП и ре-

спираторные инфекции. Эти ассоциации показали зависимость «доза-реакция» и последовательность для различных типов ИПП. Абсолютные риски, связанные с приемом ИПП, увеличивались с исходными рисками, причем примерно 82% случаев наблюдались у тех, кто находился в верхних 40% от исходного прогнозируемого риска, и только 11,5% случаев наблюдались у лиц с нижними 50% от исходного риска. Авторы отметили, что персонализированное использование ИПП посредством стратификации конкретного риска в конкретной клинической ситуации может влиять на принятие решений для пациентов, врачей и общественности.

В предыдущих обзорах и в сравнительных исследованиях, рассмотренных в данном обзоре, отмечается, что риск тех же побочных эффектов при использовании H₂-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [12, 13, 16, 19, 34, 41, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание (а не отрицание) побочных эффектов ИПП при их длительном применении важно не только для гастроэнтеролога и терапевта, но, с учетом коморбидности/мультиморбидности пациентов, и для врачей других специальностей. ИПП следует применять строго по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями, в течение как можно короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивным эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем/мониторингом побочных эффектов, учитывая коморбидность/мультиморбидность пациента.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(4): 70-97. Russian (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Стороднова О.А., Зайратьянц О.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 4. С. 70-97.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019; 9: 1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54(2): 129-143. doi: 10.1111/apt.16407
- Chinzo D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arg Gastroenterol*. 2022; 59(2): 219-225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
- Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm*. 2023; 80(8): 487-494. doi: 10.1093/ajhp/zxad009
- Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023; 59(2): 115-127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115
- Trukhan DI. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 48–56. Russian (Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты //Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5, № 1. С. 48-56.) doi: 10.47407/kr2023.5.1.00360
- Trukhan DI, Tarasova LV, Stepashina TE. The Focus on Increased Risk of Fractures in their Prolonged Use. *Acta medica Eurasica*. 2024;1: 93–100. Russian (Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Степашина Т.Е. Ингибиторы протонной помпы: в фокусе повышенный риск переломов при длительном применении //Acta medica Eurasica. 2024. № 1. С. 93-100.) doi: 10.47026/2413-4864-2024-1-93-1
- Trukhan DI, Viktorova IA. Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system. *Medical alphabet*. 2024; (5): 36-42. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система //Медицинский алфавит. 2024. № 5. С. 36-42.) doi: 10.33667/2078-5631-2024-5-36-42
- Trukhan DI. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5(2): 106-112. Russian (Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты //Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5, № 2. С. 106-112.) doi: 10.47407/kr2023.5.2.00397
- Trukhan DI, Filimonov SN. Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality: A review. *Consilium Medicum*. 2024; 26(1): 37-42. Russian (Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность. Consilium Medicum. 2024. Т. 26, № 1. С. 37-42.) doi: 10.26442/20751753.2024.1.202532

12. Wu LH, Wang JL, Liu YH, Su CC, Yang YK, Lin S-J, Cheng C-L. Hospitalized patients on proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis have a higher risk of *Clostridioides difficile* infection compared with those on histamine-2 receptor antagonists. *J Hosp Infect.* 2024; 154: 9-17. doi: 10.1016/j.jhin.2024.09.016
13. Zeng R, Ma Y, Zhang L, Luo D, Jiang R, Wu H, et al. Associations of proton pump inhibitors with susceptibility to influenza, pneumonia, and COVID-19: Evidence from a large population-based cohort study. *Elife.* 2024; 13: RP94973. doi: 10.7554/eLife.94973
14. Kommer A, Kostev K, Schleicher EM, Weinmann-Menke J, Labenz C. Proton pump inhibitor use and bone fractures in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024; 40(1): 173-181. doi: 10.1093/ndt/gfae135
15. Alanazi AS, Almutairi H, Gupta JK, Mohanty D, Rath D, AlOdan AA, et al. Osseous implications of proton pump inhibitor therapy: An umbrella review. *Bone Rep.* 2024; 20: 101741. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101741
16. Kim SG, Cho JM, Han K, Joo KW, Lee S, Kim Y, et al. Non-indicated initiation of proton pump inhibitor and risk of adverse outcomes in patients with underlying chronic kidney disease: a nationwide, retrospective, cohort study. *BMJ Open.* 2024; 14(1): e078032. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078032
17. Zhang Y, Liu M, Zhu Z, Chen H. Proton pump inhibitors use is associated with a higher prevalence of kidney stones: NHANES 2007-2018. *BMC Public Health.* 2024; 24(1): 1215. doi: 10.1186/s12889-024-18710-8
18. Zheng X, Zhou Q, Zhu Y, Xu L, Xu D, Lv J, Yang L. Association between preoperative proton pump inhibitor use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing major surgery. *Ren Fail.* 2024; 46(2): 2379596. doi: 10.1080/0886022X.2024.2379596
19. Lee YJ, Kim J, Yu DH, Je NK, Rhee H. Long-term use of proton pump inhibitors was associated with rapid progression to end stage kidney disease in a Korean nationwide study. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 31477. doi: 10.1038/s41598-024-83321-7
20. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus.* 2023; 15(12): e49883. doi: 10.7759/cureus.49883
21. Bobrowicz M, Pachucki J, Popow M. Hypomagnesaemia leading to parathyroid dysfunction, hypocalcaemia, and hypokalaemia as a complication of long-term treatment with a proton pump inhibitor – a literature review. *Endokrynol Pol.* 2024; 75(4): 359-365. doi: 10.5603/ep.98576
22. Liu Q, Wang X, Engstrand L, Sadr-Azodi O, Fall K, Brusselsaers N. Maintenance proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a Swedish retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2024; 14(7): e079591. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079591
23. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019; 15: 214-219. doi: 10.14797/mdcj-15-3-214
24. Koyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie.* 2021; 76(1): 13-21. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019
25. Pannoi T, Promchai C, Apiromruck P, Wongpraphairot S, Dong YH, Yang C-C, Pan W-C. Risk of circulatory diseases associated with proton-pump inhibitors: a retrospective cohort study using electronic medical records in Thailand. *Peer J.* 2024; 12: e16892. doi: 10.7717/peerj.16892
26. Li ZH, Zhong WF, Qiu CS, Yang P, Song WQ, Shen D, et al. Association between regular proton pump inhibitors use and cardiovascular outcomes: A large prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2024; 395: 131567. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131567
27. Foresta A, Fernandez LO, Torrigiani G, Schena S, Roncaglioni MC, Nobili A, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Cardiovascular Complications and Death in Older Adults with Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drugs Aging.* 2024; 41(3): 239-249. doi: 10.1007/s40266-024-01097
28. Fan W, Liu H, Shen Y, Hong K. The Association of Proton Pump Inhibitors and QT Interval Prolongation in Critically Ill Patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024; 38(3): 517-525. doi: 10.1007/s10557-023-07425-4
29. Eroglu TE, Coronel R, Gislason GH. Use of proton pump inhibitors is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest in the general population: a nested case-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024; 10(5): 413-419. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae020
30. Mitsuboshi S, Imai S, Kizaki H, Hori S. Concomitant use of lansoprazole and ceftriaxone is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and cardiac arrest in a large Japanese hospital database. *J Infect.* 2024; 89(2): 106202. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106202
31. Sun Y, Zhang A, Zuo M, Chen J, Zhu L. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024; 39(2): 289-296. doi: 10.1111/jgh.16411
32. Ohya K, Iida M, Akiyama S, Yamazaki H, Hori Y. Time-to-onset Analysis of Rhabdomyolysis due to Different Proton Pump Inhibitors Using a Pharmacovigilance Database. *In Vivo.* 2024; 38(3): 1285-1291. doi: 10.21873/invivo.13567
33. Duarte GJ, Lopez J, Sosa F, Molina G, Shaban M, Mark J, et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular risk: a critical review. *Future Cardiol.* 2024; 20(14): 779-794. doi: 10.1080/14796678.2024.2412910
34. Khawaja M, Thakker J, Kherallah R, Kitakaze M, Jneid H, Angiolillo DJ, Birnbaum Y. Antacid Therapy in Coronary Artery Disease and Heart Failure: Proton Pump Inhibitors vs. H2 Receptor Blockers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024; 38(1): 181-189. doi: 10.1007/s10557-022-07358-4
35. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018; 2018: 5257285. doi: 10.1155/2018/5257285
36. Khan Z, Mehan S, Saifi MA, Gupta GD, Narula AS, Kalin R. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. *Curr Alzheimer Res.* 2024; 20(11): 739-757. doi: 10.2174/0115672050289946240223050737

37. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, Gasse C, Laursen TM, Waldemar G. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(2): 837-845. doi: 10.1002/alz.13477
38. Hong JT, Jung HK, Lee KJ, Gong EJ, Shin CM, Kimet JW, et al. Potential risk of proton pump inhibitors for Parkinson's disease: A nationwide nested case-control study. *PLoS One.* 2023; 18(12): e0295981. doi: 10.1371/journal.pone.0295981
39. Bavbek S, Kepil Özdemir S, Bonadonna P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Brockow K, et al. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. An EAACI position paper. *Allergy.* 2024; 79(3): 552-564. doi: 10.1111/all.15961
40. Yu R, Wang X, Wang H, Lu X, Yang B. Associations between Proton-Pump Inhibitor Usage, Allergy, and Asthma: An Analysis of NHANES 2005-2006. *Int Arch Allergy Immunol.* 2024; 185(6): 519-526. doi: 10.1159/000535156
41. Lim HJ, Oh IS, Noh Y, Yon DK, Shin JY. Association between proton pump inhibitors use and risk of asthma in Korea: A prevalent new-user cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(1): e36772. doi: 10.1097/MD.00000000000036772
42. Fossmark R, Olaisen M. Changes in the Gastrointestinal Microbiota Induced by Proton Pump Inhibitors-A Review of Findings from Experimental Trials. *Microorganisms.* 2024; 12(6): 1110. doi: 10.3390/microorganisms12061110
43. Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2024; 18(15): 215-223. Russian (Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 15. С. 215-223.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
44. Zhu J, Sun C, Li M, Hu G, Zhao XM, Chen WH. Compared to histamine-2 receptor antagonist, proton pump inhibitor induces stronger oral-to-gut microbial transmission and gut microbiome alterations: a randomised controlled trial. *Gut.* 2024; 73(7): 1087-1097. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330168
45. Liang Y, Meng Z, Ding XL, Jiang M. Effects of proton pump inhibitors on inflammatory bowel disease: An updated review. *World J Gastroenterol.* 2024; 30(21): 2751-2762. doi: 10.3748/wjg.v30.i21.2751
46. Choden T, Zhang H, Sakuraba A. Influence of proton pump inhibitor use on clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2198775. doi: 10.1080/07853890.2023.2198775
47. Fossmark R, Lirhus SS, Høivik ML. The impact of proton pump inhibitors on the course of ulcerative colitis: a cohort study of over 10,000 newly diagnosed patients in Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2024; 59(1): 46-51. doi: 10.1080/00365521.2023.2255710
48. Huang H, Liu Z, Guo Y, Zeng Y, Shen S, Xu C. Long-term Use of Proton Pump Inhibitors is Associated With An Increased Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2024; 58(3): 289-296. doi: 10.1097/MCG.0000000000001847
49. Chenchula S, Sharma P, Ghanta MK, Amerneni KC, Rajakarunakaran P, Saggurthi P, et al. Association and Mechanisms of Proton Pump Inhibitors Use with Type-2Diabetes Mellitus Incidence in Adults: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 20(10): e120124225581. doi: 10.2174/0115733998254869231101095222
50. O'Mahony S, Tobin AM, Donnelly TM. Severe DRESS with myocarditis secondary to naproxen/esomeprazole. *BMJ Case Rep.* 2024; 17(4): e258187. doi: 10.1136/bcr-2023-258187
51. Li W, Yu Y, Li M, Fang Q, Jin X, Lin H, Xu J. Identification of novel signal of proton pump inhibitor-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a disproportionality analysis. *Int J Clin Pharm.* 2024; 46(6): 1381-1390. doi: 10.1007/s11096-024-01778-y
52. Ashfaq M, Khan AN, Alkahrman YM, Haroon MZ. Long-term proton pump inhibitors therapy and prevalence of hyperprolactinaemia: A cross-sectional study in outpatient gastroenterology clinics. *J Pak Med Assoc.* 2024; 74(6): 1067-1073. doi: 10.47391/JPMA.9541
53. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 19-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
54. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75: 497-507. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
55. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11: 1123-1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703
56. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors in a community setting. *Can J Hosp Pharm.* 2018; 71: 267-271.
57. Sattayalertyanyong O, Thitilertdech P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42: 174-183. doi: 10.1007/s11096-019-00955-8
58. Agreus L, Borgquist L, Tsoposidis A, Wallenius V, Kostic S, Lundell L, Lindberg G. Significant over- and misuse of PPIs. *Lakartidningen.* 2021; 118: 20220.
59. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8: e000563 doi: 10.1136/bmjgast-2020-000563
60. Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Safety of antithrombotic therapy in cardiological practice: how to protect tunica mucosa of gastrointestinal tract? *Therapy.* 2022; 4: 134-140. Russian (Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? //Терапия. 2022. № 4. С. 134-140. doi: 10.18565/therapy.2022.4.134-140
61. Zhou M, Zhang J, Liu J, Smith SC Jr, Ma C, Ge J, et al. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97(4): 682-692. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.037

62. Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Strazhesco ID, Villevalde SV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(3): 2847. Russian (Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевальде С.В., и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 3. С. 2847.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847
63. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23-41. Russian (Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты //Терапия. 2021. № 10. С. 23-41. doi: 10.18565/therapy.2021.10.23-41
64. Rossi A, Perrella L, Scotti S, Olmastroni E, Galimberti F, Ardoino I, et al. Approaches to Deprescribing Proton Pump Inhibitors in Clinical Practice: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024; 13(20): 6283. doi: 10.3390/jcm13206283
65. Ben-Eltriki M, Chhabra M, Cassels A, Wright JM. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitor Among Elderly Patients in British Columbia: What are the Long-term Adverse Events? *Curr Drug Saf*. 2024; 19(2): 244-247. doi: 10.2174/1574886318666230726124540
66. Xia B, He Q, Smith FG, Gkoutos VG, Nirantharakumar K, Kuo ZC, et al. Individualized prevention of proton pump inhibitor related adverse events by risk stratification. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 3591. doi: 10.1038/s41467-024-48007-8

Сведения об авторе:

ТРУХАН Дмитрий Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about author:

TRUKHAN Dmitry Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the chair of polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ТРУХАН Дмитрий Иванович, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (381) 295-72-77 E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Статья поступила в редакцию 8.01.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-73-76 EDN: NMUXYF

Информация для цитирования:

Данцигер Д.Г., Филимонов С.Н., Часовников К.В. ОБ ИТОГАХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 73-76.

Данцигер Д.Г., Филимонов С.Н., Часовников К.В.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



ОБ ИТОГАХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В статье дана оценка начавшейся в 2012 году в России программы «оптимизации» здравоохранения. Эта реформа привела к серьезным последствиям: критическое снижение кадрового состава в отрасли, существенное снижение доступности медицинской помощи, увеличение показателей смертности населения, что является серьезным поводом для анализа.

Ключевые слова: общественное здоровье и здравоохранение; охрана здоровья населения; реформирование здравоохранения

Dantsiger D.G., Filimonov S.N., Chasovnikov K.V.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

ON THE RESULTS OF THE REFORM OF DOMESTIC HEALTHCARE

The article provides an assessment of the healthcare «optimization» program that began in 2012 in Russia. This reform has led to serious consequences: a critical decline in the workforce in the industry, a significant decrease in the availability of medical care, and an increase in mortality rates, which is a serious reason for analysis.

Key words: public health and public health; public health protection; healthcare reform

С 2012 года, ровно в то время, когда медицинскую помощь переименовали в медицинскую услугу, в России была запущена программа так называемой «оптимизации» здравоохранения. Эта реформа привела к катастрофическим последствиям. Ключевые слова нашего Президента, определяющие два самых главных стратегических направления, нашу с Вами безопасность и суверенитет — это обороноспособность и здравоохранение. И если это касается армии, были предприняты беспрецедентные меры модернизации и укрепления, то в здравоохранении, к огромному сожалению, все диаметрально противоположно.

Но если даже в краткосрочной перспективе после начала, так называемых, реформ «оптимизаторов» мы видим критическое снижение кадрового состава в отрасли, существенное снижение доступности медицинской помощи, а во время пандемии полную остановку плановой и профилактической помощи, при этом смертность от Ковид-19 в процентном отношении значительно превысила мировые показатели, значит это серьезный повод для анализа.

В 1978 году ВОЗ официально признала первичную медицинскую помощь в СССР лучшей в мире, но сегодня об этом уже никто не вспоминает. Что же произошло? И, если даже в экономически тяжелые 90-е годы система, хоть и накренившись, вы-

стояла, то в период кошмарной оптимизации отрасль рухнула, и мы обязаны это признать. Для анализа проблем мы должны понять одну ключевую истину: на первом и главном месте нашей отрасли всегда стояла и будет стоять основная задача — это доступность и качество медицинской помощи, причем для всех слоев населения, вне зависимости от материального достатка нашего гражданина. Что же натворили наши реформаторы-оптимизаторы? Все предельно примитивно:

- полная законодательная деформация и монетизация последиplomного медицинского образования;
- непродуманная вертикализация (не централизация) системы, с сокращениями кадрового потенциала, коечного фонда и абсолютно бездумного слияния лечебных учреждений;
- ужесточение финансовых штрафов для медицинских организаций и учреждений;
- жесточайший прессинг на имидж и престиж медицинских работников в средствах массовой информации;
- и т.д.

Да, в период пандемии вдруг вынужденно вспомнили о том, что медики все же оказывают помощь, а не выполняют услуги. А ведь под этой, отнюдь не банальной, терминологией лежит не только уважительное отношение к медикам со стороны

общества, а серьезный пласт юридических и правовых норм.

В ноябре 2011 года утверждается закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан РФ». В рамках этого закона ст. 2 «Медицинская помощь» трансформируется в «Медицинскую услугу». Но разве те, кто готовил этот закон, не понимали, какие моральные и юридические последствия это повлечет?

