

ОГЛАВЛЕНИЕ

Петров С. Ю., Солодовников В. И., Милаш С. В., Маркелова О. И., Епхиева А. Д., Павлов К. В., Каракотова Н. В. Комбинированный программный метод анализа васкуляризации фильтрационных подушек по томографическим изображениям с использованием методов машинного зрения	1
Фролов М. Ю., Рогов В. А., Саласюк А. С. Клинико-экономическая оценка применения камрелизумаба в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого в Российской Федерации	17
Самойлов Д. С., Сухотерин Д. М., Сухотерина Е. Г., Пашаев Э. Д. Влияние социальной изоляции и одиночества на здоровье пожилых людей	42
Дук Н. А., Лукьяненко Н. В., Щучинова Л. Ю. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: от проблем регистрации заболеваемости до современной оценки ситуации (обзор литературы)	57
Семёнов С. А., Хасанова Г. Р. Влияние факторов риска, связанных с оказанием медицинской помощи, на резистентность <i>Streptococcus pneumoniae</i> к пенициллину (мета-анализ)	72
Жигалова Е. В., Федорова А. И. Актуальные вопросы лечения и профилактики психозомоциональных нарушений и сексуальных дисфункций у женщин с болевым синдромом при генитальном эндометриозе	90
Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Хасанова Г. Н., Марданова С. И., Фаткуллина Г. Р. Аварийные ситуации у медицинских работников Республики Татарстан	106
Петров С. Ю., Охочимская Т. Д., Косамян С. М., Маркелова О. И. Влияние хирургического лечения глаукомы на состояние ретинального кровотока по данным лазерной спекл-флоуграфии	121
Тимербулатов И. Ф., Евдокимова Т. Е., Красков Г. В., Сурбас Н. Б., Мартынова В. О., Мялковская О. В., Надеждин А. В. Парадокс гиперсоциальности и социальной дезадаптации в клиническом случае пациента с синдромом Вильямса	130
Поняхина Д. М., Бояршинов В. Д., Гуляев Д. К., Бурлуцкая А. А., Белоногова В. Д. Изучение сахароснижающей активности водного экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями у молодых и старых животных	139

№4
2025

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 4, 2025

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPH FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*

Михайлов С. *MBCbV; MPH; MSc (Великобритания)*

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетендова Е. Ю. *к.м.н.*

Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. *академик РАН, д.м.н.*

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспаровичи А. Т. *к.философ.н.*

Карлова Е.В. *д.м.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2025

Комбинированный программный метод анализа васкуляризации фильтрационных подушек по томографическим изображениям с использованием методов машинного зрения

Петров С. Ю.

д.м.н., начальник отдела глаукомы¹

Солодовников В. И.

к.т.н., директор²

Милаш С. В.

к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Маркелова О. И.

младший научный сотрудник отдела глаукомы¹

Епхиева А. Д.

аспирант¹

Павлов К. В.

аспирант¹

Каракотова Н. В.

студент 4 курса факультета «Информатика и системы управления»³

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19.

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр информационных технологий в проектировании Российской академии наук, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7А.

3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана», Москва, 2-я Бауманская улица, 5, стр. 4

Автор для корреспонденции: Маркелова Оксана Игоревна; **e-mail:** levinaoi@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Состояние фильтрационной подушки является значимым прогностическим фактором исхода антиглаукомных операций, однако, существующие методы его оценки субъективны. Целью исследования стала разработка автоматизированного метода для объективного анализа изображений фильтрационной подушки. В исследовании использован массив данных 100 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, перенесших трабекулоэктомию, включающий биомикроскопические фотографии и ОКТ-ангиографические томограммы, выполненные в сроки до операции, спустя 1, 2 и 6 недель после. Расчет плотности и извитости сосудистой (по томографическим изображениям), а также показателя гиперемии (по цветным фотографиям) проводили программно по соответствующим формулам. На основе рассчитанных показателей в полученных парах «снимок ОКТ-А – фото ФП» для автоматизации дальнейшего расчета гиперемии по томографической картине с помощью инструмента искусственного интеллекта проводили обучение сверточной нейронной

сети с архитектурой U-Net. В результате создано специализированное программное обеспечение, позволяющее количественно оценивать ключевые параметры состояния фильтрационной подушки. Разработанный метод показал высокую точность модели U-Net при обучении (88,24%) и последующем дообучении (85,31%). Таким образом, предложенное решение предоставляет инструмент для объективного мониторинга послеоперационного периода, что может способствовать оптимизации тактики ведения пациентов и улучшению прогноза хирургического лечения глаукомы.

Ключевые слова: фильтрационная подушка, глаукома, машинное зрение, сегментация изображения, ОКТ-ангиография, сверточная нейросеть, трабекулоэктомия

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-1-16

Для цитирования: Петров С. Ю., Солодовников В. И., Милаш С. В., Маркелова О. И., Епхиева А. Д., Павлов К. В., Каракотова Н. В. Комбинированный программный метод анализа васкуляризации фильтрационных подушек по томографическим изображениям с использованием методов машинного зрения. *Медицина* 2025; 13(4): 1-16

Введение

Глаукома является наиболее распространенной причиной необратимой слепоты во всем мире [1-3]. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5% [3]. Прогнозируемое увеличение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в мире оценивается с 76,0 млн по данным на 2020 год до 111,8 млн к 2040 год [4]. Внутриглазное давление (ВГД) по-прежнему остается единственным доказанным фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Согласно Клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», рекомендуется снижение уровня ВГД всем пациентам с ПОУГ с целью предотвращения прогрессирования ГОН [5]. Местная гипотензивная терапия остается предпочтительным стартовым лечением из-за ее эффективности благоприятного профиля риска, однако, при наличии повышенного уровня ВГД, которое не может быть нормализовано каким-либо другим методом лечения следует переходить к хирургии [5]. Современное хирургическое лечение включает операции фистулизирующего, непроникающего и дренажного типа. В то же время проведение гипотензивного вмешательства не гарантирует достижения стойкого гипотензивного эффекта, что обусловлено образованием соединительной ткани в зоне антиглаукомной операции и, как следствие, избыточным рубцеванием путей оттока внутриглазной жидкости.

Гипотензивный эффект фистулизирующего антиглаукомного вмешательства во многом определяется состоянием фильтрационной подушки (ФП) [6]. Характерные изменения в биомикроскопической картине ФП зачастую влияют на тактику дальнейшего ведения пациента: усиление местной противовоспалительной терапии, проведение нидлинга с цитостатическими препаратами, хирургическая ревизия зоны оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) [7, 8]. Определение различных групп признаков со временем привело к формированию специализированных классификационных систем ФП, градация по

которым коррелирует с прогнозом успешности операций [9-12]. Для оценки биомикроскопических признаков чаще всего применяют Вюрцбургскую классификацию (WBCS, Würzburg Bleb Classification Score), оценочную шкалу Института Индианы (IBAGS, Indiana Bleb Appearance Grading Scale), а также Мурфилдскую шкалу (MBGS, Moorfield Bleb Grading System). Данные классификации включают оценку площади, высоты, степени васкуляризации ФП, а также более детальные характеристики конъюнктивальных сосудов (штопоробразная извитость, расширение, наличие микрокист и кровоизлияний). Однако использование только субъективных параметров ограничивает их практическое применение [13].

Ангиогенез традиционно сопровождает образование рубцов, и считается, что сосуды в зоне операции играют решающую роль в заживлении хирургических разрезов [14, 15]. Исследования показали, что местная реакция сосудов на травму является ключевым фактором в фибробластогенезе [16]. Большинство классификаций ФП, включая IBAGS и MBGS представляют системы градации конъюнктивальных сосудов, основанные на весьма субъективном сравнении стандартных фотографий.

Наш коллектив ведет научно-исследовательскую работу по оценке параметров фильтрационных подушек с 2008 года. Совместно с сотрудниками Центра естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН был предложен способ определения локального тканевого насыщения гемоглобина кислородом бульбарной конъюнктивы, основанный на спектроскопии обратного диффузного отражения света от конъюнктивальных сосудов [17, 18]. В 2010 году была разработана программа для ЭВМ «Гиперемия-3» (свидетельство о гос. регистрации 010610642 от 18.01.2010.) которая, после загрузки цифровой фотографии фильтрационной подушки, определяет среднюю степень гиперемии, вычисляя его по проценту яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов.

В последнее время появились исследования сосудов фильтрационных подушек с помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А), которая позволяет визуализировать сосудистую сеть не только в поверхностных тканях, но и в более глубоких слоях [19-26]. ОКТ-А позволяет быстро, воспроизводимо и неинвазивно визуализировать сосуды различного диаметра. Кроме того, ОКТ-А может обнаружить кровоток, невидимый с помощью щелевой лампы, обладая глубиной исследования в 2,0 мм. ОКТ-А также является бесконтактным методом, в отличие от ультразвуковой биомикроскопии, не вступает в прямой контакт с ФП. Таким образом, метод ОКТ-А может обеспечить количественную оценку кровотока ФП на основе получаемых томографических изображений.

Томографическое изображение – это результат визуализации оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А), которая использует контрастирование движения эритроцитов для получения информации о кровотоке во внутренних слоях глаза [27]. Таким образом, на чёрно-белом изображении, полученном с использованием ОКТ-А, сосуды

отображаются как белые области, поскольку они содержат движущиеся эритроциты, которые изменяют отражение света.

Значимыми параметрами васкуляризации ФП являются:

1. Собственно сама конъюнктивальная васкуляризация – степень конъюнктивальной гиперемии, развивающейся в послеоперационном периоде в области формирующейся фильтрационной подушки. Васкуляризация является следствием расширения преимущественно венозных конъюнктивальных сосудов, как одного из проявлений местной аутоиммунной воспалительной реакции. Считается прогностически неблагоприятным признаком в оценке отдаленной гипотензивной эффективности вмешательства.
2. Штопорообразные сосуды – конъюнктивальные сосуды, преимущественно венозные, с характерной извитостью в виде штопора. Образуются вследствие застойных тканевых процессов в послеоперационном периоде, и также считаются прогностически неблагоприятным признаком.

Как было описано выше, метод ОКТ-А позволил не только перевести исследование на новый цифровой уровень, но и проводить исследование не визуализируемых при биомикроскопии более глубоких сосудов. При этом степень васкуляризации оценивается суммарно как для поверхностных, так и для глубоких сплетений, значимо объективизируя результат, а показатель гиперемии оценивается отдельно, поскольку он продолжает характеризовать состояние визуализируемых сосудов.

И, если оценить васкуляризацию и степень извитости в настоящее время можно по томографическим изображениям, то для оценки гиперемии все еще необходимо проведение цветной цифровой фотографии.

В данной работе мы автоматизировали процесс анализа перечисленных выше параметров с помощью программных алгоритмов и инструментов искусственного интеллекта (машинного зрения).

Методы машинного зрения – это совокупность вычислительных техник и алгоритмов, направленных на автоматический анализ, интерпретацию и обработку визуальной информации, получаемой с помощью различных сенсоров, таких как камеры, сканеры и другие устройства [28]. Методы машинного зрения позволяют обнаруживать и классифицировать объекты, анализировать их внутренние характеристики через извлечение значимых признаков.

Цель исследования

Целью исследования стала разработка комбинированного программного метода определения степени васкуляризации и извитости сосудистой сети фильтрационных подушек, а также гиперемии по томографическим изображениям с использованием методов машинного зрения.

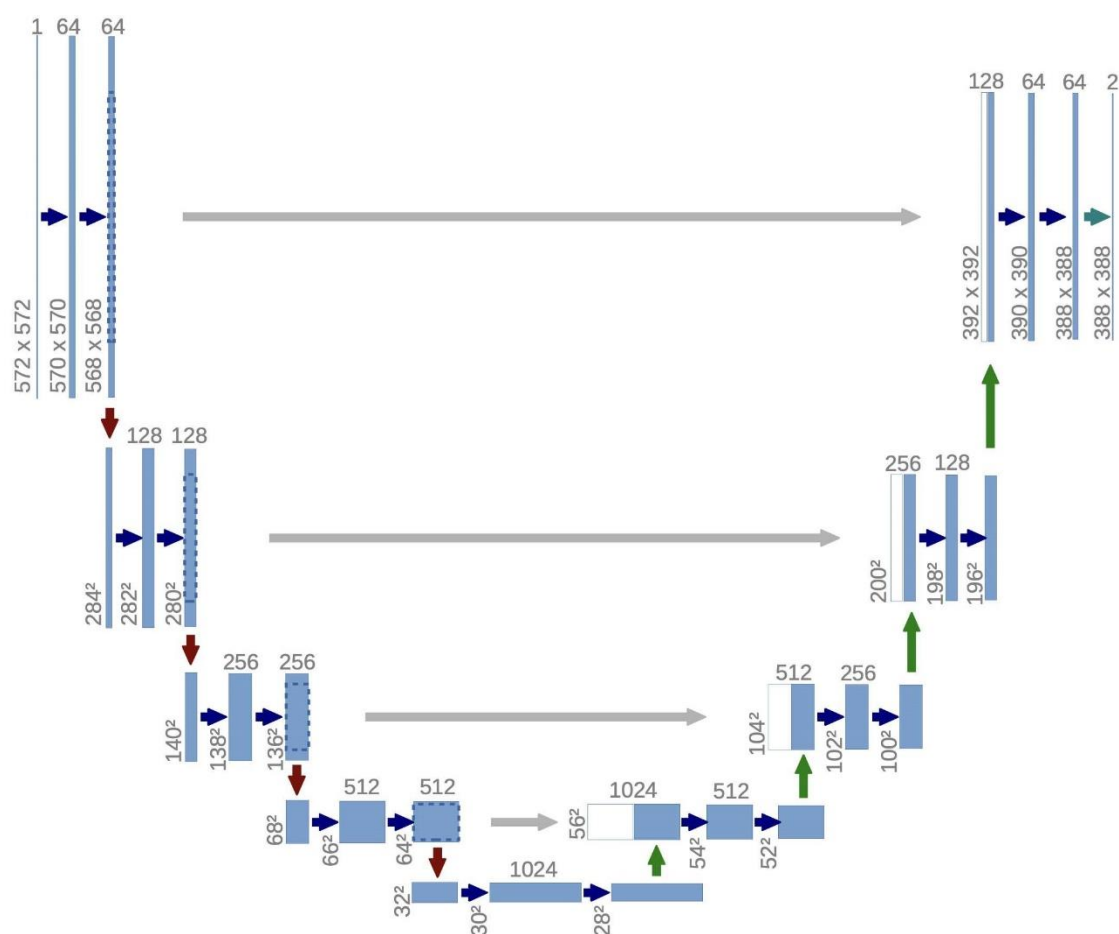
Материалы и методы

Для оценки плотности и извитости сосудов предварительно необходимо программно выделить саму сосудистую сеть на томографическом изображении, для чего применяется метод сегментации графического изображения – процесс разделения изображения на отдельные области, соответствующие различным объектам или структурам [29]. В рамках данной работы применяли бинарную сегментацию, при которой все пиксели изображения относятся либо к классу «сосудистая сеть», либо к классу «фон».

В качестве алгоритма глубокого обучения применяли свёрточную нейронную сеть (Convolutional Neural Networks, CNN) – класс нейронных сетей, используемый для работы с данными, имеющими пространственную структуру, например, изображениями, аудио или видеозаписями [30]. Их ключевая особенность – способность автоматически выделять локальные признаки (например, контуры, текстуры, формы) и комбинировать их в абстрактные представления, что позволяет эффективно обрабатывать многомерные данные, сохраняя пространственные связи между элементами. Свёрточные нейронные сети обучаются с помощью алгоритма обратного распространения ошибки, основанного на вычислении градиентов. На каждом шаге нейронная сеть пропускает данные через слои (прямой проход), генерируя предсказания, вычисляет ошибку между предсказанием и целевым значением с помощью функции потерь, рассчитывает градиенты ошибки по всем параметрам сети (обратный проход) и корректирует веса, выполняя шаг градиентного спуска (параметры обновляются в направлении, противоположном градиенту функции потерь, что минимизирует ошибку).

Среди существующих моделей архитектур нейронных сетей была выбрана архитектура U-Net, которая специально разработана для задач медицинской сегментации и демонстрирует высокую эффективность при обучении на ограниченных размеченных выборках [31]. U-Net имеет симметричную U-образную структуру, включающую три основных компонента: нисходящий (сжимающий) путь, бутылочное горлышко и восходящий (восстанавливающий) путь (рис. 1).

Рис. 1. Архитектура сверточной нейронной сети U-Net.

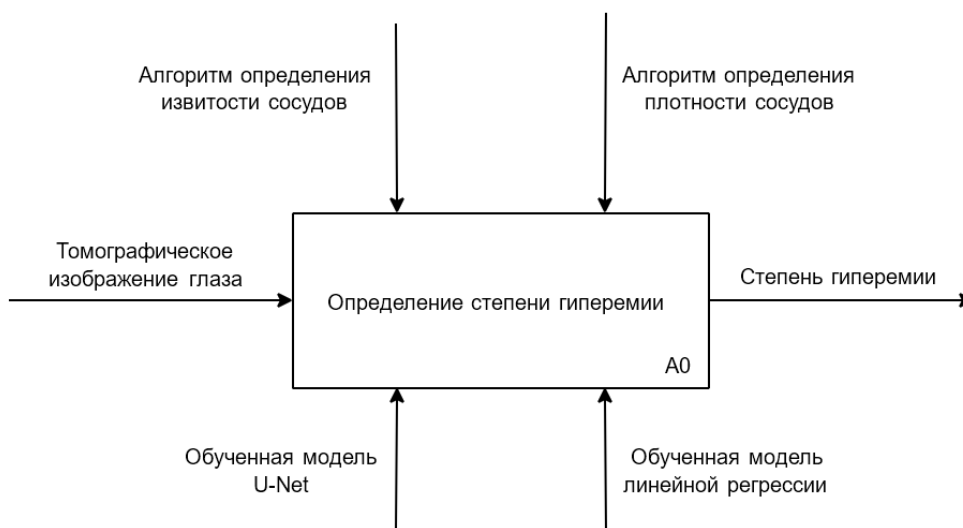


Задача предсказания числового значения из вещественного ряда (в нашем случае степени гиперемии) является задачей регрессией [32]. Для задач регрессии помимо входных данных нужны выходные данные, чтобы обучить модель регрессии, поэтому необходимо подготовить реальные значения степени гиперемии, определённые по цветным изображениям и выделенным областям гиперемии. Для решения поставленной задачи была выбрана линейная регрессия, как базовая модель, предполагающая линейную зависимость между входными признаками.

Был подготовлен клинический датасет биомикроскопических фотографий и томографических изображений ФП 100 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Всем пациентам была выполнена синустрабекулоэктомия по классической методике. Исследование проводили в сроки до операции, а также спустя 1, 2 и 6 недель после вмешательства. Цветные изображения были получены при помощи интегрированного в целевую лампу SL-980 (Италия) цифрового фотоаппарата. Томографические изображения были получены при помощи сканирующего лазерного офтальмоскопа «Mirante» (Япония).

На рисунке 2 представлена формализация постановки задачи определения степени гиперемии по томографическим изображениям глаза с учётом выбранных моделей сегментации и регрессии.

Рис. 2. Схема формализации постановки задачи.

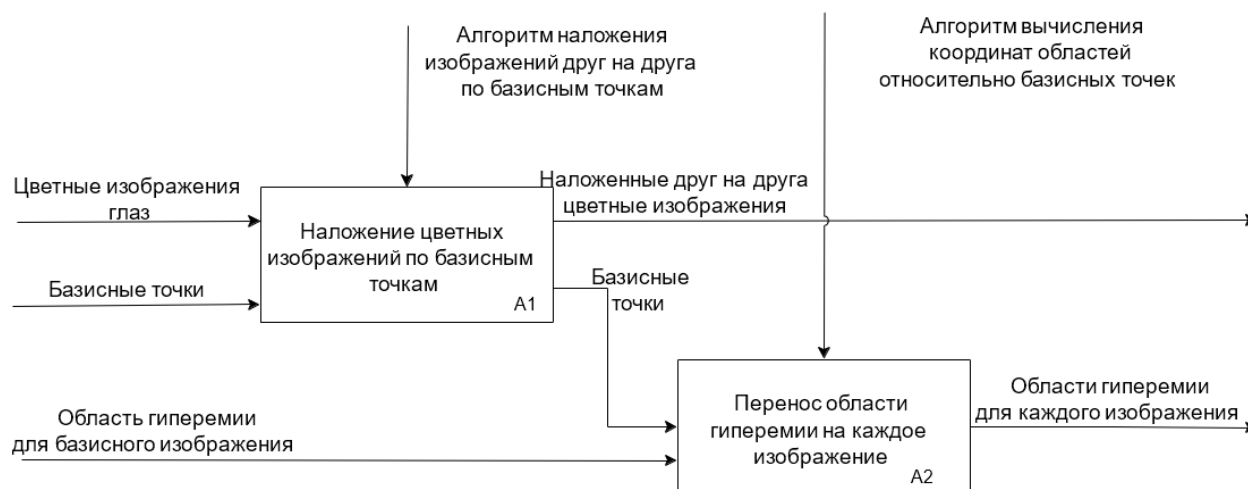


К разрабатываемому программному обеспечению были представлены следующие требования:

- возможность выбора пациента и даты наблюдения для загрузки данных;
- возможность выделения одинаковой области гиперемии для всех наблюдений пациента;
- возможность просмотра статистики по одному пациенту и по всем пациентам за раз (плотность сосудов, средняя извитость сосудов и степень гиперемии для каждой даты наблюдений).

На рисунке 3 представлена схема работы модуля для работы с областями гиперемии.

Рис. 3. Схема работы модуля для работы с областями гиперемии.



Для выделения одной области гиперемии на всех изображениях (фото биомикроскопической картины ФП) проводили следующее: в ручном режиме задавали по 3 базисные точки для каждого изображения (ФП в динамике), соответствующие одинаковым элементам (изгибам сосудов), программно изображения накладывались друг на друга по базисным точкам, в ручном режиме выделяли исследуемую область гиперемии, программно данная область переносилась на все изображения (рис. 4).

Рис. 4. Экран работы с областями гиперемии: показываются совмещённые изображения всех наблюдений в динамике, в которых были выделены базисные точки.