Так вот, контроль и оценка медицинской деятельности автоматически из сферы контроля компетентного экспертного медицинского сообщества перемещается в сферу закона о защите прав потребителей. Медицинские работники, при этом, становятся заложниками недобросовестных юристов и страховых компаний. Вот только у реформаторов-оптимизаторов пока еще не хватило совести переименовать «Скорую медицинскую помощь» в «Скорую медицинскую услугу». Да и понятие медицинской этики и деонтологии при такой трансформации существовать не должно. С трудом себе представляю, чтобы службу офицера Российской Армии, принявшего присягу, назвали услугой.

Новый министр обороны России обозначил величайшую ценность в управлении. «Ошибаться можно, врать нельзя». В полной мере это относится к управлению в системе здравоохранения. Именно поэтому и без иронии актуальность СМО (т.е. специальная медицинская операция) на фоне СВО принимает высочайшую необходимость нашего конституционного статуса социального государства.

Всецело поддерживаю усилия Г.Э. Улумбековой [1] о назревшей необходимости увеличения государственного финансирования системы, которое даже в Европе и США, отнюдь не социальных государствах, составляет существенно больший процент расходов на здравоохранение из бюджетов.

Вместе с тем, даже планируемые средства можно расходовать значительно эффективней. Однако (и видимо причина лоббизм) мы абсолютно не обсуждаем тему ликвидации практики транзита средств ОМС через страховые компании (и это при наличии фондов ОМС). Отнюдь не призываю к ликвидации страховых компаний. Добровольное медицинское страхование, медицинское страхование туристических поездов, автострахование и т.д. — вот место приложения их усилий. Но планировать десятки миллиардов рублей на их содержание при дефиците средств в бюджете — это огромная ошибка, тем более что государственные фонды ОМС полностью дублируют их функции. А если погрузиться глубже и понять, что эти частные страховые компании наделены правом штрафовать государственные медицинские учреждения, имея с этих штрафов собственную финансовую выгоду, то все мы поймем, что эта аффилированная система управления крайне ущербна.

Есть старая русская пословица «Нет худа без добра». И мы с Вами видим, как на фоне СВО меняется законодательство России, и на поверхность

этой «бурной реки» всплывает и уносится все, что противоречит здравому смыслу, интересу россиян и, в том числе, конъюнктурные чиновники, работающие исключительно в своих личных интересах или интересах заказчиков. По своей наивности я надеялся, что это должно было произойти в системе здравоохранения на фоне пандемии, которая вскрыла проблемы, во многом организованные нашими «оптимизаторами», но оказалось, этого было мало.

Итак, опять к фактам и конкретике. Реализация непродуманной вертикализации управления в процессе оптимизации привела к абсолютно бессмысленному объединению больниц в бесформенные и неуправляемые конгломераты, имеющие разную структуру, направленность, специализацию, санитарные нормы и требования. (Ну как, к примеру: к взрослой многопрофильной больнице можно присоединять роддом?). На этом фоне передача и переподчинение больниц с городского на областной уровень, упразднение городских управлений здравоохранения, ликвидация городских статистических центров, сопровождающиеся катастрофическим сокращением коечного фонда, медицинского персонала, экономистов, айти-специалистов и т.д., привело к резкому снижению оперативной управляемости.

Пример: г. Новокузнецк с более чем полумиллионным населением и огромным промышленным потенциалом, Глава города в одночасье лишается одной из основных функций и обязанностей градоначальника, контроля над здравоохранением, ликвидируется управление здравоохранением, а горожане вынуждены с вопросами и предложениями обращаться к прокурорам и журналистам. А как же требование Президента о расширении полномочий муниципалитетов? Но проблема не только в этом, мы ломаем выстроенный и проверенный принцип системы управления Н.А. Семашко, который у нас позимствовали десятилетия назад большое количество западных государств. Что это? Оптимизация или государственное вредительство?

Но и этого мало. На этом фоне, по абсолютно непонятным причинам, мы вдруг проводим полную реконструкцию последипломного врачебного образования. После шестилетнего обучения в медицинском институте, вместо годичной интернатуры, мы вводим двухгодичную ординатуру с обязательной аккредитацией, полностью копирующей ЕГЭ. На этом фоне, как грибы, вырастает огромное количество частных аккредитационных структур, дистанционно, за оплату торгующих документами государственного образца. Результат? — 2-х кратное падение и без того дефицитного кадрового медицинского персонала, а большое количество завершивших обучение в медицинских вузах не идут в профессию. Вне сомнений, этому должна быть дана серьезная оценка и максимально быстрый возврат к старой форме.

А если учесть сокращения медиков в активной фазе пресловутой «оптимизации», то становится понятным катастрофический кадровый провал в системе. Обеспечить доступность медицинской помощи

без признания ошибок практически невозможно. И здесь уместно еще раз вспомнить пророческие слова: «Ошибаться можно, врать нельзя!» Бояться того, что мы должны признать ошибки в наших назревших обстоятельствах просто вредно.

А душеподъемные репортажи по центральным каналам телевидения о том, что в какую-то московскую больницу приобрели «робот Да Винчи», новый КТ или где-то установили новый модульный ФАП, назревшие проблемы не решит. За это можно порадоваться, но к доступности медицинской помощи оно имеет очень опосредованное отношение. К сожалению, в аппарате чиновников (в самом хорошем смысле этого слова), от которых в регионах зависит решение назревших проблем, бытуют установки, что увеличение рождаемости напрямую зависит от количества перинатальных центров, а усидчивость в креслах чиновников от того, какой отчет они представят начальству. Но разве пандемия нас не научила, что зачастую от объективных цифр и достоверной информации зависит оперативное и правильное принятие решений.

Теперь к вопросу о частных медицинских организациях, которые маргинализируются в средствах массовой информации. Не знаю ни одного, даже самого богатого государства в мире, которое могло бы покрыть растущие проблемы в здравоохранении. И если находятся социально ответственные бизнесмены, которые, вопреки всем законам бизнеса, строят больницы, поликлиники, лаборатории, то это должно приветствоваться обществом. Любой экономист Вам подтвердит, что окупаемость таких проектов в 5 раз медленнее любого другого бизнес-проекта, который он мог выбрать.

Условия, оборудование, качество, профессионализм персонала в таких медицинских организациях, как правило, лучше и выше, чем в государственных учреждениях. А это значит, что государство должно максимально интегрировать их в сферу первоочередных государственных задач доступности и качества бесплатной медицинской помощи для населения.

Требования к открытию частного медицинского центра, оснащению, квалификации персонала и руководства, текущий государственный надзор должны быть абсолютно унифицированы. С государственными органами должен заключаться взаимобязывающий договор Государственно-частного партнерства. Распределение государственного квотирования на территории должно производиться с учетом интереса людей, имеющих от государства гарантии на бесплатную медицинскую помощь, а не с позиции конъюнктурных отношений между главным врачом и директором фонда ОМС на конкретной территории. Совершенно очевидно, что только эти меры приведут к существенному снижению платности (со стороны населения) в отрасли, правильной оценке дефицита медицинского персонала (в статистику будут включены кадры частных клиник) и значительно сократится количество теневых финансовых схем.

Однако, это должно быть регламентировано и продекларировано на государственном уровне. Представители Конституционного суда должны объяснить, почему простой шахтер, работающий в частном секторе, имеет право на досрочную пенсию, простой врач-рентгенолог или хирург, работающий в государственных клиниках, также имеет, а вот медики в частной медицинской организации этого права лишены. Для решения этой коллизии необходимо в законе, регламентирующем эти права, после слова медицинские учреждения, добавить лишь одно слово... и организации, что будет абсолютно справедливо.

Какое отношение эта недоработка имеет к конкретному медицинскому специалисту, выполняющему работу, связанную с вредными факторами для его здоровья, и лишенного законных прав? И не нужно в этом упрекать пенсионные фонды, которые строго исполняют инструкции.

В финансовой составляющей должны быть более тонко отрегулированы механизмы государственно-частного партнерства. С полным учетом взаимной справедливости, а объемы государственного заказа должны распределяться между медицинскими структурами с позиции доступности и качества бесплатной медицинской помощи, уровня профессионализма и полной ликвидации каких бы то не было конъюнктурных интересов.

При этом, из данной программы должны быть исключены недобросовестные «медицинские киоски», нарушающие принципы обязательств, стоящих в основе предлагаемой трансформации. И здесь законодатели должны внести свою лепту. Только в этом случае мы получим рост удовлетворенности населения, сокращение числа платных услуг в государственных учреждениях.

На Петербургском экономическом форуме министр здравоохранения с гордостью представил информацию о получении за год более одного миллиарда долларов от медицинского туризма. Т.е., это говорит о том, что, как минимум дополнительно на эту сумму, в России есть ресурс медицинского персонала, компетенции специалистов, необходимое оборудование. Но ведь это говорит о том, что россияне, как минимум на эту сумму, лишены этой возможности и им зачастую годами приходится ждать своей очереди на гарантированную государством помощь. Относительно этого, хочу задать риторический вопрос. Как бы отреагировали люди, если бы мыкратно увеличили поставки нефти за рубеж, при синхронном исчезновении бензина на всех заправках в стране? Так почему же в медицине мы это себе позволяем? Ведь это здоровье, а зачастую и жизнь наших людей.

Существует абсолютно незыблемое правило: если хочешь правильно оценить ситуацию, необходимо подняться над ней, и увидеть ее в целом, до горизонтов. Сейчас же мы переживаем события в отрасли, когда необходимо опуститься на землю. Зайти в поликлинику, не в Москве, а в небольшом городе, поговорить с людьми в длинной очереди к

специалисту, поговорить со специалистом, который на третью ставку за мизерную зарплату принимает пациентов, и сразу придет прозрение.

В мае 2021 года на международной конференции я уже поднимал эти вопросы. Присутствовали также представители Минздрава и ВОЗ. Однако, кроме большого количества звонков коллег с поддержкой, ситуация не только не улучшилась, но по многим позициям усугубилась. Важнейший вопрос, который необходимо реализовать, если мы хотим извлечь уроки из ошибок «оптимизаторов» — это проведение аудита счетной палатой государственных закупок дорогостоящего оборудования за последние пять лет по всем регионам. Уже предвижу напряженные взгляды большого количества чиновников с вопросом: «Зачем, у нас же работает ФЗ-44». Отвечаю: главная задача не наказание, а детальная проработка значительного комплекса ошибок, иницированных реформаторами. Эти действия, конечно, пополняют бюджет здравоохранения, но без поэтапного роста государственного финансирования назревшие проблемы не решаются. И еще раз вынужден напомнить о позитивном примере нашей Армии, где в процессе СВО планомерно наводится порядок, а граждане чувствуют справедливость и защиту. Это не про посадки, это за «реабилитацию» Н.А. Семашко. Невозможно строить здание здравоохранения, разрушая при этом заложенный Н.А. Семашко фундамент.

Есть ли возможность вывести нашу отрасль из этой затягивающейся петли? Уверен, есть! Но для этого мы должны признать совершенные ошибки.

Читая гениальную, на мой взгляд, книгу 2022 г. издания Гузель Эрнстовны Улумбековой, ректора ВШОУЗ, в которой 86 авторов четко выражают позицию по организации здравоохранения, прихожу к уверенности, что в России достаточно здравомыслящих людей для проведения разумного реформирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо создать экспертную группу специалистов с обязательным участием организаторов здравоохранения максимального количества регионов нашей страны. Легитимность такой комиссии, в обязательном порядке, должна быть закреплена законодательно. Единый отчет, со всеми ошибками, а главное, с предложениями по их устранению, и перспективный план развития на ближайшие пять лет должны быть представлены на самом высоком уровне. И только такая работа позволит вывести вектор развития нашего отечественного здравоохранения на разумный путь развития. А вот через 7-10 лет, возможно, у нас появится право гордиться заработанными на медицинском туризме деньгами.

И еще раз: «Ошибаться можно, врать нельзя!»

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Public health and healthcare. National leadership /Ed. by G.E. Ulumbekova, V.A. Medik. М.: GEOTAR-Media, 2022. 1144 p. Russian (Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство/под ред. Г.Э. Улумбековой, В.А. Медик. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1144 с.)

Сведения об авторе:

ДАНЦИГЕР Дмитрий Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ЧАСОВНИКОВ Константин Викторович, канд. мед. наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Information about author:

DANTSIGER Dmitry Grigorievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of healthcare organization and public health, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

CHASOVNIKOV Konstantin Viktorovich, candidate of medical sciences, docent of the department of healthcare organization and public health, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППЗ.
Тел: 8 (3843) 79-65-49 E-mail: fsn42@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-77-82 EDN: HWSDPB

Информация для цитирования:

Петров А.Г., Хорошилова О.В., Филимонов С.Н., Семенихин В.А. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ // Медицина в Кузбассе. 2025. № 1. С. 77-82.

Петров А.Г., Хорошилова О.В., Филимонов С.Н., Семенихин В.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия,

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,

г. Новокузнецк, Россия



МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В статье представлена методология исследования системы оказания специализированной фармацевтической помощи (СФП) больным с социально-значимыми заболеваниями на основе системного подхода. Построена логико-смысловая модель предметных компонентов формирования специализированной фармацевтической помощи больным с социально-значимыми заболеваниями.

Цель исследования – изучение влияния предметных компонентов на формирование специализированной фармацевтической помощи больным с социально-значимыми заболеваниями.

Материалы и методы. Системный подход предполагает выявление состава системы, ее структуры, функций, системных факторов и механизмов, коммуникацию с внешней средой, ее историю. В этом смысле представителем системы в научных исследованиях является модель предметных компонентов специализированной фармацевтической помощи больным с социально-значимыми заболеваниями. В соответствии с определением, модель представляет мысленно и материально реализованную систему, которая отражает или воспроизводит объект исследования, представляет новую информацию.

Результаты и их обсуждение. В современных условиях развитие системы специализированной фармацевтической помощи больным с социально-значимыми заболеваниями предполагает влияние различных факторов и предметных компонентов формирования СФП при социально-значимых заболеваниях, в частности онкологических и ВИЧ-инфекции. Необходимость повышения качества СФП при социально-значимых заболеваниях требует учета территориально-отраслевых особенностей регионов, их климато-географических факторов, многообразия ведомственных связей, перехода к новым формам оказания СФП, что явилось обоснованием применения метода системного анализа и моделирования к процессу управления деятельностью аптечных организаций по организации СФП.

Заключение. Представленная семантическая модель положена в основу разработки методологии исследования и концептуальной модели оказания СФП при социально-значимых заболеваниях на территориальном уровне. Методология включает определение цели, принципов, критериев, объектов, методов исследования, результатов, теоретической и практической значимости прикладных направлений исследований в зависимости от этапов оказания СФП при социально-значимых заболеваниях.

Ключевые слова: специализированная фармацевтическая помощь; системный подход; методология; логико-семантическая модель; больные с социально-значимыми заболеваниями

Petrov A.G., Khoroshilova O.V., Filimonov S.N., Semikhin V.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,

Scientific Research Institute of Complex Problems of Hygiene and occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF THE ORGANIZATION SPECIALIZED PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

The article presents a methodology for the study of the system of specialized pharmaceutical care (SPC) for patients with socially significant diseases based on a systematic approach. A logical and semantic model of the subject components of the formation of specialized pharmaceutical care for patients with socially significant diseases is constructed.

The aim of the study the influence of subject components on the formation of specialized pharmaceutical care for patients with socially significant diseases.

Materials and methods. The systematic approach involves identifying the composition of the system, its structure, functions, systemic factors and mechanisms, communication with the external environment, and its history. In this sense, the representative of the system in scientific research is the model of the subject components of specialized pharmaceutical care for patients with socially significant diseases. According to the definition, the model represents a mentally and materially realized system that reflects or reproduces the object of research, presents new information.

The results and their discussion. In modern conditions, the development of a system of specialized pharmaceutical care for patients with socially significant diseases involves the influence of various factors and subject components of the formation of SPC in socially significant diseases, in particular cancer and HIV infection. The need to improve the quality of SPC in socially significant diseases requires the need to take into account the territorial and sectoral characteristics of the regions, their climatic and geographical factors, the variety of departmental relations, the transition to new forms of SPC provision, which was the justification for the application of the method of system analysis and modeling to the management process of JSC SPC organization.

Conclusion. The presented semantic model is the basis for the development of a research methodology and a conceptual model for the provision of SPC in socially significant diseases at the territorial level. The methodology includes the definition of the purpose, principles, criteria, objects, research methods, results, theoretical and practical significance of applied research directions, depending on the stages of providing SPC in socially significant diseases.

Keywords: specialized pharmaceutical care; systematic approach; methodology; logical and semantic model; patients with socially significant diseases

Проведенный информационный поиск показал, что достаточно большое число научных работ ведущих ученых нашей страны направлено на исследование повышения качества, безопасности и доступности специализированной фармацевтической помощи (СФП) различным группам населения и категориям больных социально-значимыми заболеваниями (СЗЗ).

Целью исследования явилось изучение влияния предметных компонентов на формирование специализированной фармацевтической помощи больным с СЗЗ.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Более детальный критический литературный обзор был проведен на анализе результатов исследований, направленных на повышение доступности как самих лекарственных препаратов (ЛП) при оказании СФП, так и в целом лекарственного обеспечения. Современная региональная специализированная фармацевтическая помощь должна обеспечить законность и стабильность деятельности фармацевтической отрасли и гарантировать:

- доступность — равный доступ населения к основным ЛП при их умеренной стоимости;
- качество — качество, безопасность и эффективность всех ЛП;

- рациональное применение — обеспечение необходимых условия для того, чтобы врачи назначали, а пациенты принимали препараты, руководствуясь двумя основными правилами: соответствие клиническим показаниям и ценовая доступность [1].

Доступность основных ЛП может быть обеспечена только при условии рационального выбора ЛП, их умеренной стоимости, дополнительного финансирования (субсидирования) и отлаженной системы обеспечения ЛП [2, 3].

В исследованиях российских ученых по доступности лекарственного обеспечения можно выделить следующие основные направления: обеспечение физической доступности лекарственного обеспечения за счет рационального размещения фармацевтических организаций и повышения качества фармацевтического обслуживания [4, 5].