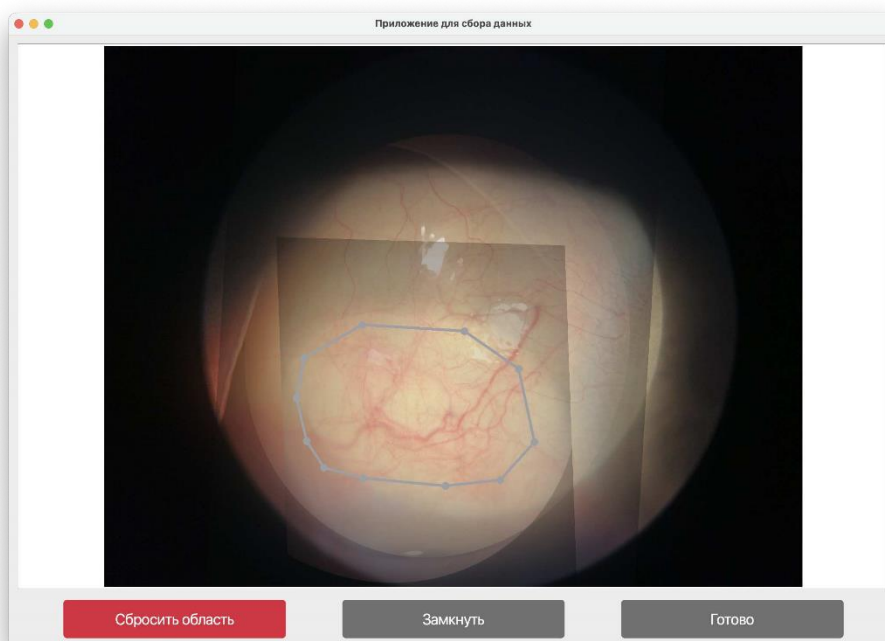
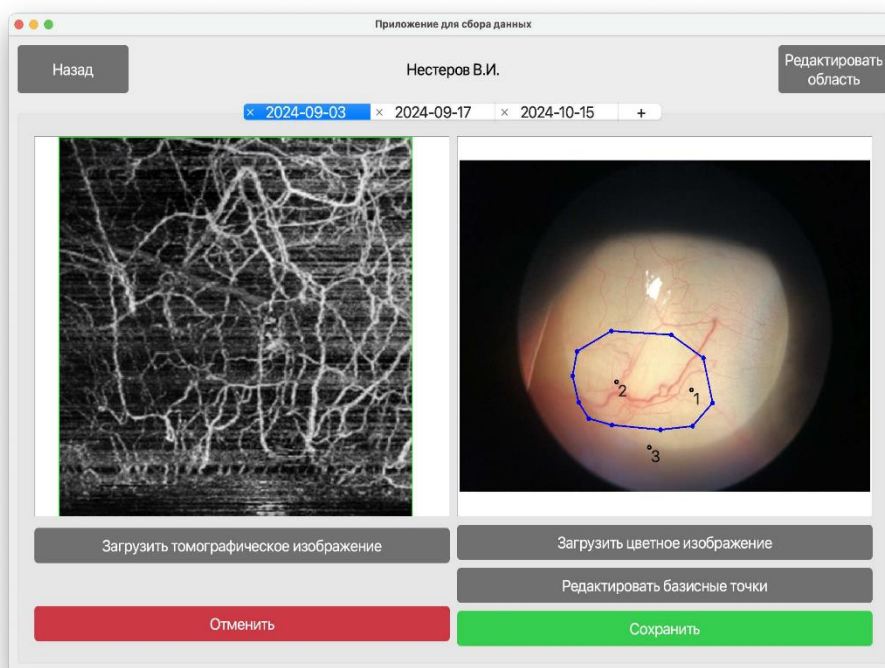


Рис. 5. Экран работы с клиническими наблюдениями.



Определение плотности сосудов. Плотность сосудов – это относительная площадь сосудов на изображении. Исходя из этого плотность можно найти, посмотрев какую долю сегментированного изображения занимают белые пиксели. Так как результат сегментации представляет собой бинарную маску, где сосуды обозначаются белыми пикселями (значение 1), а фон – чёрными (значение 0), вычисление плотности сводится к подсчёту доли белых пикселей от общего числа пикселей изображения.

Для вычисления плотности сосудов применяли формулу:

$$density = \frac{N_{white} \cdot 100\%}{N_{all}},$$

где N_{white} – количество белых пикселей, а N_{all} – количество всех пикселей.

Определение извитости сосудов проводили в несколько этапов: скелетизация (множество точек, равноудалённых от границ объекта), поиск точек ветвлений и концов, анализ извитости ветвей и ее финальное усреднение. Каждый этап описывается соответствующей формулой, которые в рамках ограниченного объема данной публикации не приводятся.

Определение степени гиперемии. Поскольку гиперемия – это видимое покраснение участка конъюнктив, то ее степень вычисляли по формуле:

$$h = 100\% \cdot \frac{3}{2} \cdot \left[\frac{R}{R + G + B} - \frac{1}{3} \right],$$

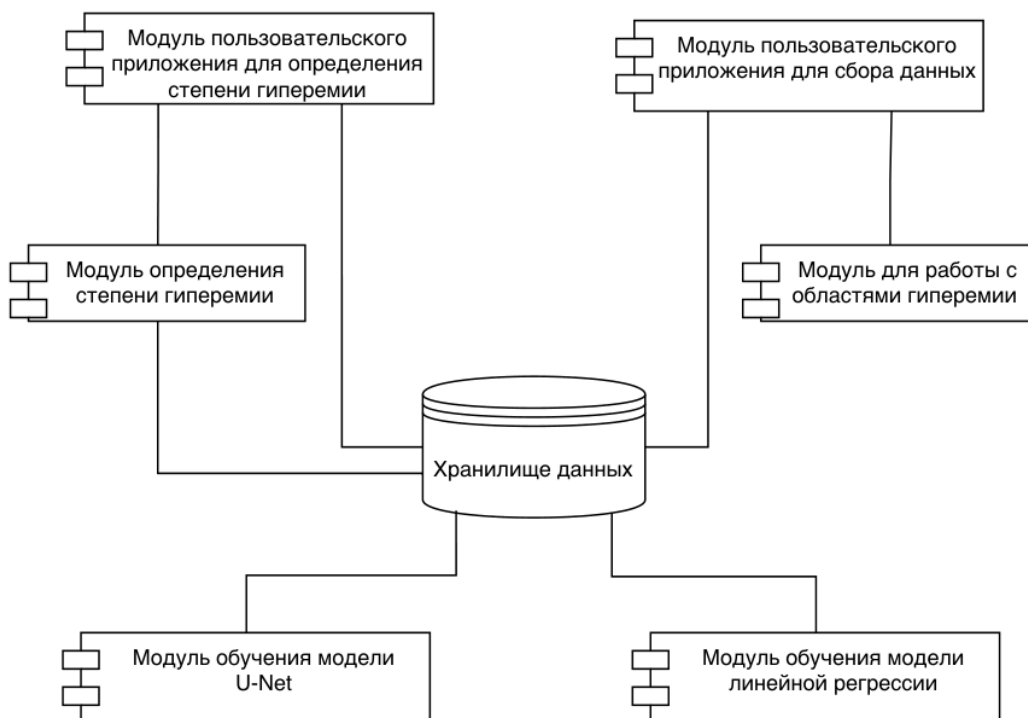
где R, G и B – цифровые значения цвета, лежащие в диапазоне от 0 до 225.

Таким образом, степень гиперемии вычисляется как процентное значение цветовой характеристики в диапазоне от 0% (нейтрально-белый и серый цвет) до 100% (красный цвет цифрового изображения без присутствия синего и зеленого).

В качестве языка программирования был выбран Python, так как в нём реализованы библиотеки для работы с моделями машинного обучения и для написания графического интерфейса.

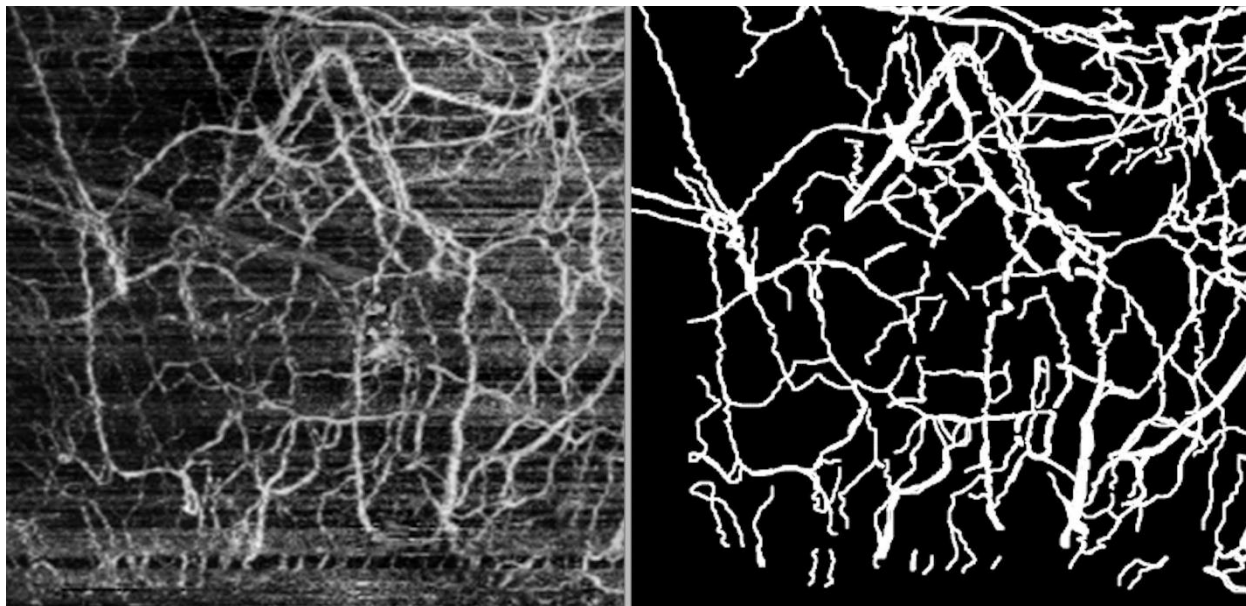
На рисунке 6 представлена схема программного обеспечения.

Рис. 6. Схема программного обеспечения.



Обучение модели U-Net проводили на сформированном датасете клинических изображений и соответствующих им масок, размеченных вручную.

Рис. 7. Пример томографического изображения и соответствующей маски.



Для реализации модели сегментации U-Net использовалась библиотека TensorFlow, так как она позволяет построить архитектуру модели и обучить её. Для реализации модели линейной регрессии применяли библиотеку Scikit-learn, так как она позволяет создать и

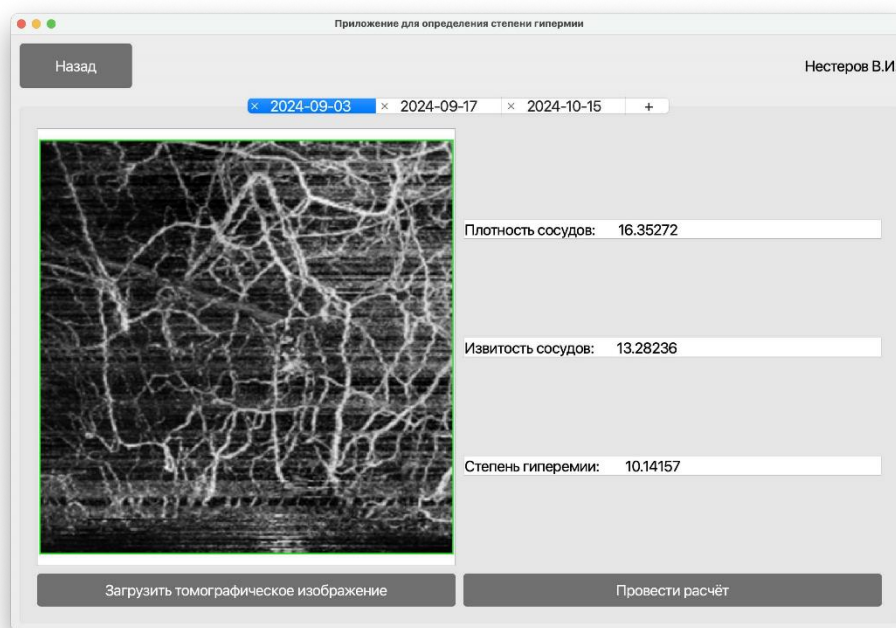
обучить модель. Для реализации графического интерфейса использовали библиотеку PyQt5. В качестве системы управления базами данных (СУБД) выбрана SQLite, как встраиваемая СУБД без необходимости формирования отдельного сервера, что особенно актуально для медицинских приложений.

Входные и выходные данные удовлетворяли следующим требованиям:

- изображения, загружаемые в программное обеспечение, должны быть представлены в одном из следующих форматов: PNG, BMP, JPEG или JPG;
- даты наблюдений должны иметь формат «YYYY-MM-DD»;
- статистические отчёты, формируемые по одному пациенту и по всем пациентам, должны сохраняться в формате Microsoft Excel.

На рисунке 8 представлен интерфейс финальной программы для работы с наблюдениями. На данном экране можно переключаться между наблюдениями, добавлять наблюдения при нажатии на «+» и удалять наблюдения, нажимая на крестик. Кроме того, на данном экране можно загружать томографические изображения и проводить расчёт для выбранного наблюдения.

Рис. 8. Экран работы с наблюдениями.



Выводы по программно-исследовательской части

По результатам проведённого исследования было установлено, что:

1. Максимальная точность модели U-Net при обучении равняется 88,24%;
2. Максимальная точность модели U-Net при дообучении равняется 85,31%;

3. Максимальная точность сегментации модели U-Net достигается при использовании изображений с разрешением 512×512;
4. Модель линейной регрессии показывает наилучший результат на нашей выборке ($R^2 = 0,69$).

Заключение

В результате выполнения работы разработан комбинированный программный метод определения степени васкуляризации и извитости сосудистой сети фильтрационных подушек, а также гиперемии по томографическим изображениям с использованием методов машинного зрения. Результаты клинического применения метод будут представлены в следующих публикациях.

Вклад авторов

Петров С. Ю., Солодовников В. И. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Милаш С. В., Маркелова О. И., Епхиева А. Д., Павлов К. В. – сбор и обработка материалов, написание текста, обзор литературы.

Каракотова Н. В. – разработка и реализация программного обеспечения.

Список литературы

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
2. Sotimehin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. *J Glaucoma* 2018; 27(11): 939-949. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
3. Tielsch J.M., Katz J., Singh K., Quigley H.A., Gottsch J.D., Javitt J., Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991; 134(10): 1102-1110. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены МЗ РФ, 17.08.2024).
6. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9(2): 2-8. doi:10.1097/00055735-199804000-00002

7. Broadway D.C., Bloom P.A., Bunce C., Thiagarajan M., Khaw P.T. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil: survival analysis. *Ophthalmology* 2004; 111(4): 665-673. doi:10.1016/j.ophtha.2003.07.009
8. Feyi-Waboso A., Ejere H.O. Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(8): CD003658. doi:10.1002/14651858.CD003658.pub3
9. Cantor L.B., Mantravadi A., WuDunn D., Swamynathan K., Cortes A. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale. *J Glaucoma* 2003; 12(3): 266-271. doi:10.1097/00061198-200306000-00015
10. Klink T., Kann G., Ellinger P., Klink J., Grehn F., Guthoff R. The prognostic value of the wuerzburg bleb classification score for the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica* 2011; 225(1): 55-60. doi:10.1159/000314717
11. Smith M., Chipman M.L., Trope G.E., Buys Y.M. Correlation between the indiana bleb appearance grading scale and intraocular pressure after phacotrabeculectomy. *J Glaucoma* 2009; 18(3): 217-219. doi:10.1097/IJG.0b013e31817d23e0
12. Wells A.P., Ashraff N.N., Hall R.C., Purdie G. Comparison of two clinical Bleb grading systems. *Ophthalmology* 2006; 113(1): 77-83. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.037
13. Еричев В.П., Новиков И.А., Хачатрян Г.К., и др. Объем фильтрационной подушки в прогнозировании эффективности антиглаукомной операции: предварительные результаты. Национальный журнал глаукома. 2024; 23(4):3-10. doi: 10.53432/2078-4104-2024-23-4-3-10.
14. Beer T.W., Baldwin H.C., Goddard J.R., Gallagher P.J., Wright D.H. Angiogenesis in pathological and surgical scars. *Hum Pathol* 1998; 29(11): 1273-1278. doi:10.1016/s0046-8177(98)90256-8
15. Shaunak S., Thomas S., Gianasi E., Godwin A., Jones E., Teo I., Mireskandari K., Luthert P., Duncan R., Patterson S., Khaw P., Brocchini S. Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation. *Nat Biotechnol* 2004; 22(8): 977-984. doi:10.1038/nbt995
16. Brown N.J., Smyth E.A., Cross S.S., Reed M.W. Angiogenesis induction and regression in human surgical wounds. *Wound Repair Regen* 2002; 10(4): 245-251. doi:10.1046/j.1524-475x.2002.10408.x
17. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома* 2008; 2: 9-14.
18. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3: 3-10.
19. Hayek S., Labbe A., Brasnu E., Hamard P., Baudouin C. Optical Coherence Tomography Angiography Evaluation of Conjunctival Vessels During Filtering Surgery. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8(4): 4. doi:10.1167/tvst.8.4.4
20. Kido A., Akagi T., Ikeda H.O., Kameda T., Suda K., Miyake M., Hasegawa T., Numa S., Tsujikawa A. Longitudinal changes in complete avascular area assessed using anterior segmental optical coherence tomography angiography in filtering trabeculectomy bleb. *Sci Rep* 2021; 11(1): 23418. doi:10.1038/s41598-021-02871-2
21. Liu Z., Wang H., Jiang H., Gameiro G.R., Wang J. Quantitative analysis of conjunctival microvasculature imaged using optical coherence tomography angiography. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6(5). doi:10.1186/s40662-019-0130-9
22. Mastropasqua R., Brescia L., Di Antonio L., Guarini D., Giattini D., Zuppari E., Agnifili L. Angiographic biomarkers of filtering bleb function after XEN gel implantation for glaucoma: an optical coherence tomography-angiography study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6): e761-e767. doi:10.1111/aos.14371
23. Mastropasqua R., Fasanella V., Agnifili L., Curcio C., Ciancaglini M., Mastropasqua L. Anterior segment optical coherence tomography imaging of conjunctival filtering blebs after glaucoma surgery. *Biomed Res Int* 2014; 2014(6):10623. doi:10.1155/2014/610623

24. Seo J.H., Kim Y.A., Park K.H., Lee Y. Evaluation of Functional Filtering Bleb Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8(3): 14. doi:10.1167/tvst.8.3.14
25. Seo J.H., Lee Y., Shin J.H., Kim Y.A., Park K.H. Comparison of conjunctival vascularity changes using optical coherence tomography angiography after trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(10): 2239-2255. doi:10.1007/s00417-019-04412-0
26. Yin X., Cai Q., Song R., He X., Lu P. Relationship between filtering bleb vascularization and surgical outcomes after trabeculectomy: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(12): 2399-2405. doi:10.1007/s00417-018-4136-0
27. de Carlo T.E., Romano A., Waheed N.K., Duker J.S. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1(5). doi:10.1186/s40942-015-0005-8
28. Lopez M.R., Tyrsa V., Sergiyenko O. Machine Vision: Approaches and Limitations. *Computer Vision* 2008. p. 395-411.
29. Parihar V.R., Boveiri H.R. A Survey and Comparative Analysis on Image Segmentation Techniques. *Image Segmentation: A Guide to Image Mining*. 2018. p. 1-15.
30. Ghosh A., Sultana F., Sufian A., Chakrabarti A. Fundamental Concepts of Convolutional Neural Network. *Recent Trends and Advances in Artificial Intelligence and Internet of Things*. 2020. p. 519-567.
31. Ronneberger O., Fischer P., T. B. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2016. p. 234-241.
32. Wei P., Beer M. Regression Models for Machine Learning. *Machine Learning in Modeling and Simulation*. 2023.

A combined software method for analyzing filtering bleb vascularization from tomographic images using computer vision techniques

Petrov S. Yu.¹

Solodovnikov V. I.²

Milash S. V.¹

Markelova O. I.¹

Ephieva A. D.¹

Pavlov K. V.¹

Karakotova N. V.³

1 - Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia.

2 - Design Information Technologies Center Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Odintsovo, Russia.

3 - Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia.

Corresponding Author: Markelova O. I.; e-mail: levinaoi@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The state of the filtration bleb is a significant prognostic factor for the outcome of glaucoma surgery; however, existing methods for its assessment are subjective. The aim of this study was to develop an automated method for the objective analysis of filtering bleb images. A dataset of 100 patients with primary open-angle glaucoma who underwent trabeculectomy was used. This dataset included biomicroscopic photographs and OCT-angiographic

tomograms performed preoperatively and at 1, 2, and 6 weeks postoperatively. Vascular density and tortuosity (from tomographic images), as well as hyperemia (from color photographs), were calculated programmatically using the corresponding formulas. A convolutional neural network with the U-Net architecture was trained using the calculated parameters in the resulting "OCT-A image - FP photo" pairs to automate the subsequent hyperemia calculation based on the tomographic image using an artificial intelligence tool. This resulted in the creation of specialized software that enables the quantitative assessment of key parameters of the filtration bleb state. The developed method showed high accuracy of the U-Net model during training (88.24%) and subsequent retraining (85.31%). Thus, the proposed solution provides a tool for objective monitoring of the postoperative period, which can contribute to the optimization of patient management strategies and improved prognosis for glaucoma surgery.