В результате критического литературного обзора выявлено, что в процессе проведенных научных

исследований в ряде регионов были разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации по совершенствованию лекарственного обеспечения отдельных групп населения, больных различными нозологиями, направленные на повышение экономической и физической доступности ЛП.

В соответствии с конституционными правами граждан РФ, в рамках Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2030 года, основной целью реализуемой в нашей стране государственной политики в области здравоохранения является формирование системы, обеспечивающей доступность, качество и эффективность оказания медицинской помощи особенно при СЗЗ [6].

В соответствии с современными тенденциями лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 года, к основным направлениям совершенствования системы лекарственного обеспечения в РФ относятся следующие:

- повышение рациональности и эффективности использования ЛП на основе мировых подходов к диагностике и лечению заболеваний;

- обеспечение равных гарантий граждан различных субъектов РФ в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 № 2497;

- разработка и внедрение в медицинскую и фармацевтическую практику информационных технологий и др. [4].

Основные направления лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года — это документ, определяющий приоритетные социально-экономические задачи в сфере лекарственного обеспечения на среднесрочную перспективу и разработаны на основании Конституции Российской Федерации; Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ (в редакции от 25.12.2023, действует с 01.04.2024).

В этой связи приоритеты государственной политики Российской Федерации в области лекарственного обеспечения включают:

- **Всеобщность.** Государственная лекарственная помощь должна обеспечивать гарантированный доступ к необходимым лекарственным средствам каждому российскому гражданину, вне зависимости

от его социального статуса и материального положения или места проживания.

- **Доступность.** Государственная лекарственная помощь направлена на расширение возможности применения системой российского здравоохранения доступных, современных и эффективных лекарственных средств для населения.

- **Эффективность.** Система лекарственного обеспечения должна соответствовать современным требованиям к лечению на основе принципов доказательной медицины и новейших стандартов лечения.

- **Качество и безопасность.** Государственное регулирование обращения лекарственных средств направлено на обеспечение системы здравоохранения только теми лекарственными средствами, которые соответствуют стандартам качества, эффективности и безопасности.

- **Сбалансированность.** Система лекарственного обеспечения базируется на реальных возможностях бюджета страны, частного сектора и граждан, при условии сохранения и расширения существующих государственных гарантий в области медицинской помощи.

- **Солидарное участие граждан и государства:** Возмещение затрат личных средств граждан по приобретению необходимых лекарственных препаратов может эффективно использовать механизмы софинансирования со стороны государства и граждан, в соответствии с их уровнем возможностей.

- **Обеспечение национальной безопасности.** Государственная лекарственная помощь должна обеспечивать стратегическую доступность необходимых лекарственных средств, в том числе за счет развития отечественных производств полного цикла, способных обеспечить увеличение доли лекарственных препаратов, разработанных и произведенных на территории России.

- **Комплексность.** Систематизированный учет всех элементов и этапов процесса лекарственного обеспечения в контексте реализуемой социально-экономической политики Российской Федерации.

- **Реагирование.** Управление эффективностью реализации лекарственного обеспечения на основе мониторинга параметров функционирования системы и потребностей населения РФ в лекарственных средствах.

На современном этапе в РФ сложилась сложная демографическая ситуация, обусловленная старением и высоким уровнем смертности населения, ростом распространенности хронических заболеваний, сохранением социально-экономического неравенства в доступе к услугам здравоохранения [4, 6].

Особенность предстоящего периода развития системы лекарственного обеспечения в РФ – появление новых внешних и внутренних вызовов, с которыми предстоит столкнуться системе здравоохранения:

- Рост продолжительности жизни населения приводит, как следствие, к старению популяции. Это меняет требования к организации системы здравоохранения и лекарственного обеспечения, выдвигает

новые повышенные запросы к ресурсному обеспечению систем социального страхования и социальной помощи.

- Нестабильность мировой экономики, колебания мировых финансовых рынков и цен на энергоносители. В этой связи очень остро встает вопрос рациональности использования имеющихся ограниченных общественных ресурсов.

- Значительное усиление роли человеческого фактора во всех областях развития экономики и общества. Отсюда возрастает роль социальных программ, обеспечивающих сохранение высокого качества человеческого потенциала, в первую очередь, эффективного лекарственного обеспечения работоспособного населения страны.

- Ускорение технологических изменений, происходящих в мире. Россия должна быть в авангарде этих изменений и активно развивать ключевые технологические направления, определяющие облик здравоохранения будущего.

Эти вызовы создают предпосылки для совершенствования государственной политики в области здравоохранения и, в первую очередь, системы лекарственного обеспечения, которое является неотъемлемой частью процесса лечения СЗЗ.

В области лекарственного обеспечения населения в амбулаторных условиях основные принципы включают: сохранение и оптимизацию существующих государственных гарантий в части лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан с учетом нозологических форм заболеваний; поэтапное расширение государственной поддержки всех групп населения с учетом рационального назначения лекарственных средств.

В области системы государственного регулирования обращения лекарственных средств основные мероприятия включают: сохранение и совершенствование государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств; создание специализированного нормативно-правового поля, регламентирующего процесс лекарственного обеспечения населения Российской Федерации; содействие стимулированию отечественных разработок и экономически оправданного производства лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Меры, направленные на реализацию основных направлений в области лекарственного обеспечения населения РФ, включают следующие:

- формирование системы рационального назначения и использования лекарственных препаратов;

- оптимизация системы обращения лекарственных средств, гарантирующая их безопасность, эффективность и качество;

- повышение информированности населения, медицинских и фармацевтических работников в вопросах лекарственного обеспечения;

- увеличение доступности жизненно необходимых инновационных лекарственных препаратов, имеющих высокую социально-экономическую эффективность [1].

В целом, создание эффективной системы лекарственного обеспечения приведет к росту удовлетворенности населения, улучшению демографических показателей, социальной стабильности в Российской Федерации.

Таким образом, основные направления по совершенствованию специализированной фармацевтической помощи населения при СЗЗ РФ предполагают формирование современной системы управления лекарственным обеспечением различных категорий граждан, при этом в основу данной системы должны быть положены принципы: рациональной фармакотерапии и доказательной медицины; внедрения современных клинических рекомендаций и протоколов лечения и др.

В рамках реализации Стратегии инновационного развития России в нашей стране реализуется план развития базовых элементов поддержки инноваций, главной целью которого является формирование социально-ориентированной инновационной экономики [1].

В качестве основных инструментов реализации СФП можно рассматривать: законодательство в сфере обращения лекарственных средств; принципы ценообразования на лекарственные средства; порядок закупок лекарственных средств для государственных нужд, финансируемых за счет бюджетов всех уровней; налоговую и таможенную политику; инвестиционную и инновационную политику; программы подготовки профессиональных кадров и пропаганду рационального использования лекар-

ственных средств; механизмы регулирования в области рекламы лекарственных средств.

Таким образом, оценивая предпосылки к реформированию фармацевтического сектора РФ, можно сделать вывод, что назрела необходимость совершенствования процесса организации специализированной фармацевтической помощи при СЗЗ, повышения ее эффективности и рациональности.

Известно, что системный подход предполагает выявление состава системы, ее структуры, функций, системных факторов и механизмов, коммуникацию с внешней средой, ее историю. В этом смысле представителем системы в научных исследованиях является модель. В соответствии с определением, модель представляет мысленно и материально реализованную систему, которая отражает или воспроизводит объект исследования, представляет новую информацию. Модель — это объект — заместитель объекта-оригинала, обеспечивающий изучение некоторых свойств оригинала. При этом процесс применения модели в целях познания и прогнозирования сложных систем носит название моделирования и применяется во многих исследованиях [7].

На основе теории систем для целостного представления лекарственного, информационного, методического обеспечения при оказании СФП предложена логико-смысловая (семантическая) модель предметных компонентов формирования СФП при СЗЗ (табл.).

Предложенная семантическая модель показывает наиболее значимые компоненты формирования

Таблица

Логико-смысловая (семантическая) модель предметных компонентов формирования специализированной фармацевтической помощи при социально-значимых заболеваниях

Table

Logical-semantic (semantic) model of subject components of the formation of specialized pharmaceutical care for socially significant diseases

№ п/п	Предметные компоненты формирования СФП при СЗЗ	Содержание
1	Факторы риска	- социально-экономические и социально-демографические условия - технологические - экономические - природно-географические условия
2	Уровень оказания СФП при СЗЗ	- федеральный - региональный - территориальный - учрежденческий
3	Концепция оказания СФП при СЗЗ	- охраны здоровья населения - развития здравоохранения - развития медицинской и СФП
4	Основные нормативно-правовые базы, направленные на борьбу с СЗЗ	- законы РФ, - постановления правительства РФ - региональное законодательство - клинические рекомендации МЗ РФ - санитарно-эпидемиологические правила - методические указания, рекомендации, письма
5	Направления прикладных исследований	- формирование рациональной организации СФП при СЗЗ - разработка резервов ЛС для оказания СФП при СЗЗ - обучение персонала аптек для оказания СФП при СЗЗ

СФП при СЗЗ. Стратегия концепции формирует критерии оценки здоровья населения, для достижения которых строятся системы и предлагаемые методы. Концепцией оказания СФП, которая отражает медико-социальные особенности региона, позволяет сформировать требования к организации оказания СФП при СЗЗ. Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки в РФ, которая позволяет строить оказание медицинской и СФП при СЗЗ на принципах доступности, повышения экономической устойчивости и эффективности деятельности учреждений здравоохранения и медицинской науки. Концепцией СФП, в рамках которой определяются и реализуются организационно-методическое, лекарственное и информационно-консультативное обеспечение фармакотерапии при СЗЗ. Факторы риска определяют варианты (сценарии) деятельности системы СФП при СЗЗ. К ним относятся:

- социально-демографические — заселенность территорий, половозрастная структура населения, количество медицинских и фармацевтических учреждений, медицинского и фармацевтического персонала, жителей, обслуживаемых одним лечебным учреждением и т.д.

- социально-экономические — определяют наличие современно оснащенных учреждений здравоохранения, фармацевтических учреждений, технологий оказания медицинской и лекарственной помощи.

При оказании СФП особую значимость приобретает подготовка медицинского и фармацевтиче-

ского персонала для работы в аптечных организациях, которая должна проводиться в рамках базового, последилового образования, а также при переподготовке (смене квалификации). Для эффективности функционирования фармацевтической системы оказания СФП определены прикладные направления исследований, включающие: формирование рациональной организации СФП при СЗЗ; обучение фармацевтического персонала для оказания СФП при СЗЗ; создание нормативно-методической базы по организации СФП при СЗЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная логико-смысловая (семантическая) модель предметных компонентов формирования СФП при СЗЗ положена в основу разработки методологии исследования и концептуальной модели фармацевтической системы оказания СФП при СЗЗ на территориальном уровне. Методология включает определение цели, принципов, критериев, объектов, методов исследования, результатов, теоретической и практической значимости прикладных направлений исследований СФП при СЗЗ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV, Semenikhin VA. Organizational and methodological foundations for improving specialized pharmaceutical care for patients with HIV infection: monograph. Kemerovo, 2023. 224 p. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В., Семенихин В.А. Организационно-методические основы совершенствования специализированной фармацевтической помощи больным ВИЧ-инфекцией: монография. Кемерово, 2023. 224 с.)
2. Alekseev IV. Improving pharmaceutical care for HIV/AIDS patients using the example of the Central Federal District regions: Abstr. dis. ... cand. pharm. sciences. Kursk, 2013. 23 p. Russian (Алексеев, И.В. Совершенствование фармацевтической помощи больным ВИЧ/СПИДом на примере областей Центрального федерального округа: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Курск, 2013. 23 с.)
3. Geller LN. Theoretical and organizational and economic foundations of strategic management of the pharmaceutical care system at the level of the subject of the Russian Federation: Abstr. dis. ... doctor pharm. sciences. M., 2007. 47 p. Russian (Геллер Л.Н. Теоретические и организационно-экономические основы стратегического управления системой фармацевтической помощи на уровне субъекта РФ: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. М., 2007. 47с.)
4. Bakhraeva AV. Scientific and methodological foundations for the development of a conceptual model for the long-term development of the drug supply system at the regional level (on the example of the Moscow region): Abstr. dis. ... cand. pharm. sciences. M., 2020. 24 p. Russian (Бахраева А.В. Научно-методические основы разработки концептуальной модели перспективного развития системы лекарственного обеспечения на региональном уровне (на примере Московской области): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 2020. 24 с.)
5. Glembotskaya GT, Maskayeva AR. The concept of pharmaceutical care: realities and prospects. *A new pharmacy*. 2011; 5: 11-14. Russian (Глембоцкая Г.Т., Маскаева А.Р. Концепция фармацевтической помощи: реалии и перспективы //Новая аптека. 2011. № 5. С. 11-14.)
6. Petrov AG, Glembotskaya GT, Khoroshilova OV. Modern methodological approach to assessing the individual quality of life of HIV-infected patients. *Pharmacy*. 2024; 73(1): 44-51. Russian (Петров А.Г., Глембоцкая Г.Т., Хорошилова О.В. Современный методический подход к оценке индивидуального качества жизни ВИЧ-инфицированных больных // Фармация. 2024. Т. 73, № 1. С. 44-51.) doi: 10.2296/25419218-2024-01-06
7. Sovetov, BYa, Yakovlev SA. Modeling of systems. M.: Higher School, 2001. 283 p. Russian (Советов Б.Я., Яковлев С.А. Моделирование систем. М.: Высшая школа, 2001. 283 с.)

Сведения об авторе:

ПЕТРОВ Андрей Георгиевич, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mefc@mail.ru

ХОРОШИЛОВА Ольга Владимировна, канд. фарм. наук, ассистент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

СЕМЕНИХИН Виктор Андреевич, доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: viansem@yandex.ru

Information about author:

PETROV Andrey Georgievich, doctor of pharmaceutical sciences, docent, professor of the department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mefc@mail.ru

KHOROSHILOVA Olga Vladimirovna, candidate of pharmaceutical sciences, assistant, department of pharmacy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

E-mail: fsn42@mail.ru

SEMENIKHIN Victor Andreevich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty therapy, occupational diseases and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: viansem@yandex.ru

Корреспонденцию адресовать: ХОРОШИЛОВА Ольга Владимировна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: olgakhorosh77@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.01.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-83-87 EDN: KQERJF

Информация для цитирования:

Бахтеева А.В., Зуева С.А., Елгина С.И., Семенов В.А., Рохленко О.В., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ЭКСТРАПИРАМИДАЛЬНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 83-87.

Бахтеева А.В., Зуева С.А., Елгина С.И., Семенов В.А., Рохленко О.В., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ЭКСТРАПИРАМИДАЛЬНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

Кемеровская область – эндемичный район по заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ). Уровень заболеваемости населения Кузбасса КВЭ в 2023 г. в 3,1 раза превысил показатель заболеваемости по Российской Федерации.

В 2023 г. заболеваемость выросла на 7,6% (общее количество больных составило 98). Удельный вес энцефалитических форм КВЭ составил 18,4% (2022 г. – 15,2%), менингеальных – 23,5% (2022 г. – 14,1%), лихорадочных – 58,1% (2022 г. – 70,7%). Зарегистрированы 4 случая с летальным исходом.

Данная статья посвящена редкому случаю клещевого вирусного энцефалита с развитием акинетико-ригидного синдрома в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит; МРТ

Bakhteeva A.V., Zueva S.A., Elgina S.I., Semenov V.A., Rokhlenko O.V., Rudaeva E.V., Moses K.B.Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

A CLINICAL CASE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS WITH EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS

Kemerovo region is an endemic area for the incidence of tick-borne viral encephalitis (CVE). The morbidity rate of the population of Kuzbass in 2023 was 3.1 times higher than the incidence rate in the Russian Federation.

In 2023, the incidence increased by 7.6% (the total number of patients was 98). The proportion of encephalitic forms of CVE was 18.4% (2022 – 15.2%), meningeal – 23.5% (2022 – 14.1%), febrile – 58.1% (2022 – 70.7%). 4 fatal cases have been registered. This article is devoted to a rare case of tick-borne viral encephalitis with the development of akinetic-rigid syndrome in the acute period of the disease.

Key words: tick-borne viral encephalitis; MRI

Кемеровская область – эндемичный район по заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ). Уровень заболеваемости населения Кузбасса КВЭ в 2023 г. в 3,1 раза превысил показатель заболеваемости по Российской Федерации.

В 2023 г. заболеваемость выросла на 7,6% (общее количество больных составило 98). Удельный вес энцефалитических форм КВЭ составил 18,4% (2022 г. – 15,2%), менингеальных – 23,5% (2022 г. – 14,1%), лихорадочных – 58,1% (2022 г. – 70,7%). Зарегистрированы 4 случая с летальным исходом [1, 2].

Типичным клиническим проявлением КВЭ является развитие менингоэнцефалита с типичными пирамидными и мозжечковыми симптомами. Реже в патологический процесс вовлекается экстрапирамидная система, что приводит к развитию гиперкинезов [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амбулаторные карты лечебно-профилактических учреждений Кемеровской области и история болезни пациента Н., находившегося на лечении в неврологическом отделении ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева.

Применялся высокопольный аппарат МРТ GE Brivo MR355, напряженность поля 1,5 Т; иммуноферментный микропланшетный анализатор Infinite F50 «TECAN» с применением набора реагентов ЛаймБест (диагностика клещевого боррелиоза, IgM, IgG) и ВектоВКЭ (диагностика ВКЭ IgM, IgG); видео-ЭЭГ-мониторинг – энцефалограф «Нейрон-Спектр 5», синхронизированный с видеокамерой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент Н., 38 лет, военнослужащий, в июне 2024 г. находился в лесной местности, где снимал с себя ползавших клещей. Против КВЭ не вакцинирован.

Через 10 дней после посещения лесной зоны пациент отметил появление двоения, повышение температуры тела до 38,0°C, нарастание общей слабости и интенсивной диффузной головной боли. Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение больницы г. Кемерово.