Keywords: filtering bleb, glaucoma, computer vision, imaging segmentation, OCT-angiography, convolutional neural network, trabeculectomy

References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
2. Sotimehin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. *J Glaucoma* 2018; 27(11): 939-949. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
3. Tielsch J.M., Katz J., Singh K., Quigley H.A., Gottsch J.D., Javitt J., Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991; 134(10): 1102-1110. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
4. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
5. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены МЗ РФ, 17.08.2024).
6. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9(2): 2-8. doi:10.1097/00055735-199804000-00002
7. Broadway D.C., Bloom P.A., Bunce C., Thiagarajan M., Khaw P.T. Needle revision of failing and failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-fluorouracil: survival analysis. *Ophthalmology* 2004; 111(4): 665-673. doi:10.1016/j.ophtha.2003.07.009
8. Feyi-Waboso A., Ejere H.O. Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(8): CD003658. doi:10.1002/14651858.CD003658.pub3
9. Cantor L.B., Mantravadi A., WuDunn D., Swamynathan K., Cortes A. Morphologic classification of filtering blebs after glaucoma filtration surgery: the Indiana Bleb Appearance Grading Scale. *J Glaucoma* 2003; 12(3): 266-271. doi:10.1097/00061198-200306000-00015
10. Klink T., Kann G., Ellinger P., Klink J., Grehn F., Guthoff R. The prognostic value of the wuerzburg bleb classification score for the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica* 2011; 225(1): 55-60. doi:10.1159/000314717
11. Smith M., Chipman M.L., Trope G.E., Buys Y.M. Correlation between the indiana bleb appearance grading scale and intraocular pressure after phacotrabeculectomy. *J Glaucoma* 2009; 18(3): 217-219. doi:10.1097/IJG.0b013e31817d23e0
12. Wells A.P., Ashraff N.N., Hall R.C., Purdie G. Comparison of two clinical Bleb grading systems. *Ophthalmology* 2006; 113(1): 77-83. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.037
13. Еричев В.П., Новиков И.А., Хачатрян Г.К., и др. Объем фильтрационной подушки в прогнозировании эффективности антиглаукомной операции: предварительные результаты. Национальный журнал глаукома. 2024; 23(4):3-10. doi: 10.53432/2078-4104-2024-23-4-3-10.
14. Beer T.W., Baldwin H.C., Goddard J.R., Gallagher P.J., Wright D.H. Angiogenesis in pathological and surgical scars. *Hum Pathol* 1998; 29(11): 1273-1278. doi:10.1016/s0046-8177(98)90256-8

15. Shaunak S., Thomas S., Gianasi E., Godwin A., Jones E., Teo I., Mireskandari K., Luthert P., Duncan R., Patterson S., Khaw P., Brocchini S. Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation. *Nat Biotechnol* 2004; 22(8): 977-984. doi:10.1038/nbt995
16. Brown N.J., Smyth E.A., Cross S.S., Reed M.W. Angiogenesis induction and regression in human surgical wounds. *Wound Repair Regen* 2002; 10(4): 245-251. doi:10.1046/j.1524-475x.2002.10408.x
17. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Сипливый В.И., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование). *Глаукома* 2008; 2: 9-14.
18. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Стратонников А.А., Савельева Т.А., Шевчик С.А., Рябова А.В., Урываев Ю.В. Исследование метаболизма тканей переднего отрезка глаза по уровню оксигенации гемоглобина в венозном русле при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2008; 3: 3-10.
19. Hayek S., Labbe A., Brasnu E., Hamard P., Baudouin C. Optical Coherence Tomography Angiography Evaluation of Conjunctival Vessels During Filtering Surgery. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8(4): 4. doi:10.1167/tvst.8.4.4
20. Kido A., Akagi T., Ikeda H.O., Kameda T., Suda K., Miyake M., Hasegawa T., Numa S., Tsujikawa A. Longitudinal changes in complete avascular area assessed using anterior segmental optical coherence tomography angiography in filtering trabeculectomy bleb. *Sci Rep* 2021; 11(1): 23418. doi:10.1038/s41598-021-02871-2
21. Liu Z., Wang H., Jiang H., Gameiro G.R., Wang J. Quantitative analysis of conjunctival microvasculature imaged using optical coherence tomography angiography. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6(5). doi:10.1186/s40662-019-0130-9
22. Mastropasqua R., Brescia L., Di Antonio L., Guarini D., Giattini D., Zuppari E., Agnifili L. Angiographic biomarkers of filtering bleb function after XEN gel implantation for glaucoma: an optical coherence tomography-angiography study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(6): e761-e767. doi:10.1111/aos.14371
23. Mastropasqua R., Fasanella V., Agnifili L., Curcio C., Ciancaglini M., Mastropasqua L. Anterior segment optical coherence tomography imaging of conjunctival filtering blebs after glaucoma surgery. *Biomed Res Int* 2014; 2014(6):10623. doi:10.1155/2014/610623
24. Seo J.H., Kim Y.A., Park K.H., Lee Y. Evaluation of Functional Filtering Bleb Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8(3): 14. doi:10.1167/tvst.8.3.14
25. Seo J.H., Lee Y., Shin J.H., Kim Y.A., Park K.H. Comparison of conjunctival vascularity changes using optical coherence tomography angiography after trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(10): 2239-2255. doi:10.1007/s00417-019-04412-0
26. Yin X., Cai Q., Song R., He X., Lu P. Relationship between filtering bleb vascularization and surgical outcomes after trabeculectomy: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(12): 2399-2405. doi:10.1007/s00417-018-4136-0
27. de Carlo T.E., Romano A., Waheed N.K., Duker J.S. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1(5). doi:10.1186/s40942-015-0005-8
28. Lopez M.R., Tyrsa V., Sergiyenko O. Machine Vision: Approaches and Limitations. *Computer Vision* 2008. p. 395-411.
29. Parihar V.R., Boveiri H.R. A Survey and Comparative Analysis on Image Segmentation Techniques. *Image Segmentation: A Guide to Image Mining*. 2018. p. 1-15.
30. Ghosh A., Sultana F., Sufian A., Chakrabarti A. Fundamental Concepts of Convolutional Neural Network. *Recent Trends and Advances in Artificial Intelligence and Internet of Things*. 2020. p. 519-567.
31. Ronneberger O., Fischer P., T. B. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2016. p. 234-241.
32. Wei P., Beer M. Regression Models for Machine Learning. *Machine Learning in Modeling and Simulation*. 2023.

Клинико-экономическая оценка применения камрелизумаба в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого в Российской Федерации

Фролов М. Ю.

*к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии¹
ORCID ID: 0000-0002-0389-560X, eLibrary SPIN: 7585-1728*

Рогов В. А.

*к.фарм.н., доцент кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии¹
ORCID ID: 0000-0002-2164-2323*

Саласюк А. С.

*д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института НМФО¹
ORCID ID: 0000-0002-6611-9165, eLibrary SPIN: 2651-2916*

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Автор для корреспонденции: Фролов Максим Юрьевич; **e-mail:** taxim.frolov@internet.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке НПО Петровакс Фарм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансовая поддержка исследования не влияла на дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание рукописи или решение о её публикации.

Цель исследования — оценить клинико-экономическую целесообразность применения лекарственного препарата камрелизумаб в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых пациентов без мутаций EGFR/ALK/ROS1 и с любым уровнем экспрессии PD-L1 в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. **Материалы и методы.** В работе использованы данные рандомизированных клинических исследований CamеL и CamеL-sq, международных РКИ ингибиторов PD-1/PD-L1, отечественных эпидемиологических публикаций и данных реальной клинической практики. На основании сопоставимости общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа был применён метод анализа минимизации затрат. Анализ влияния на бюджет выполняли с горизонтом 24 месяца с учётом структуры потоков пациентов, стоимости терапии, зарегистрированных цен ЖНВЛП и сценариев проникновения камрелизумаба. **Результаты.** Стоимость самого дешевого годового курса терапии другими ингибиторами PD-1/PD-L1 превышала аналогичный показатель для камрелизумаба (3 173 994 руб. в год при аденокарциноме, 5 054 575 руб. за полный курс при плоскоклеточной раке) на 33% (дороже на 955 014 руб. за годовой курс монотерапии атезолизумабом аденокарциномы), при этом стоимость самого дорогого полного курса превышала его более чем на 200% (дороже на 10 473 301 руб., комбинация ниволумаб + ипилимумаб + паклитаксел + карбоплатин за двухлетний курс лечения плоскоклеточного рака). В бюджетном анализе внедрение камрелизумаба привело к снижению двухлетних расходов системы здравоохранения на 7,36–7,59 млрд руб. (экономия 17,8–18,0%). Односторонний детерминированный анализ чувствительности подтвердил устойчивость модели: ни одно варьирование ключевых параметров ($\pm 10\%$) не изменило вывод об экономической предпочтительности камрелизумаба. **Заключение.** Применение камрелизумаба в первой линии терапии НМРЛ обеспечивает сопоставимую клиническую эффективность и значительное снижение затрат по сравнению с альтернативными ингибиторами PD-1/PD-L1. Полученные результаты подтверждают экономическую обоснованность использования камрелизумаба и его потенциал для расширения доступа пациентов к иммунотерапии в Российской Федерации.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, НМРЛ, камрелизумаб, ингибиторы PD-1/PD-L1, иммунотерапия, анализ минимизации затрат, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, бюджетное воздействие, клиническая сопоставимость, ЖНВЛП, терапия первой линии, реальная клиническая практика, онкология, экономическая эффективность

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-17-41

Для цитирования: Фролов М. Ю., Рогов В. А., Саласюк А. С. Клинико-экономическая оценка применения камрелизумаба в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого в Российской Федерации. *Медицина* 2025; 13(4): 17-41

Введение

Стабильный рост заболеваемости раком трахеи, бронхов и лёгкого отмечается во всём мире [1], включая Российскую Федерацию [2; 3]. По данным официальной статистики, в 2022–2024 гг. заболеваемость продолжала увеличиваться, достигнув более 45–50 тысяч новых случаев ежегодно [3]. При этом доля пациентов, у которых заболевание выявляется на поздних стадиях (III–IV), превышает 70%, что определяет высокий уровень смертности и значительную нагрузку на ресурсы здравоохранения [2; 3]. Эти показатели подчёркивают необходимость совершенствования терапии, включая расширение применения иммунотерапии у больных раком легкого.

Морфологическая классификация опухоли является критически важным этапом, определяющим дальнейший выбор лечебной тактики и возможность применения персонализированных методов терапии. Классификация рака лёгкого предполагает выделение двух основных групп: мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ) и немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) [4,5]. МРЛ встречается приблизительно в 15% случаев и характеризуется крайне агрессивным течением и быстрым метастазированием. Наиболее же распространённой формой является НМРЛ, на долю которого приходится около 85% всех случаев заболевания. В структуру НМРЛ входят три ключевых морфологических подтипа: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак.

НМРЛ отличается значительной молекулярной гетерогенностью. Наибольшее клиническое значение имеют драйверные мутации и геномные перестройки в генах EGFR, KRAS, BRAF, MET, ALK и ROS1, определяющие варианты системной терапии. У некурящих пациентов аденокарциномы чаще содержат генетические изменения, чувствительные к таргетной терапии включая мутации EGFR и перестройки ALK, ROS1 и RET [5]. У курильщиков аденокарциномы характеризуются более высокой генетической сложностью и характерным спектром мутаций, среди которых наиболее часто встречаются KRAS и BRAF [5]. Эти различия также отражаются в уровне мутационной нагрузки и имеют значение при выборе схем лекарственной терапии. Несмотря на прогресс в молекулярной диагностике, значительная часть пациентов не имеет драйверных мутаций и, соответственно, не может получать таргетную терапию [5]. Именно в этой популяции иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 представляет собой ключевое направление современной терапии.

Лекарственный препарат камрелизумаб – высокоселективное моноклональное антитело к рецептору PD-1, зарегистрированное в Российской Федерации. Результаты регистрационных клинических исследований показывают, что камрелизумаб демонстрирует эффективность, сопоставимую с пембролизумабом, атезолизумабом и ниволумабом, уже применяемыми в РФ в качестве терапии первой линии у пациентов как с плоскоклеточным, так и с неплюскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций.

В регистрационном исследовании Camel-sq [6,7,8] комбинация камрелизумаба с карбоплатином и паклитакселом показала результаты, находящиеся в диапазоне, а по ряду показателей численно превосходящие данные исследований KEYNOTE-407 и CheckMate 9LA [9]. Медиана ВВП составила 8,5 месяца, отношение рисков прогрессирования или

смерти (ОР) 0,37, что является более благоприятным по сравнению с режимами на основе пембролизумаба и комбинации ниволумаба с ипилимумабом. Медиана общей выживаемости достигла 27,4 месяца (ОР 0,57). Эффективность сохранялась во всех подгруппах, выделенных по уровню экспрессии PD-L1, включая пациентов с низкой экспрессией PD-L1, что подтверждает улучшение терапевтического эффекта по сравнению с химиотерапией в данной популяции.

В регистрационном исследовании CameL [10,11,12] при неплоскоклеточном НМРЛ комбинация камрелизумаба с карбоплатином и пеметрекседом продемонстрировала сопоставимые результаты по сравнению с комбинациями, изученными в исследованиях KEYNOTE-189 [13], IMpower150 [14] и CheckMate 9LA. Медиана ВБП составила 11 месяцев (ОР 0,55), а общая выживаемость – 27,1 месяца (ОР 0,74), что соответствует диапазону значений, наблюдаемому для зарегистрированных ИКТ.

При этом для медучреждений Российской Федерации, оказывающих онкологическую помощь, важным фактором является не только клиническая эффективность, но и экономическая приемлемость терапии. Иммунотерапия относится к высокочувствительным технологиям здравоохранения, а лечение пациентов с НМРЛ в течение 12–24 месяцев формирует существенные бюджетные обязательства. В условиях ограниченности ресурсов выбор наиболее экономически обоснованного ингибитора PD-1/PD-L1 имеет критическое значение для обеспечения доступности терапии и устойчивости программ лекарственного обеспечения, вследствие чего проведение клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет при регистрации камрелизумаба как опции первой линии терапии НМРЛ у пациентов без мутаций EGFR/ALK/ROS1 и при любом статусе PD-L1 является целесообразным.

Таким образом, данная работа направлена на предоставление онкологам, организаторам здравоохранения и специалистам по клинико-экономическому анализу актуальных данных о клинической и экономической эффективности применения камрелизумаба в условиях российской системы здравоохранения, а также на формирование доказательной базы для принятия решений в клинической практике, разработке стандартов и планировании лекарственного обеспечения.

Цель исследования

Целью исследования явилась оценка клинико-экономической целесообразности применения камрелизумаба в первой линии терапии НМРЛ у взрослых пациентов без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 и при любом уровне экспрессии PD-L1 в условиях системы здравоохранения Российской Федерации на основе проведения анализа минимизации затрат – при признании равноэффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 и анализа влияния на бюджет (АВБ) – с горизонтом 24 месяца и учётом структуры потоков пациентов, стоимости лекарственной терапии и доли камрелизумаба.

Материал и методы исследования

В ходе настоящего исследования была разработана математическая модель в программном обеспечении Microsoft Excel, позволяющая рассчитать затраты, провести клинико-экономический анализ, анализ чувствительности, а также анализ влияния на бюджет, применения камрелизумаба в первой линии терапии НМРЛ у взрослых пациентов без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 и при любом уровне экспрессии PD-L1 в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Выбор стратегий сравнения осуществлялся на основании клинических рекомендаций [15], согласно которым в первой линии терапии НМРЛ у взрослых пациентов без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 и при любом уровне экспрессии PD-L1 препаратами выбора являются пембролизумаб и атезолизумаб в монотерапии и комбинированные режимы иммунохимиотерапии с включением этих препаратов (Таблица 1).

Таблица 1. Комплексная иммуно- и иммунохимиотерапия в первой линии лечения немелкоклеточного рака легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1

Схемы для неплоскоклеточного НМРЛ
Монотерапия пембролизумабом
Пембролизумаб+ пеметрексед+ цисплатин
Пембролизумаб+ пеметрексед+ карбоплатин AUC 5
Монотерапия атезолизумабом
Атезолизумаб + #паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб
Ниволумаб + ипилимумаб
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ цисплатин
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 5
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 6
Схемы для плоскоклеточного НМРЛ
Монотерапия пембролизумабом
Пембролизумаб+#паклитаксел+ карбоплатин AUC 6
Монотерапия атезолизумабом
Ниволумаб + ипилимумаб + паклитаксел + карбоплатин AUC 6
Ниволумаб + ипилимумаб

При проведении КЭА использовался анализ минимизации затрат, поскольку результаты рандомизированных клинических исследований пембролизумаба, атезолизумаба, ниволумаба и камрелизумаба демонстрируют близкие значения общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа (ЧОО) при использовании у взрослых пациентов с IV стадией НМРЛ без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 [16].

Возможность проведения непрямого сравнительного анализа была ограничена, поскольку исследования различаются по дизайну, популяциям, схемам химиотерапии, критериям оценки PD-L1 и срокам наблюдения. Это делает невозможным построение корректного сеточного метаанализа и снижает валидность любых не прямых сравнений.

При этом анализ литературных данных показал наличие ряда сравнительных работ, результаты которых не противоречат вышеизложенной концепции, но, учитывая вышеперечисленные причины, выполнение на их основе качественного непрямого сравнения имеющихся терапевтических альтернатив не представляется возможным. [16]

Учитывая совокупность данных и соответствующие международные методологические рекомендации, был обоснован выбор метода минимизации затрат.

При проведении АБВ для определения целевой популяции пациентов и параметров текущей практики использовали данные статистического наблюдения и исследований РКП. Целевая численность пациентов для анализа получена из официальных данных статистики и публикаций МНИОИ им. П.А. Герцена, согласно которым общее число новых пациентов с онкопатологией дыхательной системы составляет – 51834. Среди них, с морфологически подтвержденным диагнозом – 90,9%. Доли пациентов на III и IV стадиях заболевания составляли – 26,5%, 43% соответственно [2], а частота НМРЛ составляет до 85% всех опухолей лёгкого [17].

Важным аспектом является исключение пациентов с таргетируемыми мутациями. В реальной клинической практике мутации EGFR, ALK и ROS1 встречаются у ограниченной части пациентов (особенно среди некурящих и пациентов молодого возраста) [3]. На основании данных российских когортных наблюдений доля пациентов без драйверных мутаций составляет около 70–75% среди больных IV стадией НМРЛ [18].

Дополнительным источником данных выступали материалы исследования реальной клинической практики, показывающие, что иммуно- или иммунохимиотерапию в первой линии получает 30,4% пациентов [18].

Подробная поэтапная схема распределения пациентопотока представлена на рисунках 1 и 2.

Рисунок 1. Структура потока взрослых пациентов с комплексной терапией по схемам иммуно- и иммунохимиотерапии в первой линии лечения при немелкоклеточном раке (аденокарциноме) лёгкого и отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания, используемая в модели АВБ, %

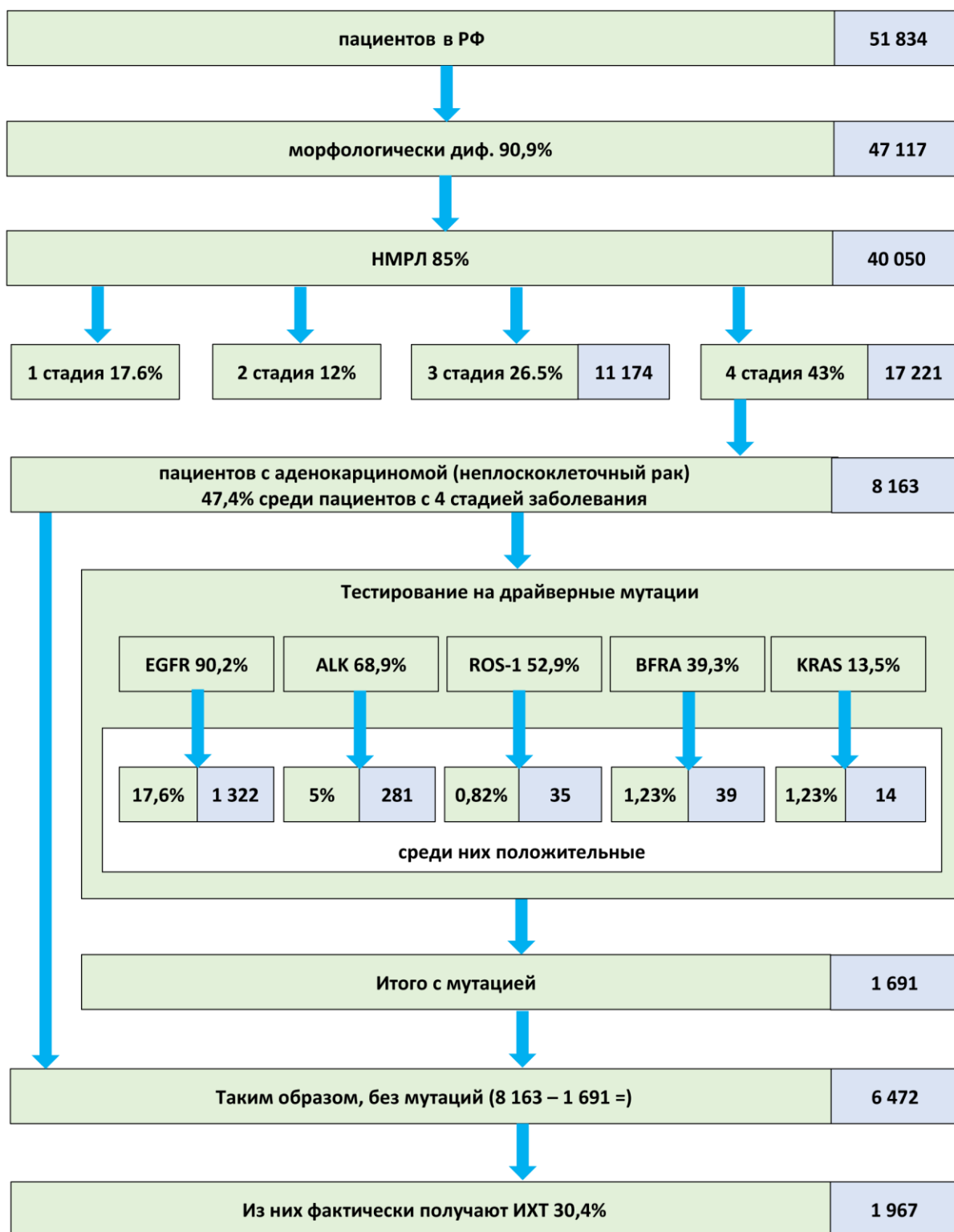
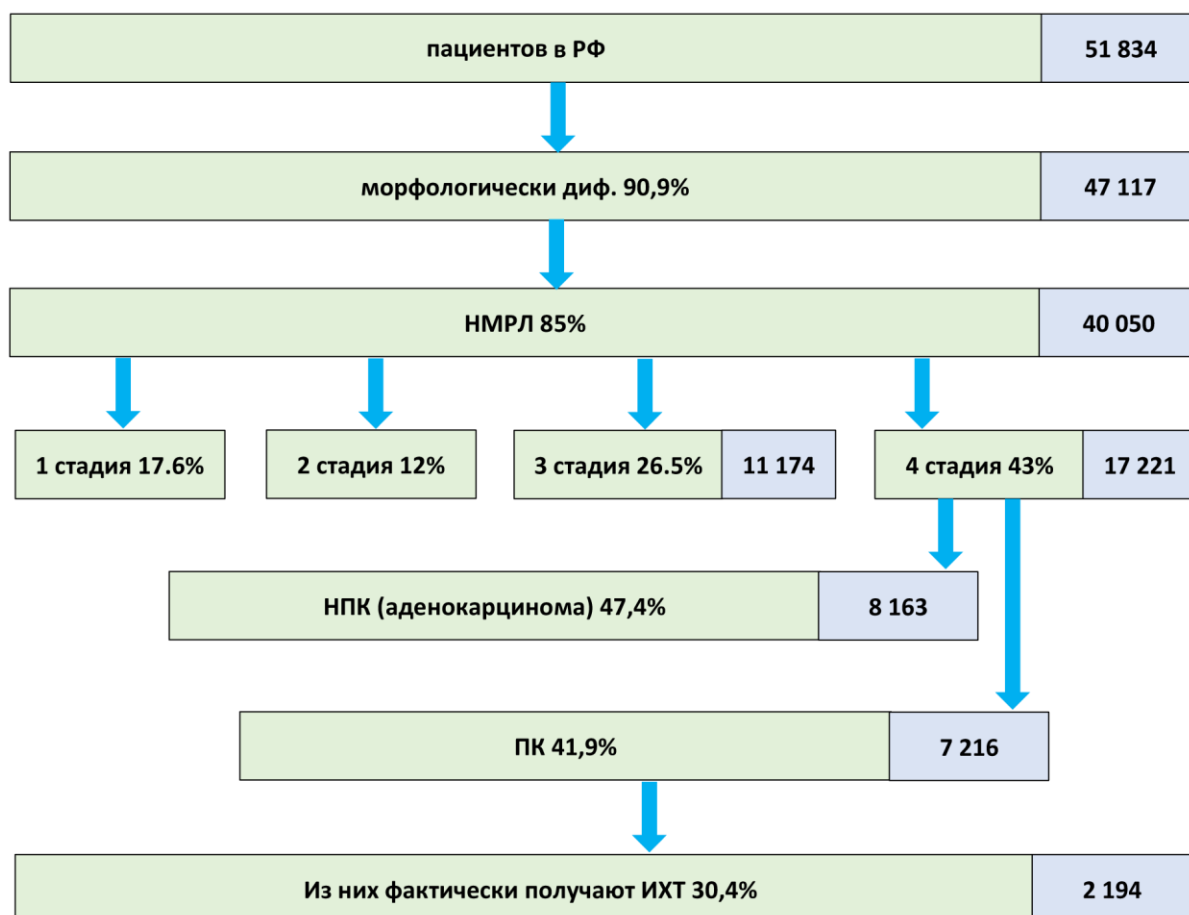


Рисунок 2. Структура потока взрослых пациентов с комплексной терапией по схемам иммуно- и иммунохимиотерапии в первой линии лечения при немелкоклеточном плоскоклеточным раком лёгкого и отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания, используемая в модели АББ, %



Таким образом, из рисунков 1 и 2 видно, что размер исследуемых популяций составил для плоскоклеточного рака – 1967 пациентов, для аденокарциномы – 2194 пациента.

Распределение пациентов по схемам терапии (иммуно-, химиоиммуно-, двойная иммунная терапия) в текущей практике определялось по данным исследований РКТ [18] и данных клинических рекомендаций [15]. При лечении плоскоклеточного и неплюскоклеточного НМРЛ в соответствии с клин. рекомендациями применяют несколько разные схемы иммуно- и иммунохимиотерапии, поэтому дальнейшие расчеты для пула пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточной формой НМРЛ проводились отдельно (Таблица 2).

Доля камрелизумаба в моделируемом сценарии определялась на основании клинической практики внедрения новых иммунных препаратов. В модели использованы следующие значения:

- 30% пациентов целевой популяции получают камрелизумаб в первый год;
- 50% – во второй год после внедрения препарата.

Такая динамика отражает реалистичную скорость смены терапевтических предпочтений при появлении экономически более выгодной опции.

Таблица 2. Распределение пациентов по схемам иммуно- и иммунохимиотерапии в первой линии лечения при немелкоклеточном (плоскоклеточном и неплоскоклеточном) раке лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания в условиях реальной клинической практики.*

Схемы для неплоскоклеточного НМРЛ	Частота применения схемы
Монотерапия пембролизумабом	7,95%
Пембролизумаб+ пеметрексед+ цисплатин	29,4%
Пембролизумаб+ пеметрексед+ карбоплатин AUC 5	29,4%
Монотерапия атезолизумабом	7,95%
Атезолизумаб + #паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	14,3%
Ниволумаб + ипилимумаб	2,8%
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ цисплатин	2,8%
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплатин AUC 5	2,8%
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплатин AUC 6	2,8%
Схемы для плоскоклеточного НМРЛ	Частота применения схемы
Монотерапия пембролизумабом	7,95%
Пембролизумаб+#паклитаксел+ карбоплатин AUC 6	73,10%
Монотерапия атезолизумабом	7,95%
Ниволумаб + ипилимумаб + паклитаксел + карбоплатин	5,50%
Ниволумаб + ипилимумаб	5,50%

* частота применения каждой конкретной схемы в рамках известной частоты применения иммунопрепарата была признана равной

В модели рассматривались два сценария:

1. Базовый сценарий (текущая практика):

- распределение пациентов между схемами на основе данных реальной клинической практики;
- отсутствие камрелизумаба в первой линии терапии;

2. Сценарий с внедрением камрелизумаба:

- постепенное проникновение препарата: 30% пациентов в первый год, 50% – во второй;
- перераспределение потоков пациентов между схемами терапии;
- сохранение пропорций подтипов НМРЛ (плоскоклеточный/неплоскоклеточный) [18].

Стоимость лекарственной терапии для проведения КЭА и АВБ проводили на основании предельных отпускных цен ЖНВЛП (по состоянию на 10.10.2025) [19] и цены на камрелизумаб, предложенной производителем (127 000 руб. за 200 мг). Режимы

дозирования лекарственных препаратов, назначаемых в рамках ИТ и ИХТ, для лечения пациентов с НМРЛ соответствуют КР [15] и ОХЛП [22,23,24] (Таблица 3).

Таблица 3. Параметры расчета стоимости терапии в первой линии лечения у пациентов с немелкоклеточным (плоскоклеточным и неплоскоклеточным) раком лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания.

Схема	ЛП	Доза на 1 введение с учетом мг/кг, мг/м ² , мг, АУС	Средняя стоимость 1 мг, руб.
Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	200	1 250,55
	пеметрексед	915	59,68
	цисплатин	137,25	12,04
Пембролизумаб** + пеметрексед** + карбоплатин** АУС 5 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	200	1 250,55
	пеметрексед	915	59,68
	карбоплатин	725	7,21
Пембролизумаб** + #паклитаксел** + карбоплатин** АУС 6 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	200	1 250,55
	паклитаксел	366	73,55
	карбоплатин	870	7,21
Атезолизумаб + #паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб 1 раз в 3 нед., 4 курса	атезолизумаб	1200	198,51
	паклитаксел	366	73,55
	карбоплатин	870	7,21
	бевацизумаб	1 084,50	134,17
Ниволумаб** + ипилимумаб Продолжительность двойной иммунотерапии – до прогресси- рования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	ниволумаб	216,9	854,60
	ипилимумаб	72,3	3 827,07
Ниволумаб** + ипилимумаб** + паклитаксел + карбоплатин	ниволумаб	360	854,60
	ипилимумаб	72,3	3 827,07
	паклитаксел	366	73,55
	карбоплатин	870	7,21
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	360	854,60
	ипилимумаб	72,3	3 827,07
	пеметрексед	915	59,68
	цисплатин	137,25	12,04
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	360	854,60
	ипилимумаб	72,3	3 827,07
	пеметрексед	915	59,68
	карбоплатин	725	7,21
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	360	854,60
	ипилимумаб	72,3	3 827,07
	пеметрексед	915	59,68
	карбоплатин	870	7,21

Камрелизумаб (200 мг, день 1) + паклитаксел 175 мг/м ² +карбоплатин АUC5; цикл 21 день 4 цикла	камрелизумаб	200	635
	паклитаксел	320,25	73,55
	карбоплатин	725	7,21
Камрелизумаб (200 мг, день 1) + пеметрексед (500 мг/м ² день 1) + карбоплатин (АUC5); цикл 21 день; 4-6 циклов (в среднем - 5)	камрелизумаб	200	635
	пеметрексед	915	59,68
	карбоплатин	725	7,21

В расчёты включались:

- стоимость базовой терапии (4-6 цикла) [20,21];
- стоимость поддерживающей терапии до 24 месяцев;
- стоимость каждого препарата согласно ЖНВЛП [19] и фактической цене камрелизумаба;
- дисконтирование 5%.

Горизонт моделирования для КЭА и АВБ составил 2 года, поскольку, согласно КР и данным РКИ, максимальная длительность иммунотерапии ингибиторами PD-1 составляет до 2 лет [15,18].

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности был проведён с целью оценки устойчивости результатов КЭА и БИА к изменению ключевых параметров модели $\pm 10\%$. Использовался односторонний анализ чувствительности.

При проведении АЧ КЭА варьировалась стоимость всех препаратов сравнения. При проведении АЧ АВБ варьировалась стоимость всех препаратов сравнения, численность целевой популяции, доля пациентов, переходящих на камрелизумаб в моделируемом сценарии, доли схем терапии, длительность иммунотерапии в пределах 24 месяцев.

Результаты

На первом этапе была рассчитана стоимость иммуно- и иммунохимиотерапии в первой линии лечения у пациентов с немелкоклеточным (плоскоклеточным и неплоскоклеточным) раком лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания в условиях реальной клинической практики.

Расчёты проводились отдельно для плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ, с учётом требований инструкций к препаратам и стандартных режимов дозирования (включая расчёт доз по массе тела, площади поверхности тела и АУС, где это требовалось) [15,22,23,24] (Таблица 4).

Таблица 4. Расчет затрат на терапию по схемам иммуно- и иммунохимиотерапии в первой линии лечения у пациентов с немелкоклеточным (плоскоклеточным и неплоскоклеточным) раком лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания в условиях реальной клинической практики.

Схема	ЛП	Стоимость ЛП на введение, руб.	Стоимость ЛП за цикл, руб.	Стоимость базовой схемы за цикл
Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	250 110,00	250 110,00	306 369,69
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	
	цисплатин	1 652,49	1 652,49	
Пембролизумаб** + пеметрексед** + карбоплатин** АУС 5 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	250 110,00	250 110,00	309 944,45
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	
	карбоплатин	5 227,25	5 227,25	
Пембролизумаб** + паклитаксел** + карбоплатин** АУС 6 1 раз в 3 нед., 4 курса	пембролизумаб	250 110,00	250 110,00	283 302,00
	паклитаксел	26 919,30	26 919,30	
	карбоплатин	6 272,70	6 272,70	
Атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб 1 раз в 3 нед., 4 курса	атезолизумаб	238 212,00	238 212,00	416 911,37
	паклитаксел	26 919,30	26 919,30	
	карбоплатин	6 272,70	6 272,70	
	бевацизумаб	145 507,37	145 507,37	
Ниволумаб** + ипилимумаб Продолжительность двойной иммунотерапии – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	ниволумаб	185 362,74	185 362,74	832 785,38
	ипилимумаб	276 697,16	276 697,16	
Ниволумаб** + ипилимумаб** + паклитаксел + карбоплатин	ниволумаб	307 656,00	307 656,00	958 393,16
	ипилимумаб	276 697,16	276 697,16	
	паклитаксел	26 919,30	26 919,30	6 нед.
	карбоплатин	6 272,70	6 272,70	
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	307 656,00	307 656,00	1 004 528,54
	ипилимумаб	276 697,16	276 697,16	
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	6 нед.
	цисплатин	1 652,49	1 652,49	
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	307 656,00	307 656,00	1 011 678,06
	ипилимумаб	276 697,16	276 697,16	
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	6 нед.
	карбоплатин	5 227,25	5 227,25	
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	ниволумаб	307 656,00	307 656,00	1 013 768,96
	ипилимумаб	276 697,16	276 697,16	
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	6 нед.
	карбоплатин	6 272,70	6 272,70	

Камрелизумаб (200 мг, день 1) + паклитаксел 175 мг/м ² +карбоплатин AUC5; цикл 21 день 4 цикла	камрелизумаб	127 000,00	127000	155 781,64
	паклитаксел	23 554,39	23 554,39	
	карбоплатин	5 227,25	5 227,25	3 нед
Камрелизумаб (200 мг, день 1) + пеметрексед (500 мг/м ² день 1) + карбоплатин (AUC5); цикл 21 день; 4-6 циклов (в среднем - 5)	камрелизумаб	127 000,00	127000	186 834,45
	пеметрексед	54 607,20	54 607,20	
	карбоплатин	5 227,25	5 227,25	3 нед

Данные в таблице демонстрируют значительное разнообразие стоимости схем при сопоставимой клинической эффективности. Наиболее затратными оказались режимы, включающие двойную иммунотерапию и длительную поддерживающую терапию (например, ниволумаб + ипилимумаб), тогда как режимы на основе камрелизумаба характеризуются существенно меньшими затратами на полный курс.

Таким образом, стоимость лекарственной терапии значительно различается между препаратами класса PD-1/PD-L1, что требует проведения анализа минимизации затрат при сопоставимой клинической эффективности.

Результаты анализа минимизации затрат

Метод анализа минимизации затрат (АМЗ) применён на основании допущения о клинической равноэффективности всех рассматриваемых ингибиторов PD-1/PD-L1. В модели сравнивались суммарные затраты на годовой и двухлетний курс лечения для всех схем терапии первой линии НМРЛ, включая схемы с камрелизумабом (Таблица 5).

В связи с различной длительностью применения сравниваемых схем в настоящем анализе оценивали стоимость как годового курса лечения препаратами, так и полного курсового лечения (не превышавшего 2 лет для всех опций терапии), в обоих случаях в стоимости лечения учитывалась как основная, так и поддерживающая фаза терапии.

Таблица 5. Результаты анализа минимизации затрат стоимости комплексной терапии пациентов по схемам иммуно- и иммунотерапии в первой линии лечения у пациентов с немелкоклеточным (плоскоклеточным и неплоскоклеточным) раком лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания.

Схема	Стоимость полного годового курса терапии с поддержкой, руб.	Стоимость максимального 2х летнего курса, руб.	Разница (полный годовый курс терапии с поддержкой), руб	Разница (полный годовый курс терапии с поддержкой), %	Разница (максимальный 2х летний курс), руб	Разница (максимальный 2х летний курс),%
Пембролизумаб монотерапия	4 335 240 Р	8 670 480 Р	1 161 246 Р	40,70%	2 348 627 Р	46,47%
Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** в/в капельно 1 раз в 3 нед., 4 курса	5 288 375 Р	10 570 140 Р	2 114 380 Р	74,10%	4 248 287 Р	84,05%

Пембролизумаб** + пеметрексед** + карбоплатин** AUC 5 1 раз в 3 нед., 4 курса	5 302 674 ₽	10 584 439 ₽	2 128 679 ₽	67,07%	4 262 586 ₽	84,33%
Пембролизумаб** + #паклитаксел** + карбоплатин** AUC 6 1 раз в 3 нед., 4 курса	4 468 008 ₽	8 803 248 ₽	1 614 766 ₽	56,59%	3 748 673 ₽	74,16%
Атезолизумаб монотерапия	4 129 008 ₽	8 258 016 ₽	955 014 ₽	33,47%	1 936 163 ₽	38,31%
Атезолизумаб + #паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб 1 раз в 3 нед., 4 курса	6 783 904 ₽	13 435 039 ₽	3 609 909 ₽	126,52%	7 113 187 ₽	140,73%
Ниволумаб** + ипилимумаб Продолжительность двойной иммунотерапии – до прогрес- сирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	7 217 473 ₽	14 434 947 ₽	4 043 479 ₽	141,72%	8 113 094 ₽	160,51%
	7 217 473 ₽	14 434 947 ₽	4 364 232 ₽	152,96%	9 380 372 ₽	185,58%
Ниволумаб** + ипилимумаб** + паклитаксел + карбоплатин	7 797 130 ₽	15 527 876 ₽	4 943 889 ₽	173,27%	10 473 301 ₽	207,20%
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	7 843 265 ₽	15 574 012 ₽	4 669 271 ₽	163,65%	9 252 159 ₽	183,05%
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	7 850 415 ₽	15 581 161 ₽	4 676 421 ₽	163,90%	9 259 309 ₽	183,19%
Ниволумаб** + ипилимумаб** + химиотерапия	7 852 506 ₽	15 583 252 ₽	4 678 511 ₽	163,97%	9 261 399 ₽	183,23%
Камрелизумаб (200 мг, день 1) + паклитаксел 175 мг/м ² +карбо- платин AUC5; цикл 21 день 4 цикла	2 853 242 ₽	5 054 575 ₽	-	-	-	-
Камрелизумаб (200 мг, день 1) + пеметрексед (500 мг/м ² день 1) + карбоплатин (AUC5); цикл 21 день; 4-6 циклов (в среднем - 5)	3 173 994 ₽	6 321 853 ₽	-	-	-	-

По данным анализа минимизации затрат камрелизумаб обеспечивает наименьшие затраты среди сравниваемых ингибиторов PD-1/PD-L1. По итогам анализа стоимость схем с камрелизумабом оказалась ниже как при расчёте годового курса, так и при оценке максимального двухлетнего курса терапии. Экономия варьирует в широком диапазоне – от 33,47% до более 200%, в зависимости от схемы сравнения: – по сравнению с монотерапией атезолизумабом (1 год) – экономия 33,47%; – по сравнению с двухлетним режимом ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия – экономия 207,2%.

Схемы на основе пембролизумаба и атезолизумаба демонстрируют более высокие совокупные затраты в связи с более высокой стоимостью единицы препарата и длительной поддерживающей терапией (каждые 3–6 недель в течение 2 лет).

С учётом признанной клинической сопоставимости препаратов, экономическое преимущество камрелизумаба в сравнении с альтернативами является методологически

значимым результатом и формирует основу для последующего анализа влияния на бюджет.

В целом результаты минимизации затрат безусловно демонстрируют экономическую предпочтительность применения камрелизумаба в первой линии терапии НМРЛ среди всех рассмотренных вариантов иммунотерапии.

Анализ чувствительности КЭА

Устойчивость полученных результатов была проведена методом одностороннего анализ чувствительности. По результатам анализа чувствительности полученные результаты были устойчивы к изменению анализируемых параметров – камрелизумаб оставался наименее дорогостоящей опцией терапии НМРЛ.

Анализ влияния на бюджет

Анализ влияния на бюджет был выполнен для оценки изменения совокупных прямых медицинских затрат системы здравоохранения Российской Федерации при внедрении камрелизумаба в схемы первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых пациентов без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 и при любом или неизвестном уровне экспрессии PD-L1.

Для каждого сценария были сформированы распределение потоков по схемам терапии при текущей практике и перераспределение потоков с учётом проникновения камрелизумаба (30% в первый год, 50% во второй год) (Таблица 6).

Таблица 6. Структура потока взрослых пациентов, получающих комплексную иммуно- и иммунотерапию в первой линии лечения немелкоклеточного рака лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания, используемая в модели АВЕ, %

Вариант терапии	Базовый сценарий*		с Камрелизумаб	
	Первый год	Второй год	Первый год	Второй год
Плоскоклеточный НМРЛ				
Пембролизумаб монотерапия	7,95%	7,95%	5,6%	4,0%
Пембролизумаб+ пеметрексед+ цисплатин	29,4%	29,4%	20,6%	14,7%
Пембролизумаб+ пеметрексед+ карбоплатин AUC 5	29,4%	29,4%	20,6%	14,7%
Атезолизумаб монотерапия	7,95%	7,95%	5,6%	4,0%
Атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	14,3%	14,3%	10,0%	7,1%
Ниволумаб + ипилимумаб	2,8%	2,8%	1,9%	1,4%
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ цисплатин	2,8%	2,8%	1,9%	1,4%

Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 5	2,8%	2,8%	1,9%	1,4%
Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 6	2,8%	2,8%	1,9%	1,4%
Камрелизумаб + пеметрексед + карбоплатин	0%	0%	30%	50%
Неплоскоклеточный НМРЛ				
Пембролизумаб монотерапия	7,95%	7,95%	5,6%	4,0%
Пембролизумаб+#паклитаксел+ карбоплатин AUC 6	73,10%	73,1%	51,2%	36,6%
Атезолизумаб монотерапия	7,95%	7,95%	5,6%	4,0%
Ниволумаб** + ипилимумаб	5,50%	5,5%	3,9%	2,8%
Ниволумаб** + ипилимумаб** + паклитаксел + карбоплатин	5,50%	5,5%	3,9%	2,8%
Камрелизумаб + паклитаксел + карбоплатин AUC5	0,00%	0%	30%	50%

Эти таблицы формируют аналитическую основу АВБ, на которой далее была рассчитана бюджетная нагрузка. Результаты расчётов дисконтированных расходов представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты АВБ популяции взрослых пациентов, получающих комплексную иммуно- и иммунохимиотерапию в первой линии лечения немелкоклеточного (плоскоклеточного и неплоскоклеточного) рака лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания, используемая в модели АВБ, с учетом полной стоимости терапии в год, руб. (дисконтированные)

Вариант терапии		Базовый сценарий, млн. руб.			с Камрелизумаб, млн. руб.			изменение расходов, млн. руб.		
		год		Итого	год		Итого	год		Итого
		1	2		1	2		1	2	
ПК	Пембролизумаб монотерапия	756,0	720,0	1476,0	529,2	360,0	889,2	-226,8	-360,0	-586,8
	Пембролизумаб+#паклитаксел+ карбоплатин AUC 6	7164,5	6620,6	13785,0	5015,1	3310,3	8325,4	-2149,3	-3310,3	-5459,6
	Атезолизумаб монотерапия	498,2	474,4	972,6	348,7	237,2	585,9	-149,4	-237,2	-386,7
	Ниволумаб** + ипилимумаб	870,8	829,3	1700,1	609,5	414,7	1024,2	-261,2	-414,7	-675,9
	Ниволумаб** + ипилимумаб** + паклитаксел + карбоплатин	940,7	888,3	1829,0	658,5	444,1	1102,6	-282,2	-444,1	-726,3
	Камрелизумаб + паклитаксел + карбоплатин AUC5	0,0	0,0	0,0	1877,6	2299,4	4177,1	1877,6	2299,4	4177,1
НПК	Пембролизумаб монотерапия	678,0	645,8	1323,8	474,6	322,9	797,5	-203,4	-322,9	-526,3
	Пембролизумаб+ пеметрексед+ цисплатин	3060,7	2911,3	5972,0	2142,5	1455,7	3598,1	-918,2	-1455,7	-2373,9
	Пембролизумаб+ пеметрексед+ карбоплатин AUC 5	3069,0	2911,3	5980,3	2148,3	1455,7	3603,9	-920,7	-1455,7	-2376,3
	Атезолизумаб монотерапия	645,8	615,0	1260,8	452,1	307,5	759,6	-193,7	-307,5	-501,3
	Атезолизумаб + #паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	1903,6	1777,5	3681,1	1332,5	888,8	2221,3	-571,1	-888,8	-1459,8
	Ниволумаб** + ипилимумаб	390,5	371,9	762,4	273,3	185,9	459,3	-117,1	-185,9	-303,1
	Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ цисплатин	424,3	398,3	822,7	297,0	199,2	496,2	-127,3	-199,2	-326,5
	Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 5	424,7	398,3	823,1	297,3	199,2	496,5	-127,4	-199,2	-326,6
	Ниволумаб + ипилимумаб + пеметрексед+ карбоплаин AUC 6	424,8	398,3	823,2	297,4	199,2	496,6	-127,5	-199,2	-326,6
	Камрелизумаб + пеметрексед + карбоплатин	0,0	0,0	0,0	1873,3	2949,0	4822,3	1873,3	2949,0	4822,3
	Итого для НМРЛ	21251,6	19960,4	41212,0	18627,1	15228,6	33855,7	-2624,5	-4731,8	-7356,3

По результатам АВБ совокупные затраты в сценарии внедрения камрелизумаба оказались на 7 356,3 млн руб. ниже, чем в сценарии текущей практики, что соответствует 17,85% экономии бюджета за двухлетний период. Экономия обусловлена более низкой стоимостью курса терапии камрелизумабом и перераспределением потоков в пользу схем с меньшими совокупными затратами.

Таким образом, внедрение камрелизумаба в первую линию лечения НМРЛ в Российской Федерации позволяет существенно снизить экономическую нагрузку на бюджет и обеспечивает более рациональное использование ресурсов при неизменном уровне клинической эффективности.

Анализ чувствительности АВБ

Анализ чувствительности был проведён с целью оценки устойчивости результатов анализа влияния на бюджет и минимизации затрат к изменению ключевых параметров модели. Использовался односторонний детерминированный анализ чувствительности.

Таблица 8. Результаты анализа чувствительности итогового влияния на бюджет за 2 года популяции взрослых пациентов, получающих комплексную иммуно- и иммунохимиотерапию в первой линии лечения немелкоклеточного (плоскоклеточного и неплоскоклеточного) рака лёгкого при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с IV стадией заболевания, используемая в модели АВБ, с учетом полной стоимости терапии в год с дисконтированием расходов, млн. руб.

Динамический параметр	Итоговое влияние на бюджет за 3 года моделирования, млн. руб. (дисконт)		
	Исходное	-10%	10%
Атезолизумаб	-7 356,3	-7 177,6	-7 535,0
Бевацизумаб		-7 301,4	-7 411,2
Ипилимумаб		-7 271,1	-7 441,5
Карбоплатин		-7 357,7	-7 354,9
Ниволумаб		-7 173,8	-7 538,8
Паклитаксел		-7 357,8	-7 354,8
Пеметрексед		-7 415,3	-7 297,3
Цисплатин		-7 356,2	-7 356,4
Камрелизумаб		-8 100,7	-6 611,9
Численность целевой популяции, чел.		-6 620,7	-8 091,9
Доля пациентов, перешедших на Камрелизумаб в первом году, %		-7 731,4	-6 981,2
Доля пациентов, перешедших на Камрелизумаб во втором году, %		-7 881,1	-6 831,5

Полученные результаты демонстрируют высокую устойчивость модели к изменениям ключевых параметров. Ни одно из допустимых отклонений не привело к нивелированию экономического преимущества камрелизумаба. Это подтверждает корректность выбранных предпосылок, надёжность экономического эффекта и применимость результатов для принятия решений в системе здравоохранения Российской Федерации.

Обсуждение результатов

Современная терапия немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) предусматривает использование нескольких препаратов класса PD-1/PD-L1-ингибиторов, обладающих сопоставимыми показателями эффективности по данным рандомизированных клинических исследований [25]. В условиях высокой клинической значимости заболевания, ограниченности ресурсов и необходимости повышения доступности иммунотерапии для российских пациентов особую актуальность приобретает оценка экономической целесообразности применения отдельных представителей класса.

Мы исходили из клинических показаний камрелизумаба, согласно которым препарат может применяться у взрослых пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ IV стадии при отсутствии мутаций EGFR и транслокаций ALK/ROS1 и при любом или неизвестном статусе PD-L1 [12]. Учитывая сопоставимую эффективность камрелизумаба и других ингибиторов PD-1/PD-L1, экономическая оценка его использования является необходимым элементом принятия решений в клинической практике и системе лекарственного обеспечения.

Результаты проведённого клинико-экономического исследования демонстрируют, что применение камрелизумаба в первой линии лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых пациентов без мутаций EGFR и транслокаций ALK/ROS1 представляет собой экономически предпочтительную стратегию для системы здравоохранения Российской Федерации при сопоставимой клинической эффективности по сравнению с другими ингибиторами PD-1/PD-L1.

В выполненном анализе стоимость полного курса терапии камрелизумабом оказалась ниже стоимости терапии альтернативными ингибиторами PD-1/PD-L1 в большинстве сопоставимых схем. Это объясняется, с одной стороны, более низкой стоимостью лекарственного препарата, а с другой — идентичной длительностью лечения и стандартным режимом поддерживающей терапии, что нивелирует любые структурные различия между схемами иммуно- и иммунохимиотерапии.

Анализ влияния на бюджет демонстрирует существенное снижение общих расходов при переходе к использованию камрелизумаба. За двухлетний период экономия составила 7,36–7,59 млрд рублей в зависимости от применения дисконтирования, что соответствует

снижению бюджетной нагрузки примерно на 18%. Данный эффект был устойчивым в различных моделируемых сценариях и отражает реальную структуру клинической практики, в которой уже присутствуют высокочатратные режимы двойной иммунотерапии и длительные режимы поддерживающей терапии.

Следует подчеркнуть, что в проведенном анализе особенно важна корректная оценка потоков пациентов. По данным реальной клинической практики, только около трети пациентов в первой линии лечения получают иммуно- или иммунохимиотерапию [18]. Это означает, что экономический эффект внедрения камрелизумаба напрямую зависит от структурных особенностей маршрутизации и доступности молекулярного тестирования, определяющих долю пациентов без драйверных мутаций. Устойчивость результатов анализа чувствительности подтверждает, что даже значительные отклонения этих параметров не меняют общего направления экономического эффекта.

Полученные результаты имеют важное значение для формирования политики лекарственного обеспечения. Камрелизумаб демонстрирует клиническую сопоставимость с существующими вариантами терапии при значительно меньших прямых затратах. Это делает препарат потенциально выгодной альтернативой в рамках государственных программ финансирования высокотехнологичной лекарственной терапии, а также может способствовать расширению доступа пациентов к иммунотерапии в регионах.

Необходимо также отметить, что снижение экономической нагрузки сопровождается сохранением ожидаемой клинической эффективности. Препарат может применяться у пациентов с любым уровнем PD-L1, что является дополнительным преимуществом в условиях неоднородности доступности PD-L1-тестирования. Это повышает реалистичность выводов и применимость результатов для практикующих врачей-онкологов и специалистов по клинической фармакологии.

Таким образом, результаты обсуждения подтверждают, что камрелизумаб обладает потенциалом стать экономически предпочтительным и клинически оправданным вариантом терапии первой линии НМРЛ в Российской Федерации. Это соответствует международным подходам рационального использования ресурсов в онкологии и обеспечивает основу для принятия решений в рамках экспертных советов и органов, ответственных за формирование перечней ЖНВЛП и клинических рекомендаций.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд методологических и клинических ограничений, которые могут влиять на точность и переносимость выводов данного исследования.

1. Ограниченность клинических данных и их этническая специфичность. Основной массив данных по камрелизумабу (CameL, CameL-sq) получен в восточноазиатских популяциях. Несмотря на высокую внутреннюю валидность исследований и общую воспроизводимость эффектов PD-1/PD-L1-ингибиторов между этническими группами, генетические, биомаркерные и демографические различия могут влиять на клинические результаты у российских пациентов. Прямые исследования камрелизумаба у пациентов с НМРЛ в российской популяции отсутствуют.

2. Отсутствие корректных не прямых сравнений клинической эффективности. Из-за различий в дизайне, критериях включения, режимах химиотерапии и стратификации по PD-L1 невозможна реализация методологически корректного сетевого метаанализа. Это снижает степень доказательности прямых сравнений между препаратами и требует допущения о сопоставимой эффективности внутри класса PD-1/PD-L1-ингибиторов.

3. Использование распределений пациентов, полученных из ограниченных источников РКП. Данные реальной клинической практики по структуре назначений первой линии НМРЛ в России представлены разрозненно и фрагментарно. Использованный в модели набор пропорций (включая 30,4% иммунотерапии первой линии) основан на доступных публикациях и может не полностью отражать региональную неоднородность. Это является потенциальным источником смещения.

4. Допущения о длительности терапии и поддерживающего лечения. В модели использована максимальная длительность иммунотерапии в 24 месяца, рекомендованная клиническими рекомендациями. Фактическая продолжительность терапии может существенно варьировать, что влияет на стоимость и может приводить как к завышению, так и к занижению расходов.

5. Недоучёт затрат на лечение нежелательных явлений. Хотя профиль токсичности PD-1-ингибиторов сопоставим, потенциальные затраты на лечение иммунных нежелательных реакций (гепатит, тиреоидит, кожные реакции и др.) в модель не включались. Принимая во внимание их невысокую частоту, влияние на общий бюджет минимально, однако полностью исключать его нельзя.

6. Неучтённые затраты, связанные с диагностикой и сопровождением терапии. В анализ включены только прямые затраты на лекарственное обеспечение. Не учитывались затраты на биомаркерное тестирование, оценку PD-L1, мониторинг терапии, КТ-контроль, госпитализации, визиты к онкологу и иные медицинские услуги. Учитывая межсхемную сопоставимость этих затрат, их исключение не искажает сравнительные результаты, но снижает полноту оценки.

7. Ограниченность данных по мутационному статусу у российских пациентов. Несмотря на внедрение молекулярной диагностики, уровень тестирования на драйверные мутации в различных регионах неоднороден. Это затрудняет точное выделение целевой популяции

«пациентов без мутаций EGFR/ALK/ROS1» и может приводить к неточности при определении численности группы, участвующей в модели.

8. Допущения о проникновении камрелизумаба. Доля пациентов, переходящих на камрелизумаб (30% в первый год и 50% во второй), является авторским допущением. Фактическая скорость внедрения препарата может отличаться, особенно в зависимости от решений по включению в клинические рекомендации и программы финансирования.

9. Включение только прямых медицинских затрат. В исследовании не учитывались непрямые затраты (временная нетрудоспособность, оплата труда ухаживающих, социальные выплаты, потеря производительности труда), что занижает социально-экономический эффект терапии, но соответствует принятой позиции плательщика (государственного бюджета).

10. Недоучёт ценовых колебаний и возможных пересмотров ЖНВЛП. Цены препаратов, взятые на момент расчётов, могут изменяться вследствие пересмотров предельных отпускных цен ЖНВЛП, изменений НДС, условий контрактов и госзакупок. Это особенно важно для препаратов с высокой стоимостью одного цикла.

Заключение

Проведена комплексная клинико-экономическая оценка применения камрелизумаба в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых пациентов без драйверных мутаций EGFR/ALK/ROS1 и с любым уровнем экспрессии PD-L1 в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Результаты работы показывают, что камрелизумаб является клинически оправданным и экономически эффективным вариантом терапии первой линии НМРЛ у пациентов без драйверных мутаций. Применение препарата позволяет снизить нагрузку на бюджет здравоохранения при сохранении ожидаемой эффективности лечения, что соответствует принципам рациональной терапии и международным подходам оценки технологий здравоохранения.

Полученные данные могут служить основой для рассмотрения вопроса о включении камрелизумаба в клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и государственные программы лекарственного обеспечения, а также использоваться экспертными советами при оценке целесообразности финансирования инновационной иммунотерапии.

Вклад авторов

М. Ю. Фролов – разработка – дизайна исследования, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, интерпретация результатов, написание, редактирование и оформление статьи, финальное утверждение рукописи;

В. А. Рогов – критический анализ научной и методической литературы, сбор и анализ данных, моделирование, интерпретация результатов, редактирование статьи;

А. С. Саласюк – критический анализ научной и методической литературы, выбор компараторов, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи.

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Список литературы

1. World Health Organization. Global cancer burden growing amidst mounting need for services [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jul 4]. Russian. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 275 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 178 с.
4. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9270.
5. Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, Garassino MC, Heymach JV, Kerr KM, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):71. doi: 10.1038/s41572-024-00551-9.
6. Zhou C, Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, et al. Camrelizumab plus chemotherapy as first-line therapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update from the phase 3 CameL-sq trial [Poster]. Presented at an academic conference; 2025.

7. Zhou C, Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, et al. First-line camrelizumab plus chemotherapy for advanced squamous non-small cell lung cancer: 4-year update from the phase III CameL-sq trial. *ESMO Open*. 2024;9(S3):102641. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102641>
8. Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, Pan Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (CameL-sq): a Phase III randomised trial. *J Thorac Oncol*. 2022;17(4):544-557. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018.
9. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open*. 2025;10(6):105123. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105123.
10. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the CameL randomized phase 3 study. *J Immunother Cancer*. 2024;12(7):e009240. doi:10.1136/jitc-2024-009240
11. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: Extended follow-up of the CameL Phase 3 trial. *J Thorac Oncol*. 2023;18(5):628-639. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.017.
12. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
13. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992–1998. doi:10.1200/JCO.22.01989.
14. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, McClelland M, Moro-Sibilot D, Orlandi F, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909–1924. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.009.
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого (С34) [Интернет]. Москва; 2022 [процитировано 2025 Jul 4]. ID: 30. Рус. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/30_4
16. Zhang X, Wu M, Chen J, Zheng K, Du H, Li B, et al. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(13):e30809. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30809>
17. Basumallik N. *Cancer, Lung Small Cell (Oat Cell)* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Nov 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/>
18. Реутова Е.В., Лактионов К.К. Подходы к диагностике и лечению больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадий в России. Предварительные результаты ретроспективного многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2024;(4):199-204. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.4.199-204>
19. Государственный реестр лекарственных средств РФ [Интернет]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; [процитировано 2025 Oct 10]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5379f809-ef05-44be-8bad-eb1c1c0f55dd
20. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2023* [Internet]. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2023 [cited 2023 Nov 21]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1

21. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
22. Общая характеристика лекарственного препарата Арейма 200 мг. ОХЛП ЛП 007636 РФ RU от 14.03.2025, соответствует экспертному отчету от 28.07.2025 №18725 [Интернет]. [процитировано 2025 Oct 25]. Доступно по: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
23. Общая характеристика лекарственного препарата Пемброриа, 25 мг/мл. ОХЛП ЛП ЛП-№(007241)-(РГ-RU) 26.05.2025, соответствует экспертному отчету от 21.05.2025 №12844 [Интернет].
24. Общая характеристика лекарственного препарата Тецентрик, 60 мг/мл. ОХЛП ЛП ЛП-№(001980)-(РГ-RU) 26.05.2025, соответствует экспертному отчету от 21.05.2025 №12840 [Интернет].
25. Liu W, Huo G, Chen P. Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. *BMC Cancer*. 2023;23(1):458. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10959-3>

Clinical and economic evaluation of camrelizumab use as first-line therapy for non-small cell lung cancer in the Russian Federation

Frolov M. Yu.¹

Rogov V. A.¹

Salasyuk A. S.¹

1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 400066, Volograd, Ploshchad Pavshikh Bortsov, 1

Corresponding Author: Maxim Y. Frolov; **e-mail:** maxim.frolov@internet.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The financial support for this study did not influence the study design, data collection, analysis, interpretation, manuscript writing, or the decision to submit the article for publication.

Funding. This study was supported by Petrovax.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the clinical and economic rationale for the integration of camrelizumab as a first-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) in adult patients without EGFR/ALK/ROS1 mutations and with any level of PD-L1 expression in the Russian healthcare system. **Methods.** Data were obtained from the randomized Camel and Camel-sq clinical trials, as well as other international RCTs evaluating PD-1/PD-L1 inhibitors, domestic epidemiological studies and real-world clinical practice. Given the comparable overall survival, progression-free survival, and objective response rates across studies, a cost-minimisation analysis was performed. A budget impact analysis was conducted over a 24-month time horizon, taking into account patient flow patterns, treatment costs, registered prices of vital and essential medicines, and various camrelizumab uptake scenarios. **Results.** The total cost of a full course of camrelizumab therapy was 33–200% lower than the cost of regimens utilizing other PD-1/PD-L1 inhibitors. In the budget impact analysis, the introduction of camrelizumab led to a reduction in total two-year healthcare expenditures by 7.36–7.59 billion rubles (savings of 17.8–18.0%). A one-way deterministic sensitivity analysis confirmed the robustness of the model as $\pm 10\%$ variations in key parameters did not alter the conclusion that camrelizumab was economically preferable. **Conclusion.** The use of camrelizumab as first-line treatment for NSCLC provides comparable clinical efficacy and substantial cost savings compared to alternative PD-1/PD-L1 inhibitors. These results confirm the economic rationale for camrelizumab use and highlight its potential to expand patient access to immunotherapy within the Russian Federation.

Key words: non-small cell lung cancer, NSCLC, camrelizumab, PD-1/PD-L1 inhibitors, immunotherapy, cost minimization analysis, pharmacoeconomics, budget impact analysis, budgetary impact, clinical comparability, VED, first line therapy, real clinical practice, oncology, economic efficiency

References

1. World Health Organization. Global cancer burden growing amidst mounting need for services [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jul 4]. Russian. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2024 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2024]. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2025. 275 p. (In Russ.)
3. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2024 godu (zabolevaemost') [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity)]. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2025. 178 p. (In Russ.)
4. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):992-1001. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9270.
5. Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, Garassino MC, Heymach JV, Kerr KM, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):71. doi: 10.1038/s41572-024-00551-9.
6. Zhou C, Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, et al. Camrelizumab plus chemotherapy as first-line therapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update from the phase 3 CameL-sq trial [Poster]. Presented at an academic conference; 2025.
7. Zhou C, Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, et al. First-line camrelizumab plus chemotherapy for advanced squamous non-small cell lung cancer: 4-year update from the phase III CameL-sq trial. *ESMO Open.* 2024;9(S3):102641. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102641>
8. Ren S, Chen J, Xu X, Cheng Y, Chen G, Pan Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (CameL-sq): a Phase III randomised trial. *J Thorac Oncol.* 2022;17(4):544-557. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018.
9. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open.* 2025;10(6):105123. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105123.
10. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the CameL randomized phase 3 study. *J Immunother Cancer.* 2024;12(7):e009240. doi:10.1136/jitc-2024-009240
11. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: Extended follow-up of the CameL Phase 3 trial. *J Thorac Oncol.* 2023;18(5):628-639. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.017.
12. Zhou C, Chen G, Huang Y, Zhou J, Lin L, Feng J, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.

13. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992–1998. doi:10.1200/JCO.22.01989.
14. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, McClelland M, Moro-Sibilot D, Orlandi F, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909–1924. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.009.
15. Министерство здравоохранения Россииской Федератсии. Клинические рекомендатсии. Злокachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i lyogkogo (C34) [Clinical guidelines. Malignant neoplasm of the bronchi and lung (C34)]. Moscow; 2022 [cited 2025 Jul 4]. ID: 30. (In Russ.). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/30_4
16. Zhang X, Wu M, Chen J, Zheng K, Du H, Li B, et al. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon.* 2024;10(13):e30809. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30809>
17. Basumallik N. Cancer, Lung Small Cell (Oat Cell) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Nov 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/>
18. Reutova E.V., Laktionov K.K. Podkhody k diagnostike i lecheniyu bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo III–IV stadii v Rossii. Predvaritel'nye rezul'taty retrospektivnogo mnogotsentrovogo neinterventsionnogo nablyudatel'nogo issledovaniya [Approaches to the diagnosis and treatment of patients with stage III–IV non-small cell lung cancer in Russia: Preliminary results of a retrospective multicenter non-interventional observational study]. *Farmateka.* 2024;(4):199-204. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2024.4.199-204>
19. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv RF [State register of medicinal products of the Russian Federation] [Internet]. Moscow: Министерство здравоохранения Россииской Федератсии; [cited 2025 Oct 10]. (In Russ.). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5379f809-ef05-44be-8bad-eb1c1c0f55dd
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2023 [Internet]. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2023 [cited 2023 Nov 21]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
21. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
22. Obshchaya kharakteristika lekarstvennogo preparata Areima 200 mg [Summary of Product Characteristics of the medicinal product Areima 200 mg]. OKhLP LP 007636 RG RU from 14.03.2025, corresponds to the expert report from 28.07.2025 No. 18725 [Internet]. [cited 2025 Oct 25]. (In Russ.). Available from: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
23. Obshchaya kharakteristika lekarstvennogo preparata Pembroria, 25 mg/ml [Summary of Product Characteristics of the medicinal product Pembroria, 25 mg/ml]. OKhLP LP LP-No(007241)-(RG-RU) 26.05.2025, corresponds to the expert report from 21.05.2025 No. 12844 [Internet]. (In Russ.)
24. Obshchaya kharakteristika lekarstvennogo preparata Tezentrik, 60 mg/ml [Summary of Product Characteristics of the medicinal product Tecentriq, 60 mg/ml]. OKhLP LP LP-No(001980)-(RG-RU) 26.05.2025, corresponds to the expert report from 21.05.2025 No. 12840 [Internet]. (In Russ.)
25. Liu W, Huo G, Chen P. Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. *BMC Cancer.* 2023;23(1):458. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10959-3>

Влияние социальной изоляции и одиночества на здоровье пожилых людей

Самойлов Д. С.

оператор научной роты¹

Сухотерин Д. М.

к.м.н., доцент кафедры экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии²

Сухотерина Е. Г.

к.м.н., доцент кафедры экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии²

Пашаев Э. Д.

оператор научной роты¹

1 - Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6Ж

2 - Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2

Автор для корреспонденции: *Самойлов Дмитрий Сергеевич; e-mail: virko-viktor@mail.ru*

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

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

Целью настоящего исследования является проведение комплексного анализа влияния социальной изоляции и одиночества на физическое и психическое здоровье, когнитивные функции и качество жизни пожилых людей. Анализ был основан на всестороннем отборе современных научных публикаций, включая рецензируемые статьи, метаанализы, систематические обзоры, статистические отчеты международных организаций и данные продольных исследований, проведенных в течение последних пяти лет. Исползованные методы исследования включали систематический и сравнительный анализ литературы, контент-анализ ключевых аспектов (физическое, психическое и когнитивное здоровье) и критический обзор с оценкой надежности источников. Результаты анализа показали, что социальная изоляция в основном связана с объективным ухудшением физического здоровья, о чем свидетельствуют снижение скорости ходьбы, сердечно-сосудистые заболевания и смертность. Напротив, одиночество оказало более выраженное влияние на психическое здоровье, проявляющееся в депрессии, а также на когнитивные функции и субъективное восприятие качества жизни. Результаты исследования показали, что такие факторы, как социальный и экономический статус, возраст и пол, действуют как модераторы, усиливая или смягчая последствия этих эффектов. Были выявлены следующие физиологические механизмы влияния: активация систем стресса организма, хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция. Вывод, сделанный по результатам этого исследования, заключается в том, что социальная изоляция и одиночество являются независимыми факторами риска ухудшения здоровья и снижения качества жизни пожилых людей. Опыт пандемии показал, что даже краткосрочная принудительная изоляция может оказать существенное влияние на благополучие. Разработанные меры (индивидуальная поддержка, групповые мероприятия, образовательные программы и цифровые технологии) демонстрируют непостоянную эффективность и требуют дальнейшего совершенствования. Решение этой проблемы требует реализации комплексных мер в области здравоохранения, социальной политики и индивидуальной поддержки.

Ключевые слова: демографическое старение, социальная изоляция, одиночество, пожилые люди, пандемия COVID-19, интервенционные стратегии

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-42-56

Для цитирования: Самойлов Д. С., Сухотерин Д. М., Сухотерина Е. Г., Пашаев Э. Д. Влияние социальной изоляции и одиночества на здоровье пожилых людей. *Медицина* 2025; 13(4): 42-56

Введение

Исследование является нарративным обзором. Критерии включения: Тип исследований – РКИ, метаанализы; группа участников – 60+ лет; годы публикации – 2020-2025. Исключения – статьи, указывающие на локальные данные каких-либо регионов, дублирующие информацию из других статей и ссылающиеся друг на друга. По аннотациям было найдено 105 статей, после исключения осталось 50 статей.

Демографическое старение населения является одной из основных проблем XXI века, сопровождающаяся увеличением доли пожилых людей в структуре общества и уменьшением доли молодого населения. Этот процесс актуализирует проблему увеличивающейся социальной изоляции и одиночества среди старших возрастных групп [14]. Социальная изоляция - объективное состояние, характеризующееся дефицитом социальных связей, ограниченностью контактов с семьей, друзьями, низкой долей участия в общественной деятельности и одиночество (субъективное, болезненное ощущение несоответствия между желаемым и реальным уровнем социальных отношений) – тесно связанные, но концептуально различные конструкты [3]. По данным, собранным Оксфордским университетом, в Великобритании около 9% пожилых испытывают чувство одиночества, а 31% проживают одни [12]. В эпоху пандемии COVID-19, сопровождавшейся серьезной социальной изоляцией и локдаунами, проблема кратковременной, но вынужденной изоляции приобрела особую остроту, показав уязвимость пожилых людей даже в случае кратковременного ограничения социальных контактов [3]. Многочисленные исследования указывают, что негативное влияние изоляции и одиночества на здоровье сопоставимо по масштабу с такими факторами риска, как курение и ожирение [6]. Понимание характера влияния этих факторов на различные аспекты здоровья пожилых людей, выявление уязвимых подгрупп и механизмов, лежащих в основе наблюдаемых отклонений, является критически важным для разработки эффективных превентивных и интервенционных стратегий, направленных на улучшение качества жизни и здоровья стареющего населения.

Цель исследования

Целью данной статьи является комплексный анализ влияния социальной изоляции и одиночества на физическое и психическое здоровье, качество жизни пожилых людей, проводимый на основе современных научных данных. В задачи исследования входит:

- 1) Оценка связи изоляции и одиночества с функциональным статусом (включая объективные показатели, такие как скорость ходьбы, и субъективные, например, трудности в повседневной деятельности).

- 2) Анализ влияния приведенных выше факторов на психическое (депрессивное расстройство, снижение когнитивных функций) и физическое здоровье (сердечно-сосудистые заболевания, выявление биомаркеров стресса и воспаления).
- 3) Изучение роли социально-экономического статуса (СЭС), возраста и пола как предикторов этих взаимосвязей.
- 4) Обсуждение потенциальных механизмов, объясняющих возникновение наблюдаемых ассоциаций.
- 5) Обзор данных об эффективности интервенций, направленных на смягчение последствий изоляции и одиночества.

Анализ основан на данных крупных исследований и систематизированных базах данных, проведенных и составленных в период разгара пандемии COVID-19 [3,7].

Материалы и методы

Поиск информации проводился с использованием информационной базы данных статей Google scholar и зарубежных журналов, таких как Lancet, New England Journal of Medicine.

Были проанализированы различные источники литературы, включая статьи из рецензируемых журналов, таких как PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science и РИНЦ, а также метаанализы, систематические обзоры, данные ВОЗ и других авторитетных организаций, диссертации, монографии по теме, статистические отчеты и результаты лонгитюдных исследований.

Методами исследования послужили систематический анализ литературы, который заключался в отборе и оценке релевантных источников за последние 5 лет; сравнительный анализ, направленный на выявление общих тенденций и противоречий в исследованиях; контент-анализ для тематической группировки данных по ключевым аспектам, а именно психологическому, физическому и когнитивному здоровью; и критический обзор для оценки методологии и достоверности исследований.

Критериями отбора источников были их публикация в рецензируемых журналах, размер выборки для количественных работ не менее 100 человек, акцент на возрастную группу 60+ лет, а также срок публикации — предпочтение отдавалось данным за последние 5 лет для обеспечения актуальности. В случае возникновения противоречивых данных для минимизации субъективности и повышения надежности выводов приоритет отдавался более крупным исследованиям, работам с высоким уровнем доказательности, таким как метаанализы, и публикациям в журналах с высоким импакт-фактором.

Результаты и их обсуждение

1. Функциональный статус и физическая работоспособность

Изученные исследования убедительно демонстрируют негативное влияние как социальной изоляции, так и одиночества на функциональный статус пожилых людей, хотя и с некоторыми различиями в характере воздействия.

Скорость ходьбы. На основании открытых данных было выявлено, что повышение уровня социальной изоляции и одиночества на исходном уровне были независимо связаны с постепенным снижением скорости ходьбы [8]. Ключевым выводом стала роль социально-экономического статуса как значимого предиктора возникновения этой связи. Эффекты изоляции и одиночества на снижение скорости ходьбы были наиболее выражены у людей с низким уровнем благосостояния [8]. У наиболее обеспеченных участников (75-й перцентиль по благосостоянию) высокие уровни изоляции и одиночества практически не влияли на скорость ходьбы (оставалась около 0.85 м/с), тогда как у наименее обеспеченных (25-й перцентиль) при высоких уровнях изоляции/одиночества наблюдалось выраженное снижение скорости (до 0.80 м/с). Это имеет клиническое значение, так как скорость ходьбы ниже 0.80 м/с ассоциирована со сниженной способностью к самостоятельному передвижению, а изменение на 0.03-0.05 м/с считается клинически значимым [8]. Эти данные согласуются с "Моделью резервных возможностей", предполагающей, что социальные и психологические ресурсы могут способствовать повышению устойчивости у лиц с низким СЭС, смягчая негативное влияние материальной депривации на здоровье. Для менее обеспеченных пожилых людей социальные взаимодействия часто являются основным источником информации и поддержки, и их отсутствие сильнее сказывается на физических возможностях [35].

В одном из исследований было показано, что одиночество, но не объективная социальная изоляция, было независимым предиктором увеличения числа трудностей с выполнением бытовых функций (одевание, купание, прием пищи, пользование туалетом, передвижение по комнате, подъем с постели) через 4 лет [6,36,37]. Каждое увеличение балла по шкале одиночества было связано с ухудшением способности выполнения этих функций на 8% (IRR=1.08). Этот эффект не зависел от СЭС. Субъективное чувство одиночества, вероятнее всего, сильно связано с оценкой трудностей и ограничений, которая, может быть подвержена влиянию психологических факторов, таких как низкая эффективность выполняемых действий, сниженное чувство контроля, часто коррелирующее с одиночеством. Объективная изоляция может не влиять напрямую на способность выполнять конкретные бытовые задачи, если человек сохраняет необходимые физические возможности, но одиночество может усугублять восприятие трудностей и снижать мотивацию к преодолению препятствий.

2. Психическое здоровье

Наиболее изученными последствиями изоляции и одиночества в сфере психического здоровья являются депрессия и когнитивные нарушения [24].

Депрессия. Существует тесная и часто двунаправленная связь между одиночеством и депрессией у пожилых людей. Многочисленные исследования, включая лонгитюдные с перекрестным анализом, показывают, что одиночество является значимым предиктором развития депрессивных симптомов в будущем, независимо от объективной социальной изоляции и других факторов риска [6,10]. Анализ данных подтвердил эту связь, а проведенные исследования демонстрируют, что одиночество предсказывает последующие изменения в депрессии сильнее, чем депрессия предсказывает изменения в одиночестве, хотя некоторые источники указывают на взаимное влияние [6]. Механизмы этой связи включают негативные когнитивные паттерны (гиперчувствительность к социальным угрозам, негативное восприятие социальных взаимодействий), сниженную самооценку, нарушение регуляции эмоций и возможное влияние на нейробиологические системы (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось) [11].

Когнитивные функции и деменция. Лонгитюдные исследования указывают на связь как социальной изоляции, так и одиночества с ускоренным когнитивным снижением и повышенным риском развития деменции. Исследования показывают, что более высокие уровни социальной изоляции и одиночества независимо ассоциированы с более быстрым снижением когнитивных функций (память, исполнительные функции) в течение 6 лет наблюдения [9]. Более того, чувство одиночества, а не объективная изоляция, было выявлено как значимый предиктор начала деменции в Амстердамском исследовании пожилых людей [9,13]. Потенциальные механизмы включают снижение когнитивной стимуляции из-за недостатка социальных взаимодействий, усиление депрессивных симптомов, хронический физиологический стресс (повышенный уровень кортизола, воспаление), негативно влияющий на структуру и функцию мозга (особенно гиппокамп), а также ухудшение здоровья сердечно-сосудистой системы, что также является фактором риска когнитивных нарушений [13,14].

3. Физическое здоровье и физиологические механизмы

Влияние изоляции и одиночества распространяется на широкий спектр физических аспектов здоровья [14,15].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Социальная изоляция является установленным фактором риска развития и неблагоприятного течения ССЗ [16,21,29]. Мета-анализы и лонгитюдные исследования показывают, что изолированные люди имеют повышенный риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, госпитализаций и смертности от ССЗ [1,17,18]. Например, социальная изоляция была связана с прогрессированием атеросклероза коронарных

артерий, особенно у женщин [5,8]. Одиночество также ассоциировано с сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия) и неблагоприятными исходами [10,32,34]. Механизмы включают поведенческие пути (менее здоровый образ жизни – курение, низкая физическая активность, нездоровое питание у изолированных/одиноких людей) и прямые физиологические пути. Последние включают хроническую активацию стрессовых систем организма.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Повышенный уровень базального кортизола и нарушение его суточного ритма у одиноких людей.

Воспаление. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (CRP), а также снижение противовоспалительных реакций. Исследования во время COVID-19 изоляции показали значимое повышение биомаркеров воспаления у пожилых людей с высоким исходным уровнем физического и психического здоровья [23,30,31].

Вегетативная дисрегуляция. Нарушение баланса симпатической и парасимпатической нервной системы, проявляющееся в повышенной симпатической активности (например, увеличенная амплитуда прессорных реакций на стресс) и сниженном вагусном тоне, что способствует развитию артериальной гипертензии и аритмий [17,].

Эндотелиальная дисфункция. Ухудшение функции эндотелия сосудов [26,38].

Другие физические исходы. Социальная изоляция и одиночество ассоциированы с повышенным риском общей смертности, ухудшением течения саркопении, нарушением регуляции метаболизма глюкозы и ослаблением иммунного ответа. Пандемия COVID-19 также высветила связь изоляции с отсрочкой или отказом от необходимой медицинской и стоматологической помощи, особенно у одиноких пожилых людей с финансовыми трудностями [4,27,33].

4. Качество жизни и субъективное благополучие

Периоды социальной изоляции, даже относительно кратковременные, оказывают значимое негативное влияние на воспринимаемое качество жизни (КЖ) пожилых людей. Исследование во время месячного локдауна в Южной Каролине показало значительное снижение общего КЖ после изоляции по сравнению с исходным уровнем [26]. Примечательно, что снижение затрагивало все основные аспекты КЖ, измеряемые опросником QoL: достижения, самовыражение, отношения и окружение. Подавляющее большинство участников (84%) испытали снижение КЖ, и лишь 16% сообщили об улучшении. Важными предикторами выраженности снижения КЖ были возраст и исходный уровень КЖ. Участники старшего возраста демонстрировали более значительное снижение КЖ после изоляции. Также была обнаружена сильная отрицательная корреляция между исходным уровнем КЖ и степенью его снижения: люди с более высоким исходным

КЖ до изоляции испытывали большее его падение в период изоляции. Этот неожиданный результат может указывать на то, что высокий уровень КЖ до изоляции частично поддерживался активной социальной жизнью, и ограничение социальных контактов оказалось для этих людей более значимой потерей. Интересно, что, несмотря на объективное усиление социальной изоляции (подтвержденное соответствующей шкалой), общий уровень одиночества (по 3-пунктовой шкале) значимо не изменился, хотя чувство социальной изоляции (отдельный пункт) возросло [26, 30]. Это подчеркивает сложную взаимосвязь между объективными условиями и субъективными переживаниями [26].

5. Роль модераторов: СЭС, возраст, пол

Социально-экономический статус. Как уже обсуждалось на примере скорости ходьбы, СЭС является мощным модератором. Негативные последствия изоляции и одиночества для физического здоровья (особенно функциональных показателей) значительно сильнее выражены у пожилых людей с низким уровнем дохода или благосостояния. "Модель резервных возможностей" объясняет это тем, что социальные ресурсы играют критически важную буферную роль для компенсации недостатка материальных ресурсов у социально-экономически неблагополучных групп [12]. Высокий СЭС может предоставлять доступ к лучшему медицинскому обслуживанию, комфортным условиям жизни, возможностям для поддержания здоровья, делая человека менее зависимым от неформальных социальных сетей для поддержания здоровья. Однако важно отметить, что высокий СЭС не является абсолютной защитой от негативного влияния изоляции на психическое благополучие и качество жизни, как показали исследования во время COVID-19 [11,42].

Возраст. Возрастные различия в восприимчивости к изоляции также значимы. Исследование, связи одиночества с пассивными суицидальными мыслями может быть сильнее выражена у "молодых стариков" (65-75 лет), чем у людей старше 75 лет. Это может быть связано с кумулятивным эффектом изоляции, возрастными изменениями в адаптивных механизмах или специфическими возрастными кризисами [16,7,35].

Пол. Гендерные различия в переживании и последствиях изоляции/одиночества хорошо документированы, хотя результаты не всегда однозначны. Женщины чаще сообщают о чувстве одиночества, в то время как мужчины могут быть более уязвимы к его последствиям для здоровья [24,37]. Например, некоторые исследования показывают, что одиночество оказывает более выраженное негативное влияние на психическое здоровье мужчин, в то время как женщины могут быть более чувствительны к влиянию одиночества на воспалительные реакции [41].

6. Проблемы интервенций

Несмотря на убедительные доказательства вреда изоляции и одиночества, разработка и оценка эффективных интервенций остается сложной задачей.

Систематические обзоры выявляют относительно небольшое количество интервенций, специально направленных на улучшение здоровья через снижение изоляции или одиночества [38]. Многие исследования оценивают влияние на само чувство одиночества или размер социальной сети как первичный исход.

Используемые интервенции включают:

Обучающие программы, направленные на развитие социальных навыков, изменение негативных когнитивных установок относительно социальных взаимодействий [20].

Индивидуальное сопровождение/дружеское общение: регулярные визиты или телефонные звонки волонтеров [20,22].

Групповые активности: клубы по интересам, групповые занятия, психосоциальная реабилитация в группах [20,22,39].

Технологии: использование социальных сетей, видеочатов, онлайн-сообществ для поддержания контактов [28].

Поддержку лиц, осуществляющих уход (например, по телефону) [28, 39].

Эффективность интервенций варьируется. Некоторые программы показывают улучшение социального функционирования, благополучия, уменьшение депрессии, в то время как другие не демонстрируют значимого влияния на уровень одиночества или дают противоречивые результаты при сравнении разных подходов. Например, групповые занятия могут улучшать самочувствие и способствовать новым знакомствам, но не обязательно снижают одиночество. Игровые консоли могут уменьшать чувство одиночества, но не влиять на физическую активность или удовлетворенность жизнью [28].

Вызовы. К трудностям относятся: сложность охвата наиболее изолированных людей, разнородность групп по причинам и типу одиночества (эмоциональное, социальное), необходимость учёта культурных и индивидуальных особенностей, отсутствие единых высокочувствительных инструментов оценки, сложность доказательства причинно-следственной связи в улучшении здоровья именно за счет снижения изоляции/одиночества [23,24,40].

Выводы

Представленные данные однозначно свидетельствуют о том, что социальная изоляция и одиночество являются значимыми независимыми факторами риска ухудшения здоровья и

снижения качества жизни пожилых людей. Эти конструкты, хотя и взаимосвязанные, оказывают различное влияние: социальная изоляция сильнее ассоциирована с ухудшением объективных показателей физического здоровья (скорость ходьбы, сердечно-сосудистые исходы, смертность), тогда как одиночество демонстрирует более тесную связь с психическим неблагополучием (депрессия), субъективными трудностями в повседневной жизни и когнитивным снижением. Негативные последствия усугубляются у лиц с низким социально-экономическим статусом, подчеркивая важность социальных связей как ресурса устойчивости в условиях материальной депривации. Пожилые люди старшего возраста и мужчины могут быть особенно уязвимы к определенным аспектам влияния изоляции и одиночества.

Физиологические механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, включают хроническую активацию стрессовых систем организма (НРА-ось, симпатическая нервная система), приводящую к системному воспалению, эндотелиальной дисфункции и другим патологическим процессам, а также опосредованное влияние через нездоровое поведение. Даже кратковременные периоды вынужденной изоляции, как показал опыт пандемии COVID-19, способны привести к значимому снижению качества жизни по всем основным его аспектам, причем наибольшему риску подвержены те, кто изначально имел высокое КЖ и хорошее здоровье, вероятно, в силу большей зависимости их благополучия от активной социальной жизни.

Несмотря на масштаб проблемы, доказательная база для эффективных интервенций, направленных именно на смягчение последствий изоляции и одиночества для здоровья, остается ограниченной и требует дальнейшего развития. Существующие подходы (обучение, индивидуальное сопровождение, групповые активности, технологии) показывают смешанные результаты. Ключевыми направлениями будущих исследований являются: углубление понимания причинно-следственных механизмов с помощью лонгитюдных исследований и анализа жизненного пути; разработка и валидация комплексных, учитывающих многомерность конструктов инструментов измерения; создание и тщательная оценка адресных, учитывающих специфику уязвимых подгрупп (низкий СЭС, очень старые, мужчины) интервенций; изучение роли современных технологий в поддержании социальных связей и смягчении негативных последствий изоляции. Решение проблемы социальной изоляции и одиночества пожилых людей требует комплексных усилий на уровне общественного здравоохранения, социальной политики и индивидуальной поддержки для сохранения здоровья, функциональной независимости и качества жизни стареющего населения.

Список литературы

1. А. В. Гордиенко. К вопросу о взаимосвязях между параметрами гемодинамики и риском развития острого повреждения почек при инфаркте миокарда у мужчин моложе 60 лет / А. В. Гордиенко, Б. Б. Тасыбаев, Д. В. Носович [и др.] // Актуальные вопросы терапии и эндокринологии у военнослужащих : Материалы Всероссийской всеармейской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения

профессора Д.Я. Шурыгина, Санкт-Петербург, 19 апреля 2023 года. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2023. – С. 32-35. – EDN WQPQDX.

2. Кузин А. А., Емельянов В. Н., Губанов А. П. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 74-76.
3. Емельянов В.Н. COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ / Емельянов В. Н., Вирко В. А., Беседин А. Д. [и др.] // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 17–24.
4. Емельянов В. Н. Санитарно-эпидемиологические особенности ухода за зубными протезами / Емельянов В. Н., Кузин А. А., Зобов А. Е. [и др.] // Медицинский вестник Юга России. 2025. Т. 16, № 2. С. 105–111.
5. Albasheer, O., Abdelwahab, S. I., Zaino, M. R., Aitraifi, A. A. A., Hakami, N., El-Amin, E. I., Alshehri, M. M., Alghamdi, S. M., Alqahtani, A. S., Alenazi, A. M., Alqahtani, B., Alhowime, A., Uddin, S., Khalafalla, H. E. E., & Medani, I. E. (2024). The impact of social isolation and loneliness on cardiovascular disease risk factors: a systematic review, meta-analysis, and bibliometric investigation. *Scientific Reports*, 14, 12871.
6. Barnes TL, MacLeod S, Tkatch R, Ahuja M, Albright L, Schaeffer JA, Yeh CS. Cumulative effect of loneliness and social isolation on health outcomes among older adults. *Aging Ment Health*. 2022;26(7):137–34.
7. Berg-Weger M, Morley JE. Loneliness in old age: an unaddressed health problem. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24:243–5.
8. Bu, F., Zaninotto, P., & Fancourt, D. (2020). Longitudinal associations between loneliness, social isolation and cardiovascular events. *Heart*, 106(18), 1394–1399.
9. Cacioppo, J. T., Hughes, M. E., Waite, L. J., Hawkley, L. C., & Thisted, R. A. (2006). Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging*, 21(1), 140-151.
10. Cené, C. W., Beckie, T. M., Sims, M., ... & American Heart Association. (2022). Effects of objective and perceived social isolation on cardiovascular and brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Journal of the American Heart Association*, 11(16), e026493.
11. Christiansen, J., Lund, R., Qualter, P., Andersen, C. M., Pedersen, S. S., & Lasgaard, M. (2021). Loneliness, social isolation, and chronic disease outcomes. *Annals of Behavioral Medicine*, 55(3), 203–215.
12. NatCen Social Research. (2024). English Longitudinal Study of Ageing: Waves 8-10, 2016-2023, Primary Data: Special Licence Access. 5th Edition. UK Data Service. SN: 8346, DOI: <http://doi.org/10.5255/UKDA-SN-8346-5>
13. Freedman, A., & Nicolle, J. (2020). Social isolation and loneliness: The new geriatric giants: Approach for primary care. *Canadian Family Physician*, 66(3), 176–182.
14. Freak-Poli, R., Ryan, J., Neumann, J. T., Tonkin, A., Woods, R. L., McNeil, J. J., & Nelson, M. (2021). Social isolation, social support and loneliness as predictors of cardiovascular disease incidence and mortality. *BMC Geriatrics*, 21(1), 711.
15. Gené-Badia, J., Comice, P., Belchin, A., Erdozain, M. A., Caliz, L., Torres, S., & Rodríguez, R. (2020). Perfiles de soledad y aislamiento social en población urbana. *Atención Primaria*, 52(4), 224–232.
16. Golaszewski, N. M., LaCroix, A. Z., Godino, J. G., ... & Manson, J. E. (2022). Evaluation of social isolation, loneliness, and cardiovascular disease among older women in the US. *JAMA Network Open*, 5(2), e2146461.
17. Gronewold, J., Engels, M., Duman, E.-M., Joksimovic, L., Müller, F., Hamacher, S., & Hermann, D. M. (2020). Association of social relationships with incident cardiovascular events and all-cause mortality. *Heart*, 106(17), 1317–1323.

18. Hanratty B, Stow D, Collingridge Moore D, Valtorta NK, Matthews F. Loneliness as a risk factor for care home admission in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. 2018;47(6):896–900.
19. Hernández-Ascanio, J., Perula-de Torres, L. Á., Rich-Ruiz, M., González-Santos, J., Mielgo-Ayuso, J., González-Bernal, J., & ASyS Study Collaborative Group. (2023). Effectiveness of a multicomponent intervention to reduce social isolation and loneliness in community-dwelling elders: A randomized clinical trial. *Nursing Open*, 10(1), 48–60.
20. Hodgson S., Watts I., Fraser S., Roderick P., Dambha-Miller H. Loneliness, social isolation, cardiovascular disease and mortality: a synthesis of the literature and conceptual framework // *J R Soc Med*. 2020. Vol. 113, N 5. P. 185–192. DOI: 10.1177/0141076820918236.
21. Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social Relationships and Mortality Risk: A Meta-Analytic Review. *PLoS Medicine*, 7(7), e1000316.
22. Jansson AH, Savikko N, Kautiainen H, Roitto HM, Pitkälä KH. Changes in prevalence of loneliness over time in institutional settings, and associated factors. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020; 89:104043.
23. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System*. Washington, DC: The National Academies Press; 2020.
24. Newman-Norlund R.D., Newman-Norlund S.E., Sayers S., McLain A.C., Riccardi N., Fridriksson J. Effects of social isolation on quality of life in elderly adults. *PLoS ONE*. 2022;17(11):e0276590. doi: 10.1371/journal.pone.0276590
25. Noone C, McSharry J, Smalle M, et al. Video calls for reducing social isolation and loneliness in older people: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD013632.
26. Novak, M., Björklund, M., Kåreholt, I., & Wemrell, M. (2020). Cardiovascular and all-cause mortality attributable to loneliness in older Swedish men and women. *BMC Geriatrics*, 20(1), 201.
27. Pai N., Vella S.-L. The physical and mental health consequences of social isolation and loneliness in the context of COVID-19 // *Curr Opin Psychiatry*. 2022. Vol. 35, N 5. P. 305–310. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000805.
28. Perissinotto, C. M., Stijacic Cenzer, I., & Covinsky, K. E. (2012). Loneliness in Older Persons: A Predictor of Functional Decline and Death. *Archives of Internal Medicine*, 172(14), 1078–1083.
29. Pleń C., Budimir S., Probst T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria // *J Psychosom Res*. 2020. Vol. 139, Art. 110186. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110186.
30. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, et al. Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2022;130(5):782-799. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319811
31. Ran Z., Wei J., Yang G., Yang C. Prevalence of social isolation in the elderly: A systematic review and meta-analysis // *Geriatr Nurs*. 2024. Vol. 58. P. 87–97. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2024.05.008.
32. Shankar, A., Hamer, M., McMunn, A., & Steptoe, A. (2013). Social isolation and loneliness: Relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosomatic Medicine*, 75(2), 161-170.
33. Ren Y, Savadlou A, Park S, Siska P, Epp JR, Sargin D. The impact of loneliness and social isolation on the development of cognitive decline and Alzheimer's Disease. *Front Neuroendocrinol*. 2023; 69:101061. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101061
34. Smith R. W., van den Broek K. C., Renken R. J. [et al.]. Social isolation and risk of heart disease and stroke: analysis of two large UK prospective studies // *Lancet Public Health*. 2021. Vol. 6, N 4. P. e232–e239. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00007-2.

35. Fakoya OA, McCorry NK, Donnelly M. Loneliness and social isolation interventions for older adults: a scoping review of reviews. *BMC Public Health*. 2020;20(1):129. Published 2020 Feb 14. doi:10.1186/s12889-020-8251-6
36. Wen Z, Peng S, Yang L, et al. Factors Associated with Social Isolation in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(3):322-330.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2022.11.008
37. Zafar J., Malik N. I., Atta M. [et al.]. Loneliness may mediate the relationship between depression and the quality of life among elderly with mild cognitive impairment // *Psychogeriatrics*. 2021. Vol. 21, N 5. P. 805–812. DOI: 10.1111/psyg.12740.

The impact of social isolation and loneliness on the health of elderly people

Samoylov D. S.

Scientific department of Russian armed forces¹

Sukhothierin D. M.

Cand. Sc. (medicine), Associate Professor of the Department of Extreme Medicine, Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery²

Sukhothierina E. G.

Cand. Sc. (medicine), Associate Professor of the Department of Extreme Medicine, Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery²

Pashayev E. D.

Scientific department of Russian armed forces¹

1 - S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

2 - St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: *Samoilov Dmitriy Sergeevich; e-mail: virko-viktor@mail.ru*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Abstract

The objective of the present study is to conduct a comprehensive analysis of the impact of social isolation and loneliness on the physical and mental health, cognitive functions and quality of life of older people. The analysis was based on a comprehensive selection of contemporary scientific publications, encompassing peer-reviewed articles, meta-analyses, systematic reviews, statistical reports from international organizations, and data from longitudinal studies conducted within the last five years. The research methods employed included systematic and comparative literature analysis, content analysis on key aspects (physical, mental and cognitive health) and a critical review with an evaluation of the reliability of the sources. The results of the analysis demonstrated that social isolation is predominantly associated with an objective deterioration in physical health, as indicated by reduced walking speed, cardiovascular disease and mortality. Conversely, loneliness exhibited a more pronounced impact on mental health, manifesting in depression, as well as on cognitive function and subjective perception of quality of life. The findings of the study indicated that factors such as social and economic status, age, and gender function as moderators, thereby amplifying or mitigating the consequences of these effects. The physiological mechanisms of influence were identified as follows: activation of the body's stress systems, chronic inflammation and endothelial dysfunction. The conclusion drawn from this research was that social isolation and loneliness are independent risk factors for health deterioration and reduced quality of life in older people. The experience of the pandemic demonstrated that even short-term enforced isolation can have a substantial impact on well-being. The interventions developed (individual support, group activities, educational programs and digital technologies) demonstrate inconsistent effectiveness and require further improvement. The resolution of this issue necessitates the implementation of comprehensive measures within the domains of healthcare, social policy and individual support.

Keywords: demographic aging, social isolation, loneliness, elderly people, COVID-19 pandemic, interventional strategies

References

1. A. V. Gordienko. K voprosu o vzaimosvyazyah mezhdu parametrami gemodinamiki i riskom razvitiya ostrogo povrezhdeniya pochk pri infarkte miokarda u muzhchin molozhe 60 let / A. V. Gordienko, B. B. Tasybaev, D. V. Nosovich [et al.] // Aktual'nye voprosy terapii i endokrinologii u voennosluzhashchih : Materialy Vserossijskoj vsearmejskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 100-letiyu so dnya rozhdeniya professora D.Ya. Shurygina, Sankt-Peterburg, 19 aprelya 2023 goda. – Sankt-Peterburg: Voенno-medicinskaya akademiya imeni S.M.Kirova, 2023. – S. 32-35. – EDN WQPDQX. (In Russ.)
2. Kuzin A. A., Emel'yanov V. N., Gubanov A. P. Ispol'zovanie mediko-ekonomicheskogo podhoda v ocenke social'no-epidemiologicheskoy znachimosti boleznej organov dyhaniya. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. 2019; 18 (1): 74-76. (In Russ.)
3. Emel'yanov V.N. COVID-19 i ego nesootvetstvie harakteristikam patogenov I gruppy patogennosti: sravnitel'nyj analiz / Emel'yanov V. N., Virko V. A., Besedin A. D. [et al.] // *Vestnik UGMU*. 2024. № 3. S. 17–24. (In Russ.)
4. Emel'yanov V. N. Sanitarно-epidemiologicheskije osobennosti uhoda za zubnymi protezami / Emel'yanov V. N., Kuzin A. A., Zobov A. E. [et al.] // *Medicinskij vestnik Yuga Rossii*. 2025. T. 16, № 2. S. 105–111. (In Russ.)
5. Albasheer, O., Abdelwahab, S. I., Zaino, M. R., Aitraifi, A. A. A., Hakami, N., El-Amin, E. I., Alshehri, M. M., Alghamdi, S. M., Alqahtani, A. S., Alenazi, A. M., Alqahtani, B., Alhowime, A., Uddin, S., Khalafalla, H. E. E., & Medani, I. E. (2024). The impact of social isolation and loneliness on cardiovascular disease risk factors: a systematic review, meta-analysis, and bibliometric investigation. *Scientific Reports*, 14, 12871.
6. Barnes TL, MacLeod S, Tkatch R, Ahuja M, Albright L, Schaeffer JA, Yeh CS. Cumulative effect of loneliness and social isolation on health outcomes among older adults. *Aging Ment Health*. 2022;26(7):137–34.
7. Berg-Weger M, Morley JE. Loneliness in old age: an unaddressed health problem. *J Nutr Health Aging*. 2020;24:243–5.
8. Bu, F., Zaninotto, P., & Fancourt, D. (2020). Longitudinal associations between loneliness, social isolation and cardiovascular events. *Heart*, 106(18), 1394–1399.
9. Cacioppo, J. T., Hughes, M. E., Waite, L. J., Hawkley, L. C., & Thisted, R. A. (2006). Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging*, 21(1), 140-151.
10. Cené, C. W., Beckie, T. M., Sims, M., ... & American Heart Association. (2022). Effects of objective and perceived social isolation on cardiovascular and brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Journal of the American Heart Association*, 11(16), e026493.
11. Christiansen, J., Lund, R., Qualter, P., Andersen, C. M., Pedersen, S. S., & Lasgaard, M. (2021). Loneliness, social isolation, and chronic disease outcomes. *Annals of Behavioral Medicine*, 55(3), 203–215.
12. NatCen Social Research. (2024). English Longitudinal Study of Ageing: Waves 8-10, 2016-2023, Primary Data: Special Licence Access. 5th Edition. UK Data Service. SN: 8346, DOI: <http://doi.org/10.5255/UKDA-SN-8346-5>.
13. Freedman, A., & Nicolle, J. (2020). Social isolation and loneliness: The new geriatric giants: Approach for primary care. *Canadian Family Physician*, 66(3), 176–182.
14. Freak-Poli, R., Ryan, J., Neumann, J. T., Tonkin, A., Woods, R. L., McNeil, J. J., & Nelson, M. (2021). Social isolation, social support and loneliness as predictors of cardiovascular disease incidence and mortality. *BMC Geriatrics*, 21(1), 711.
15. Gené-Badia, J., Comice, P., Belchin, A., Erdozain, M. A., Caliz, L., Torres, S., & Rodríguez, R. (2020). Perfiles de soledad y aislamiento social en población urbana. *Atención Primaria*, 52(4), 224–232.

16. Golaszewski, N. M., LaCroix, A. Z., Godino, J. G., ... & Manson, J. E. (2022). Evaluation of social isolation, loneliness, and cardiovascular disease among older women in the US. *JAMA Network Open*, 5(2), e2146461.
17. Gronewold, J., Engels, M., Duman, E.-M., Joksimovic, L., Müller, F., Hamacher, S., & Hermann, D. M. (2020). Association of social relationships with incident cardiovascular events and all-cause mortality. *Heart*, 106(17), 1317–1323.
18. Hanratty B, Stow D, Collingridge Moore D, Valtorta NK, Matthews F. Loneliness as a risk factor for care home admission in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. 2018;47(6):896–900.
19. Hernández-Ascanio, J., Perula-de Torres, L. Á., Rich-Ruiz, M., González-Santos, J., Mielgo-Ayuso, J., González-Bernal, J., & ASyS Study Collaborative Group. (2023). Effectiveness of a multicomponent intervention to reduce social isolation and loneliness in community-dwelling elders: A randomized clinical trial. *Nursing Open*, 10(1), 48–60.
20. Hodgson S., Watts I., Fraser S., Roderick P., Dambha-Miller H. Loneliness, social isolation, cardiovascular disease and mortality: a synthesis of the literature and conceptual framework // *J R Soc Med*. 2020. Vol. 113, N 5. P. 185–192. DOI: 10.1177/0141076820918236.
21. Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social Relationships and Mortality Risk: A Meta-Analytic Review. *PLoS Medicine*, 7(7), e1000316.
22. Jansson AH, Savikko N, Kautiainen H, Roitto HM, Pitkälä KH. Changes in prevalence of loneliness over time in institutional settings, and associated factors. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020; 89:104043.
23. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System*. Washington, DC: The National Academies Press; 2020.
24. Newman-Norlund R.D., Newman-Norlund S.E., Sayers S., McLain A.C., Riccardi N., Fridriksson J. Effects of social isolation on quality of life in elderly adults. *PLoS ONE*. 2022;17(11):e0276590. doi: 10.1371/journal.pone.0276590
25. Noone C, McSharry J, Smalle M, et al. Video calls for reducing social isolation and loneliness in older people: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD013632.
26. Novak, M., Björklund, M., Kåreholt, I., & Wemrell, M. (2020). Cardiovascular and all-cause mortality attributable to loneliness in older Swedish men and women. *BMC Geriatrics*, 20(1), 201.
27. Pai N., Vella S.-L. The physical and mental health consequences of social isolation and loneliness in the context of COVID-19 // *Curr Opin Psychiatry*. 2022. Vol. 35, N 5. P. 305–310. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000805.
28. Perissinotto, C. M., Stijacic Cenzer, I., & Covinsky, K. E. (2012). Loneliness in Older Persons: A Predictor of Functional Decline and Death. *Archives of Internal Medicine*, 172(14), 1078–1083.
29. Pleń C., Budimir S., Probst T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria // *J Psychosom Res*. 2020. Vol. 139, Art. 110186. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110186.
30. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, et al. Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2022;130(5):782-799. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319811
31. Ran Z., Wei J., Yang G., Yang C. Prevalence of social isolation in the elderly: A systematic review and meta-analysis // *Geriatr Nurs*. 2024. Vol. 58. P. 87–97. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2024.05.008.
32. Shankar, A., Hamer, M., McMunn, A., & Steptoe, A. (2013). Social isolation and loneliness: Relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosomatic Medicine*, 75(2), 161-170.

33. Ren Y, Savadlou A, Park S, Siska P, Epp JR, Sargin D. The impact of loneliness and social isolation on the development of cognitive decline and Alzheimer's Disease. *Front Neuroendocrinol.* 2023; 69:101061. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101061
34. Smith R. W., van den Broek K. C., Renken R. J. [et al.]. Social isolation and risk of heart disease and stroke: analysis of two large UK prospective studies // *Lancet Public Health.* 2021. Vol. 6, N 4. P. e232–e239. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00007-2.
35. Fakoya OA, McCorry NK, Donnelly M. Loneliness and social isolation interventions for older adults: a scoping review of reviews. *BMC Public Health.* 2020;20(1):129. Published 2020 Feb 14. doi:10.1186/s12889-020-8251-6
36. Wen Z, Peng S, Yang L, et al. Factors Associated with Social Isolation in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24(3):322-330.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2022.11.008
37. Zafar J., Malik N. I., Atta M. [et al.]. Loneliness may mediate the relationship between depression and the quality of life among elderly with mild cognitive impairment // *Psychogeriatrics.* 2021. Vol. 21, N 5. P. 805–812. DOI: 10.1111/psyg.12740.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: от проблем регистрации заболеваемости до современной оценки ситуации (обзор литературы)

Дук Н. А.

аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии¹

Лукьяненко Н. В.

д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии¹

Щучинова Л. Ю.

д.м.н., профессор, научно-исследовательский центр «Здоровьесбережение»¹

1 – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, 40

Автор для корреспонденции: Дук Надежда Александровна; **e-mail:** duk130896@gmail.com
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно сотни миллионов пациентов по всему миру сталкиваются с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. В развитых странах такие инфекции возникают у 5–15% госпитализированных, а в странах с ограниченными ресурсами риск увеличивается в 2–20 раз. За последние два десятилетия в России ежегодно регистрируется около 30 тысяч случаев ИСМП, однако эксперты считают реальное число значительно выше — до 2–2,5 миллиона человек. Цель исследования — провести анализ литературного обзора о современном состоянии проблемы распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В качестве материалов и методов использовались актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов. Поиск литературы осуществлялся в таких базах данных, как PubMed, Elibrary. В результате проведенного исследования установлено: инфекционные заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи, остаются важной проблемой, требующей комплексных мер и междисциплинарного сотрудничества. Недостаточная эффективность эпидемиологического надзора приводит к недооценке важности профилактики ИСМП и снижает эффективность борьбы с этими инфекциями. Вопрос формирования резистентности многих микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам подчеркивает значимость межбактериальных взаимодействий в повышении эффективности лечебных, диагностических и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: учет и регистрация ИСМП, профилактика ИСМП, антибиотикорезистентность, эпидемиология

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-57-71

Для цитирования: Дук Н. А., Лукьяненко Н. В., Щучинова Л. Ю. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: от проблем регистрации заболеваемости до современной оценки ситуации (обзор литературы). *Медицина* 2025; 13(4): 57-71

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно сотни миллионов пациентов во всем мире сталкиваются с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. В развитых странах ИСМП возникают у 5–15% госпитализированных пациентов, а в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения риск возрастает в 2–20 раз [1,2,13].

В середине XX века рост числа учреждений здравоохранения, развитие инвазивных методов лечения и широкое использование антибиотиков привели к увеличению случаев внутрибольничных инфекций. В развитых странах (США, Европа) это совпало с осознанием рисков антибиотикорезистентности и последствий послевоенных эпидемий. В СССР до 1983 г. отсутствовала системная регистрация, а ресурсы направлялись на борьбу с инфекциями вне больниц (например, туберкулез, дифтерия).

Официальное признание проблемы регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в России началось с 1983 года, под давлением научного сообщества и данных о вспышках (например, послеоперационные инфекции) Минздрав СССР впервые признал существование внутрибольничных инфекций, что стало первым шагом к системной борьбе [6-8].

В последнее 20 лет в России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев ИСМП ($\approx 0,8$ на 1000 пациентов). Однако, по данным экспертов, их истинное число составляет не менее 2–2,5 млн человек [3,13].

Согласно государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», в 2023 году в медицинских организациях зарегистрировано 27 124 случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). При этом в Российской Федерации акцент выявления и регистрации нозологических форм ИСМП смещен в сторону инфекций области хирургического вмешательства, гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц [2].

Цель исследования

Цель исследования – провести анализ литературного обзора о современном состоянии проблемы распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Задачи

1. Обзор литературных данных ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости ИСМП в мире и Российской Федерации за 2013-2023гг.
2. Оценка литературных данных состояния эпидемиологического надзора за ИСМП на современном этапе.
3. Обзор литературных данных о биологических аспектах ИСМП на современном этапе.
4. Обзор литературных данных о состоянии контроля ИСМП на современном этапе.

Материалы и методы

В ходе работы были проанализированы актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов. Поиск литературы осуществлялся в таких базах данных, как PubMed, Elibrary.

Доклад ВОЗ за 2024г. «О состоянии мер по профилактике инфекций и инфекционному контролю (ПИИК) в мире». Литературные источники зарубежных и Российских авторов о содержащие информацию об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, и мерах обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.

Результаты исследования и их обсуждение

В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2024г. «О состоянии мер по профилактике инфекций и инфекционному контролю (ПИИК) в мире» отмечается определенный прогресс в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Большое внимание экспертами уделяется гигиенических аспектам, определяющим циркуляцию устойчивых к противомикробным препаратам (УПП) возбудителей во внешней среде и определяющим дальнейшую широту распространения ИСМП в медицинских организациях [4,5]. Сокращение их негативного воздействия, по их мнению, входит в число наиболее экономически эффективных способов борьбы с этой проблемой в медицинских учреждениях.

Авторы отмечают количественную недостаточность действующих программ по ПИИК, которые имеются в 71% стран. В 2023–2024 гг. только в 6% стран такие программы соответствовали минимальным требованиям ВОЗ при 90% – целевом показателе, намеченном ВОЗ на 2030 г. в глобальном плане действий и механизме мониторинга.

Обращается внимание на рост заболеваемости ИСМП в странах с низким и средним уровнем дохода почти в 20 раз выше, чем в странах с высоким уровнем дохода.

По литературным данным [3,6,7,9,11,12,14,15] ИСМП поражают 5–10% пациентов, находящихся в стационарах, и занимают десятое место в ряду причин смертности населения. Пациенты с ИСМП находятся в стационаре в 2-3 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. Это является причиной роста стоимости лечения в 3-4 раза, а риска летального исхода в 5–7 раз. Экономический ущерб от ИСМП в Российской Федерации может достигать как минимум 10–15 млрд рублей в год [1,2]. Эти инфекции значительно снижают качество жизни пациента, приводят к потере репутации учреждения здравоохранения.

В европейских странах в структуре «большой четверки» ИСМП, классифицированных по локализации примерно 17% приходится на инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), 24% – на инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в том числе внутрибольничные пневмонии, 27% на ИМП, 10,5% – на инфекции кровотока (ИКР)[15,18,35].

Структура ИСМП по локализации, как и распределение случаев ИСМП по другим переменным, может варьировать в значительной степени в зависимости от многообразия факторов, определяющих риск возникновения ИСМП в специфических условиях конкретной ЛПМО.

Согласно мнению авторов [17,21], в мире среди мест инфицирования ИСМП лидирующую позицию занимают отделения реанимации и интенсивной терапии.

В 2021 г. в структуре ИСМП по местам выявления первую ранговую позицию в медицинских организациях как РФ, так и УФО и СФО заняли акушерские стационары и перинатальные центры, где было зарегистрировано 30962 случая (50,5%) — 3134 (48,6%) и 2627 (42,2%) соответственно (Рис. 1) [18].

Рис. 1. Структура мест выявления инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов медицинских организаций в субъектах Российской Федерации Уральского и Сибирского федеральных округов в 2021 г.



Одним из значимых и важных факторов, ведущих к неэффективности профилактики ИСМП, является недостаточная система эпидемиологического надзора и ее значимого раздела эпидемиологического наблюдения, в т.ч. полнота учета и регистрации ИСМП [7,8,9]. Это ведет к недооценке актуальности проблемы, отсутствию данных об обуславливающих их факторах риска и, соответственно, низкой эффективности борьбы с этими заболеваниями.

В разных странах мира система эпидемиологического надзора имеет различные варианты реализации ее подсистем. Различаются подходы как к выявлению, учету и регистрации, так и к сбору сведений о месте и времени их наибольшего риска [7,15], что обуславливает вариабельность показателя распространенности ИСМП от 7,5% в странах с высоким уровнем дохода до 19,1% в странах с низким и средним уровнем дохода. В Российской Федерации на федеральном уровне отработана система регистрации и учета ИСМП с использованием формы федерального статистического наблюдения № 2, раздел 3, «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи». Однако на уровне субъектов подходы к организации данной деятельности существенно различаются.

Согласно официальным данным, в РФ акцент выявления и регистрации нозологических форм ИСМП смещен в сторону инфекций области хирургического вмешательства, гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц [6,11,14]. Ведущее место по регистрации ИСМП на протяжении последних 10 лет в РФ занимают хирургические стационары. Отмечается существенный недоучет инфекций мочевыводящих путей, в отдельных субъектах — полное отсутствие регистрации таких нозологических форм, как инфекции мочевыводящих путей, внутрибольничные пневмонии, гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц, инфекции в области хирургического вмешательства [13].

Актуальность сохраняют вопросы выявления, регистрации и учета ИСМП у персонала медицинских организаций, выполняющих профессиональные обязанности в условиях высоких биологических рисков. В РФ с 2020 года подлежат официальной регистрации ИСМП, связанные с исполнением служебных обязанностей у персонала медицинских организаций. В пандемический период (2020—2021 гг.) ведущую роль в структуре ИСМП занимал COVID-19. Отмечалась регистрация таких нозологических форм ИСМП, как гепатит С, туберкулез, острые кишечные и прочие инфекции [16].

Среди основных патогенов, вызывающих такие инфекции, выделяются бактерии *Staphylococcus aureus*, включая его метициллин-резистентные штаммы (MRSA), и *Klebsiella pneumoniae*. *Staphylococcus aureus* является одной из наиболее частых причин тяжелых инфекций, таких как сепсис и пневмония, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. *Klebsiella pneumoniae*, в свою очередь, вызывает инфекции дыхательных путей и мочевыводящей системы, часто проявляя устойчивость к антибиотикам, что существенно осложняет лечение [19-25].

Staphylococcus aureus, включая MRSA, обладает рядом факторов вирулентности, таких как способность к адгезии на поверхности тканей и медицинских устройств, а также выработка токсинов, повреждающих клетки и ткани организма [21]. Эти механизмы способствуют высокой устойчивости патогенов и их способности к быстрому распространению в

медицинской среде. В акушерских стационарах, например, установлена структура инфекционной заболеваемости: у новорожденных доминировали конъюнктивиты (83,8%) и пиодермии (7,5%), а у родильниц преобладали послеродовые эндометриты (80,6%) и послеоперационные инфильтраты [10].

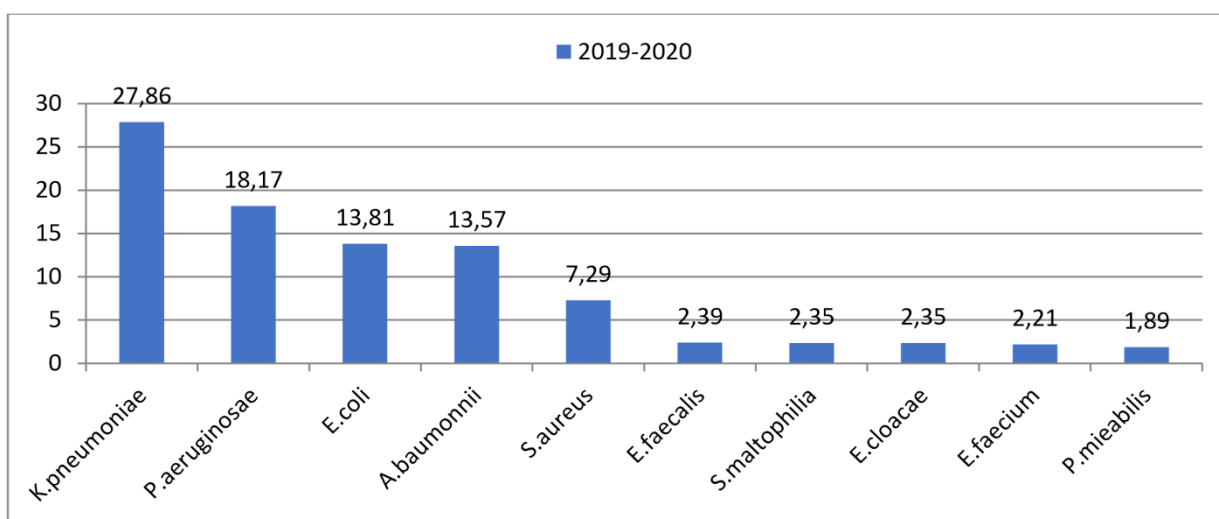
Инфекции, вызванные патогенами в медицинских учреждениях, могут значительно ухудшать прогноз лечения пациентов. Например, инфекции, вызванные *Klebsiellapneumoniae*, сопряжены с высокой смертностью, достигающей 50% в случае сепсиса. Такие инфекции часто требуют длительного лечения, включая использование мощных антибиотиков, что увеличивает риск развития побочных эффектов и осложнений. При этом «селекция высоковирулентных штаммов микроорганизмов с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, а также снижение защитных сил пациентов приводят к формированию госпитальных штаммов инфекций» [19,22,23].

В этиологической структуре внутрибольничных инфекций лидирующая роль принадлежит грамотрицательным возбудителям и, в частности, *K. pneumoniae*, на долю которого приходится около 20% случаев данной нозологии. Чаще всего регистрируются инфекции кровотока, абдоминальные инфекции, пневмонии и инфекции, связанные с хирургическим вмешательством [1,2]. Летальность у пациентов с инфекциями, вызванными карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*, остается высокой и варьируется от 18 до 72%. На частоту летальных исходов оказывают влияние локализация инфекционного процесса, тяжесть состояния, коморбидный профиль пациента и длительность применения antimicrobных препаратов (АМП) [27,30]. Повышенное внимание исследователей к изучению клинических изолятов *K. pneumoniae* связано, в первую очередь, с биологическими свойствами данных микроорганизмов, в частности с их вирулентностью и высокой устойчивостью к широкому спектру antimicrobных препаратов [28,29,31]. Антибиотикорезистентность (АБР) клебсиелл, как правило, связана с наличием генетических детерминант, расположенных на мобильных элементах (плазидах, транспозонах, интегронах, IS-элементах и т.д.) [24,26,27]. Массовое применение в качестве эмпирической терапии β -лактамов широкого спектра привело к селекции штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а затем и штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Локализация генов БЛРС и карбапенемаз на подвижных генетических элементах способствовала быстрому внутривидовому и межвидовому переносу этих ферментов [23]. Особенно большое число антибиотикорезистентных штаммов отмечается среди *Klebsiella pneumoniae* [30]. Распространение полирезистентных нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* приобретает эпидемический характер, при этом отмечаются региональные особенности доминирования определенных геновариантов, отличающихся по характеру фенотипических проявлений [24]. Наряду с множественной резистентностью все большую значимость имеет гипервирулентность, также связанная с приобретением дополнительного генетического материала и формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти детерминанты. Наряду с широко распространенной проблемой АБР в литературе описывается устойчивость *Klebsiella pneumoniae* к дезинфектантам и антисептикам. Одним из механизмов устойчивости бактерий к дезинфектантам и антисептикам является экспрессия системы эффлюкса, которая кодируется генами *qacE*, *qacED1*, *serA*, широко распространенными среди грамотрицательных бактерий [26,27]. Описано, что гены группы *qac* (quaternary ammonium

сompound – четвертичное аммониевое соединение) часто выявляются в ассоциации с генами, кодирующими устойчивость к АМП разных групп, в том числе к β -лактамам (карбапенемазы), так как обе группы генов локализуются в плазмидо-опосредованных интегронах 1 класса. В свете этого, нужно учитывать возможность неспецифической селекции антибиотико-резистентных штаммов грамотрицательных бактерий при нерациональном применении дезинфектантов и антисептиков.

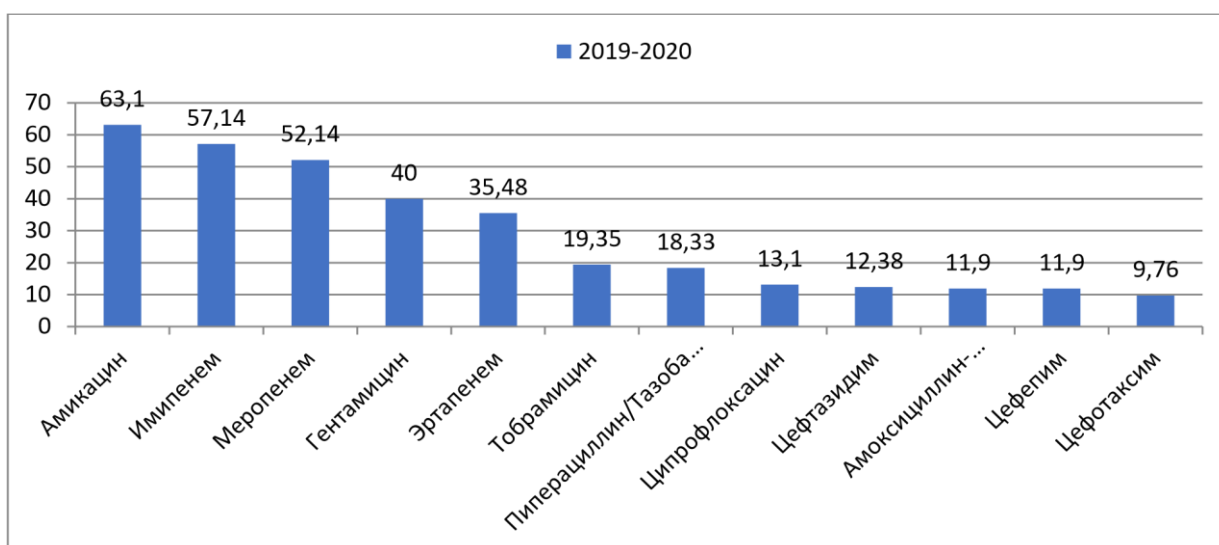
Иллюстрирует данные процессы микробиологический пейзаж возбудителей ИСМП – ситуация в России за 2019-2020 гг. (Рис. 2).

Рис. 2. Микробиологический пейзаж возбудителей ИСМП – ситуация в России за 2019-2020 гг.



Анализ микробиологического пейзажа за период 2019-2020 гг. стационаров России свидетельствовал о преобладании в общей структуре *K. pneumoniae*: 27,86% и высокой резистентности к антибактериальным препаратам (Рис. 3).

Рис. 3. Чувствительность к антибактериальным средствам *Klebsiella sp.* по России 2019-2020 гг.



В области биологической безопасности МО авторы предлагают оптимальную схему ее основных компонентов (Рис. 4).

Рис.4. Основные компоненты системы обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях стационарного типа.

Основные компоненты системы обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях стационарного типа



Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ставит перед собой цель снижение уровня инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, посредством разработки и внедрения эффективных рекомендаций по их профилактике. При этом акцент делается на профилактике, минимизации передачи инфекций и обеспечении безопасности как пациентов, так и медицинского персонала. ВОЗ подчеркивает важность соблюдения гигиенических норм, применения современных методов дезинфекции и обучения медицинского персонала [9,12].

Качественная реализация технологий дезинфекции и стерилизации способствует обеспечению эпидемиологической безопасности в медицинских организациях [8,9]. Мониторинг оценки качества дезинфекционных и стерилизационных процедур, наряду с эпидемиологическим и микробиологическим мониторингом, является одним из ключевых элементов системы эпидемиологического надзора за ИСМП [8,9,12].

По мнению экспертов, продолжающаяся ежегодная регистрация в РФ очагов инфекций с парентеральным механизмом передачи обусловлена наличием дефектов контроля дезинфекционно-стерилизационного режима. Отсутствие достаточного объема информации о результатах анализа применяемых дезинфектантов, их соответствия действующим нормативным документам, результатов оценки чувствительности микроорганизмов к применяемым дезинфекционным средствам затрудняют грамотное планирование профилактических мероприятий и реализацию мотивированных управленческих решений [9].

Среди ключевых мер профилактики, рекомендованных ВОЗ, особое место занимает гигиена рук. Организация разработала руководство, включающее концепцию "Пять моментов гигиены рук", направленное на предотвращение передачи патогенов в медицинских учреждениях. Эти меры охватывают использование антисептических средств и соблюдение правил мытья рук в критические моменты ухода за пациентами, что значительно снижает риск распространения инфекций [7,8].

Обучение медицинского персонала является неотъемлемой частью рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая акцентирует внимание на необходимости регулярного повышения квалификации и информирования работников здравоохранения о современных подходах к контролю инфекций. В условиях пандемии COVID-19 [16] ВОЗ обновила свои рекомендации, включая использование средств индивидуальной защиты, что стало важным элементом защиты как пациентов, так и медицинского персонала. Можно отметить, что при определении случая внутрибольничной инфекции стоит руководствоваться критериями, изложенными в рекомендациях «Определение внутрибольничных инфекций» Центра по контролю заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Это подчеркивает значимость применения международных стандартов в обучении и практике, что способствует обеспечению высокого уровня безопасности в медицинских учреждениях.

Мониторинг и оценка внедрения рекомендаций играют ключевую роль в их эффективности. ВОЗ отмечает, что внедрение систем мониторинга инфекций позволяет сократить их распространение на 30%. Это достигается благодаря регулярному анализу данных, выявлению слабых мест в системе контроля и своевременному принятию корректирующих мер. Эпидемиологическое наблюдение, являясь неотъемлемой частью системы инфекционного контроля, подчеркивает значимость мониторинга как инструмента в борьбе с инфекциями в медицинских учреждениях.

Выводы

1. Инфекционные заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи, остаются актуальной проблемой, требующей комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия.
2. Недостаточная эффективность эпидемиологического надзора ведет к недооценке актуальности проблемы профилактики ИСМП и определяет недостаточность эффективности борьбы с этими заболеваниями.
3. Проблемы формирования резистентности большого числа микроорганизмов к АМП и дезинфектантам определяет роль и значимость микробиологического мониторинга в эффективности лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий.

Список литературы

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад: М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

3. Авчинникова, Д. А. Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях Смоленской области / Д. А. Авчинникова, А. В. Руссиянов // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 5-8.
4. Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп. *Антибиотики и химиотерапия* 2013; 58(3-4): 10-13.
5. Акимкин, В. Г. Актуальные направления научных исследований в области инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе / В. Г. Акимкин, А. В. Тутельян // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2018. – № 4(301). – С. 46-50. – DOI 10.35627/2219-5238/2018-301-4-46-50.
6. Бадамшина, Г. Г. Анализ многолетней динамики заболеваемости родильниц инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи / Г. Г. Бадамшина, В. Б. Зиятдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1(67). – С. 5-8.
7. Брико, Н. И. Деятельность Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Н. И. Брико, О. В. Ковалишена, Р. В. Полибин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. Россия, Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Нумиком». – 2017. – Том 16. – № 6 (97). – С. 79-83.
8. Брико, Н. И. Общее содержание и ключевые компоненты эпидемиологической безопасности медицинской деятельности / Н. И. Брико, Е. Б. Брусина, Л. П. Зуева [и др.] // Поликлиника. – 2015. -№ 1-3. – С. 12-16.
9. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. №6. С. 4-10.
10. Гладкова, Л. С. Эпидемиологическая оценка показателя отношения случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, новорожденных к случаям внутриутробной инфекции / Л. С. Гладкова, И. А. Тихонова, Ш. Л. Восканян // Московская медицина. – 2016. – № S1(12). – С. 97.
11. Зарипова А. З., Бадамшина Г. Г., Зиятдинов В. Б., Исаева Г. Ш. Эпидемиологический анализ заболеваемости новорожденных инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 2. – С. 238–239.
12. Зуева, Л. П. Эпидемиологические проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в современный период. Новые горизонты профилактики / Л. П. Зуева, А. В. Любимова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 2(63). – С. 7-13.
13. Информационный бюллетень. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2022. 56 с.
14. Кузьмин, В. Н. Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 52.
15. Некоторые аспекты развития эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) / А. П. Бондаренко, В. А. Шмыленко, О. Е. Троценко, Т. А. Зайцева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. – № 36(36). – С. 92-97.
16. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под редакцией И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. – М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. – 132 с.

17. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у родильниц / А. Е. Агарев, Т. Д. Здольник, М. С. Коваленко, В. В. Зотов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 565-574.
18. Смирнова С.С., Егоров И.А., Малкова Е.В., Жуйков Н.Н., Шелкова Е.С., Зайнагабдинова Ю.Р., Семенов А.В. Анализ выявления и регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Уральском и Сибирском федеральных округах в 2021 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 27. – №2. – С. 98-127.
19. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2014; 16(4): 254-265.
20. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопрigора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2020; 22(1): 4-19.
21. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., Портнягина У.С., Рог А.А., Руднов В.А., Барканова О.Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016; 61(5-6): 32-42.
22. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20: 1812-1820.
23. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 969-976.
24. Hou X.H., Song X.Y., Ma X.B., Zhang S.Y., Zhang J.Q. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol.* 2015; 46(3): 759-768, doi: 10.1590/S1517-838246320140138
25. Kaushik M., Kumar S., Kapoor R.K., Viridi J.S., Gulati P. Integrins in Enterobacteriaceae: diversity, distribution and epidemiology. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2018; 51(2): 167-176, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.004
26. Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M., Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes qacE and qacEA1 in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 159(2): 173-178.
27. Kucken D., Heinz-Hubert F., Kaukfers P.M. Association of qacE and qacEA1 with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000; 183(1): 95-98.
28. Monaco M., Gianì T., Raffone M., Arena F., Garcia-Fernandez A., Pollini S.; Network EuSCAPE-Italy; Grundmann H., Pantosti A., Rossolini G.M. et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19(42): 14-18.
29. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 785-796.
30. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017; 41(7): 252-275, doi: 10.1093/femsre/fux013
31. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016; 80(3): 629-661, doi: 10.1128/MMBR.00078-15
32. Paulsen I.T., Brown M.H., Skurray R.A. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol. Rev.* 1996; 60(4): 575-608

33. Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Radstrom P., et al. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37(4): 761-768.
34. Ramirez M.S., Traglia G.M., Lin D.L., Tran T., Tolmasky M.E. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-Negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. *Microbiol Spectr.* 2014; 2(5), doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0016-2013
35. Rodríguez-Baño J., Cisneros J.M., Cobos-Trigueros N., Fresco G., Navarro-San Francisco C., Gudiol C., Horcajada J.P., López-Cerero L., Martínez J.A., Molina J., Montero M., Paño-Pardo J.R., Pascual A., Peña C., Pintado V., Retamar P., Tomás M., Borges-Sa M., Garnacho-Montero J., Bou G. Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(5): 337.e1337.e21, doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.009

Healthcare-associated infections: from challenges in morbidity registration to a contemporary situation assessment (literature review)

Duk N. A.¹

Lukyanenko N. V.¹

Shchuchinova L. Yu.¹

1 – Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 656031, Altai Territory, Barnaul, Lenin street 40

Corresponding Author: Duk Nadezhda; **e-mail:** duk130896@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

According to the World Health Organization, hundreds of millions of patients around the world experience medical-related infections every year. In developed countries, such infections occur in 5-15% of those hospitalized, and in countries with limited resources, the risk increases by 2-20 times. Over the past two decades, about 30 thousand cases of ISMP have been registered in Russia annually, but experts believe the real number is much higher — up to 2-2.5 million people. The purpose of the study is to analyze the literature review on the current state of the problem of the spread of infections associated with medical care. Current literary sources of domestic and foreign authors were used as materials and methods. The literature was searched in such databases as PubMed and Elibrary. As a result of the conducted research, it was established that infectious diseases associated with the provision of medical care remain an important problem requiring comprehensive measures and interdisciplinary cooperation. The insufficient effectiveness of epidemiological surveillance leads to an underestimation of the importance of the prevention of ISMP and reduces the effectiveness of the fight against these infections. The issue of the formation of resistance of many microorganisms to antibiotics and disinfectants emphasizes the importance of inter-bacterial interactions in improving the effectiveness of therapeutic, diagnostic and preventive measures.

Keywords: accounting and registration of ISMP, prevention of ISMP, antibiotic resistance, epidemiology

References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report: Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.)
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. – 364 p. (In Russ.)
3. Avchinnikova, D. A. The problem of infections associated with the provision of medical care in medical institutions of the Smolensk region / D. A. Avchinnikova, A.V. Russiyanov // Smolensk medical Almanac. – 2018. No. 1. pp. 5-8. (In Russ.)
4. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Batyrshin I.M., Popenko L.N., Shlyapnikov S.A., Ilyina E.N., Sidorenko S.V. Sensitivity of gram-negative bacteria, carbapenemase producers, to antibiotics of various groups. Antibiotics and Chemotherapy 2013; 58(3-4):10-13. (In Russ.)
5. Akimkin, V. G. Actual directions of scientific research in the field of infections related to medical care at the present stage / V. G. Akimkin, A.V. Tutelyan // Population health and habitat – ZNISO. – 2018. – № 4(301). – Pp. 46-50. – DOI 10.35627/2219-5238/2018-301-4-46-50. (In Russ.)
6. Badamshina, G. G. Analysis of the long-term dynamics of the incidence of maternity hospitals with infections related to medical care / G. G. Badamshina, V. B. Ziatdinov // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2017. – Vol. 12, No. 1(67). – pp. 5-8. (In Russ.)
7. Briko, N. I. The activities of the National Association of Specialists in the control of infections related to the provision of medical care / N. I. Briko, O. V. Kovalishena, R. V. Polibin // Epidemiology and vaccine prevention. Russia, Moscow: Numikom Limited Liability Company. – 2017. – Tom 16. – № 6 (97). – Pp. 79-83. (In Russ.)
8. Briko, N. I. General content and key components of epidemiological safety of medical activity / N. I. Briko, E. B. Brusina, L. P. Zueva [et al.] // Polyclinic. – 2015. -№ 1-3. – pp. 12-16. (In Russ.)
9. Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V. and others. Infections related to medical care: a modern prevention doctrine. Part 2. The main provisions // Epidemiology and Vaccine prevention. 2018. Vol. 17. No. 6. pp. 4-10. (In Russ.)
10. Gladkova, L. S. Epidemiological assessment of the ratio of