Неврологический статус при поступлении: В сознании, продуктивному контакту доступен, астенизирован. Глазные щели, зрачки равномерные, фотореакции живые; ограничено отведение глазных яблок. Диплопия при взгляде прямо, в стороны. Парезов конечностей нет, тонус мышц конечностей не изменен. Сухожильные рефлексы оживлены, справа выше, стопный симптом Бабинского с 2-х сторон. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией, грубее в нижних конечностях. Ригидность затылочность мышц – 3 см, синдром Кернига 150 градусов с 2-х сторон. Тазовые нарушения отсутствуют.

Исследование ЦСЖ (20-й день заболевания): цитоз 22×10^6 /л (лимфоциты 66%, нейтрофилы 44%), белок 0,4 г/л, антитела к вирусу клещевого энцефалита (ИФА) – IgM 1/400, КП 3,5; IgG 1/2700; кровь на определение антител (ИФА) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы – отрицательно.

Проводилась дезинтоксикационная терапия, антибиотикотерапия (цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно). С 16.07.24 г. отмечено снижение температуры тела до субфебрильных значений.

С 25-го дня отмечено постепенное нарастание поведенческих нарушений – пациент стал негативен к окружающим, перестал вступать в контакт с медицинским персоналом; лежал на боку лицом к стене, на просьбу повернуться отвечал «сейчас» и продолжал лежать в той же позе; на вопросы или не отвечал, или отвечал односложно, шепотом, «сквозь зубы». Отказывался от приема пищи.

На основании полученных иммунологических данных установлен клинический диагноз: «Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Синдром глазодвигательных нарушений, пирамидно-мозжечковая недостаточность, апатико-абулический синдром».

Начата терапия иммуноглобулином человека с титром антител к ВКЭ 1 : 80 по 3 мл 3 раза в день внутримышечно в течение 3-х дней, продолжена антибиотикотерапия – Цефтриаксон 2 г 2 раза в день внутривенно, начат курс преднизолона per os в дозе 60 мг.

Исследование ЦСЖ (27-й день заболевания): отмечено нарастание уровня белка до 1,4 г/л, цитоза 22×10^6 /л (лимфоциты 64%, нейтрофилы 46%), иммуноглобулины к ВКЭ: IgM положительно, КП 15, IgG отрицательно; крови: IgM положительно, КП 15,25; IgG 10401,8 Ед/мл.

Общий анализ крови (27-й день заболевания): лейкоцитоз до 12 тыс. (нейтрофилы 90,5%, лимфоциты 6,4%, тромбоциты 115).

ЭКГ в динамике от момента поступления: развитие брадикардии до 50 ударов в минуту, появление обменных нарушений в миокарде (проводилось исследование тропонина I в динамике – отрицательно). В то же время, брадикардия до 45-50 ударов в минуту наблюдалась во время всего периода наблюдения в стационаре.

К 28-му дню купирована лихорадка, в то же время отмечено нарастание поведенческих нарушений – пациент постоянно находился в положении лежа на спине, с закрытыми глазами, продолжал отказываться от приема пищи, в течение 2-х суток отсутствовал сон.

На 30-й день нормализовались глазодвигательные функции, отмечено развитие амимии, монотонности голоса, появление тремора языка, миоклоний в нижней порции мимической мускулатуры справа, значительное повышение тонуса в конечностях по пластическому типу, больше справа, периодически наблюдался мелкоамплитудный тремор покоя в правой кисти. Развилась походка по типу микробазии, ахейрокинез. Сохранялись менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц 2 см, симптом Кернига 150 градусов.

Исследование ЦСЖ (33-й день заболевания): белок 0,43 г/л, цитоз 58×10^6 /л, (лимфоциты 69%, нейтрофилы 31%); специфические IgM к ВКЭ положительно, КП 16,9; IgG 472 Ед/мл; IgM, IgG к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов – отрицательно. В крови: специфические IgM к ВКЭ положительно, КП 16,0; IgG 2368,5 Ед/мл.

Продолжена антибиотикотерапии – цефепим 2 г 2 раза в день. Начата терапия антиконвульсантами для профилактики синдрома Кожевниковской эпилепсии – вальпроовая кислота 600 мг 2 раза в день.

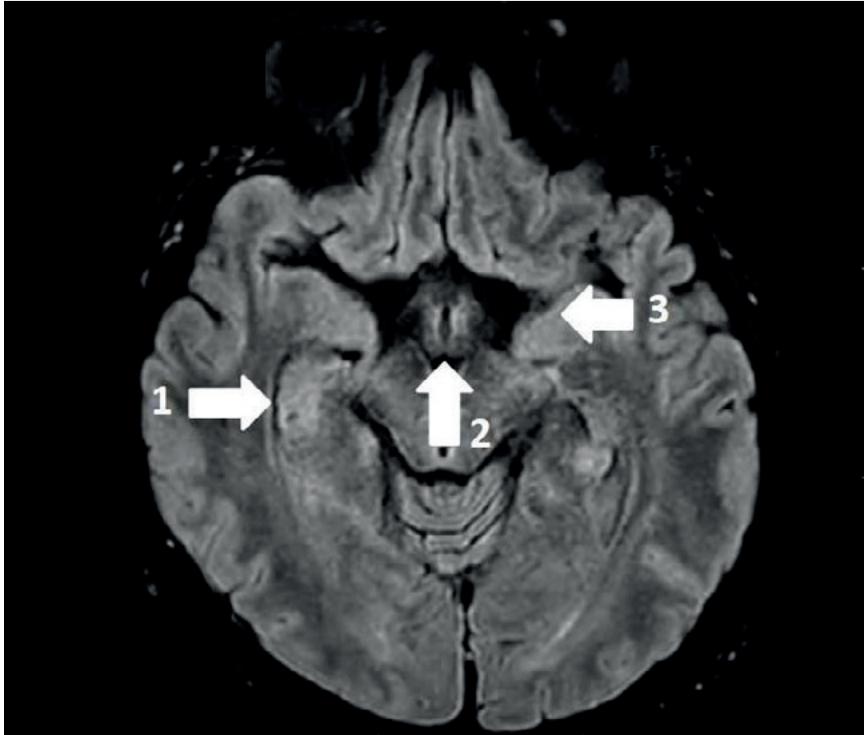
МРТ головного мозга (32-й день заболевания.): Определяется слабовыраженное повышение МР-сигнала в последовательности Flair и DWI с обеих сторон от внутренней капсулы (верхняя таламическая лучистость), сосцевидного и миндалевидного тела, гиппокампа, покрышки (рис.).

На 38-й день заболевания нормализовался ночной сон, появился аппетит, пациент начал вступать в контакт с медицинским персоналом, стал улыбчивым, позитивно настроенным на лечение, активным в пределах палаты, однако быстро истощался при выполнении повседневных действий.

В неврологическом статусе: полный регресс глазодвигательных нарушений, сохранялись непостоянные миоклонии в нижней порции мимической мускулатуры справа. Мышечный тонус, ранее значительно повышенный по пластическому типу во всех конечностях, определялся как слегка повышенный при контрлатеральной активации, больше в нижних конечностях. При выполнении координаторных проб сохранялся интенционный тремор, выраженнее в верхней левой конечности. Походка нормализовалась.

Рисунок
МР-картина подкорковых изменений при острой форме ВКЭ. (режим DWI, стрелками указано повышение сигнала от: 1 – гиппокампа, 2 – сосцевидных тел, 3 – миндалин)

Figure
MR is a picture of subcortical changes in the acute form of VCE. (DWI mode, the arrows indicate an increase in the signal from: 1 – hippocampus, 2 – mastoid bodies, 3 – amygdala)



Исследование ЦСЖ (40-й день заболевания): белок 0,87 г/л, цитоз 22×10^6 /л (лимфоциты 92%, нейтрофилы 8%).

Видео-ЭЭГ-мониторинг 4-часовой (44-й день): отмечено замедление и снижение амплитуды основного ритма, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Пациент выписан на 46-й день заболевания с диагнозом: «Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжелое течение. Кортико-подкорково-мозжечковый синдром: акинетико-ригидный синдром, синдром глазодвигательных нарушений, апатико-абулический синдром». Рекомендовано: амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза в день внутрь 7 дней, противосудорожная терапия – вальпроевая кислота (хроно) 600 мг 2 раза в день длительно, преднизолон 60 мг per os ежедневно со снижением дозы на 5 мг (1 табл.) каждые 10 дней до полной отмены.

Осмотр пациента через 3,5 месяца от начала заболевания на этапе амбулаторного наблюдения: Сохраняются жалобы на выраженную астению, сонливость, забывчивость. Судорожных приступов за прошедшее время не отмечено. На момент осмотра продолжается терапия – преднизолон 30 мг внутрь, вальпроевая кислота (хроно) 600 мг 2 раза в день.

В неврологическом статусе сохраняется постуральный мелкоамплитудный тремор кистей, уси-

вающийся при выполнении координаторных проб. Походка нарушена при выполнении тандемной ходьбы – отклоняется во всех направлениях. Глазодвигательных нарушений нет, миокимий мускулатуры лица нет. Мышечная сила сохранена, мышечный тонус не изменен. Проведено тестирование по шкале MoCA, результат – 26 б. из 30 б. (зрительно-конструктивные навыки – 1/2, внимание – 4/5, память – 3/5).

МРТ головного мозга с контрастным усилением, 1,5Т: Единичные очаги глиоза в белом веществе больших полушарий.

Рекомендовано продолжить терапию, контроль ВЭЭГ, повторный осмотр через 2 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлен случай очаговой формы вирусного клещевого энцефалита с манифестацией симптоматики в виде глазодвигательных и корково-подкорковых расстройств, клинически схожей с проявлениями эпидемического летаргического энцефалита Экономо.

Менингоэнцефалитическую форму ВКЭ условно делят на два подтипа (с учетом превалирующих симптомов) – диффузный и очаговый. При диффузной форме на первый план выходят общемозговая

симптоматика, интоксикационный, судорожный синдромы, развиваются различные расстройства сознания, психические нарушения. При очаговой форме превалирует двигательный дефицит [4].

В остром периоде очаговой формы ВКЭ преобладают двигательные нарушения в виде центральных парезов и параличей конечностей, бульбарного синдрома — около 62,5% случаев. Поражение экстрапиримидной системы встречается реже — 22,2%, чаще в виде гиперкинетического синдрома. Акинетико-ригидный синдром является крайне редким проявлением острой формы ВКЭ [5, 6].

Постэнцефалитический синдром паркинсонизма наблюдается при некоторых вирусных нейроинфекциях. Ярким примером является паркинсонизм, развившийся в исходе летаргического эпидемического энцефалита Экономо в 1915-1926 гг. В случае ВКЭ, постэнцефалитический паркинсонизм развивается как в острой стадии или стадии стабилизации, так и при хроническом течении заболевания [7].

Выраженные поведенческие нарушения и нарушения сна являются достаточно характерными для острого периода ВКЭ, что, вероятно, обусловлено вовлечением в процесс таламуса [8, 9].

Психоорганический синдром в остром периоде ВКЭ представлен различными по выраженности психотическими расстройствами. По описанию ряда авторов (Овечкин В.Р., 1948; Скобло М.С., 1948, Шаповал А.Н., 1956; Федорова В.А., 1968), часто отмечается следующее поведение больных: «Уже в стадии предвестников заболевания появляется утрата интереса к труду, окружающему...»; «Больные лежат обычно отвернувшись от источника света, покрывают голову одеялом, на вопросы отвечают «да, нет» и сразу же погружаются в забытие...»; «Они нередко отказываются от пищи, начиная испытывать к ней отвращение...», «Наблюдается и повышенная раздражительность — обычный звук речи вызывает протест со стороны больного («зачем вы кричите»)» [10].

Гораздо реже встречаются явления возбуждения, чаще развиваясь в период от начала лихорадки до высоты заболевания. У некоторых больных это были кратковременные эпизоды (чаще бред в ночное время суток), у меньшего количества пациентов

описаны зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные и вкусовые галлюцинации [7].

Снижение когнитивных функций у пациента с ВКЭ является типичным проявлением очаговой формы. По данным литературы, часто отмечаются уменьшение объема оперативной памяти, быстрая истощаемость внимания. Описаны случаи сохранения когнитивного дефицита в стадии реконвалесценции, ставшего причиной стойкой утраты трудоспособности [8, 9].

Также при КЭ описано большое разнообразие нарушений сна, которые в настоящее время не имеют четкой систематизации. В то же время, отмечается значительное влияние этих симптомов на качество жизни, дальнейшую повседневную активность, темпы восстановления концентрации внимания и памяти [11].

Исследование МРТ головного мозга пациентов в остром периоде ВКЭ проводится нечасто в связи с тяжестью их состояния. Поражение головного мозга по данным МРТ обычно не коррелирует с течением заболевания. Отмечаются очаговые изменения в виде 1-5 фокусов, гиперинтенсивных в T2- и гипointенсивных в T1-взвешенных изображениях, локализующихся в большинстве случаев в области таламуса и мозжечка, реже — в базальных ганглиях и субкортикальной зоне [12]. Однако, в случаях развития постэнцефалитического паркинсонизма, отдельные авторы сообщают о находках в виде повышения сигнала от черной субстанции [10, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен крайне редкий случай очаговой формы клещевого вирусного энцефалита с проявлениями в виде акинетико-ригидного синдрома и глазо-двигательных нарушений в остром периоде заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Kemerovskoj oblasti – Kuzbasse v 2023 godu». Kemerovo, 2024. 302 s. Russian (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Кемеровской области – Кузбассе в 2023 году». Кемерово, 2024. 302 с.)
2. Semenov VA. Prirodno-ochagovye infekcii, peredajushiesja kleshhami v Zapadnoj Sibiri. Kemerovo: ООО Kompanija JuNITI; 2010. 265 p. Russian (Семенов В.А. Природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами в Западной Сибири. Кемерово: ООО Компания ЮНИТИ, 2010. 265 с.)
3. Kleshhevoj virusnyj jencefalit u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii: utverzhdeny resheniem Plenuma pravlenija Nacional'nogo nauchnogo obshhestva infekcionistov 30 oktjabrja 2014 goda. M., 2014. Russian (Клещевой вирусный энцефалит у взрослых: клинические рекомендации: утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. М., 2014.)
4. Javorskaja VA, Bondarev OB, Ibragimova EL. Ishemicheskie talamicheskie infarkty. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2009; 1: 12-15. Russian (Яворская В.А., Бондарев О.Б., Ибрагимова Е.Л. Ишемические таламические инфаркты // Международный медицинский журнал. 2009. № 1. С. 12-15.)

5. Fursova LA, Naumenko DV. Thalamic infarcts in the system of artery of percheron: clinical picture and diagnosis. *International Neurological Journal*. 2013; 1 (55): 25-33. Russian (Фурсова Л.А., Науменко Д.В. Таламические инфаркты в бассейне артерии percheron: клиника и диагностика //Международный неврологический журнал. 2013. № 1(55). С. 25-33.)
6. Sharoval AN. *Kleshhevoj jencefalit (jencefalomielit)*. Leningrad: Medgiz; 1961. 310 p. Russian (Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит (энцефаломиелит). Ленинград: Медгиз, 1961. 310 с.)
7. Zakharycheva TA, Semenov VA, Bondarenko TE, Etenko DA, Mzhelskaya TV, Dragomeretskaya AG, et al. Modern tic-borne encephalitis and other tic-borne infections in Khabarovsk Region and Kemerovsk Region (Kuzbass). *Far East Medical Journal*. 2022; 3: 6-12. Russian (Захарычева Т.А., Семенов В.А., Бондаренко Т.Е., Этенко Д.А., Мжельская Т.В., Драгомерецкая А.Г., и др. Современный клещевой энцефалит и другие клещевые инфекционные заболевания в Хабаровском крае и в Кемеровской области (Кузбассе) //Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3. С. 6-12.) doi: 10.35177/1994-5191-2022-3-1
8. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 430-441. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.430
9. Chiffi G, Grandgirard D, Sendi P, Dietmann A, Bassetti CLA, Leib SL. Sleep-Wake and Circadian Disorders after Tick-Borne Encephalitis. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 304. doi: 10.3390/microorganisms10020304
10. Nuzhnyi EP, Fedotova EYu, Moskalenko AN, Illarioshkin SN. Difficulties in differential diagnosis of chronic tick-borne encephalitis and progressive supranuclear palsy. *Russian neurological journal*. 2022; 27(1): 88-93. Russian (Нужный Е.П., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н., Иллариошкин С.Н. Трудности дифференциальной диагностики хронического клещевого энцефалита и прогрессирующего надъядерного паралича //Российский неврологический журнал. 2022. Т. 27, № 1. С. 88-93.) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-88-93
11. Volkova LI, Kovtun OP, Tereschuk MA. Clinical characteristics of chronical tickborne encephalitis and kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the middle urals. *Russian journal of child neurology*. 2011; 6(2): 3-10. Russian (Волкова Л.И., Ковтун О.П., Терещук М.А. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на среднем Урале //Русский журнал детской неврологии. 2011. Т. 6, № 2. С. 3-10.)
12. Kim R, Shin CW, Kim HJ, Jeon BS. Postencephalitic parkinsonism responsive to a dopamine agonist: A case report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(6): 667-668. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.03.018
13. Pichler A, Sellner J, Harutyunyan G, Sonnleitner A, Klobassa DS, Archelos-Garcia JJ, et al. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci*. 2017; 375: 266-269. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.003

Сведения об авторе:

БАХТЕЕВА Александра Викторовна, врач-невролог, отделение неврологии, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: shura.semenenko.96@mail.ru

ЗУЕВА Светлана Алексеевна, зав. отделением неврологии, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: svezu2573@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

СЕМЕНОВ Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

РОХЛЕНКО Ольга Валерьевна, врач-невролог, отделение неврологии, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: miriam.2001@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

Information about author:

BAHTEEVA Alexandra Viktorovna, neurologist, department of neurology, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: shura.semenenko.96@mail.ru

ZUEVA Svetlana Alekseevna, head of the department of neurology, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: svezu2573@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: elginas.i@mail.ru

SEME NOV Vladimir Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor of the department of neurology, neurosurgery, medical genetics and medical rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

ROKHLENKO Olga Valerievna, neurologist, department of neurology, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: miriam.2001@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: rudaeva@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru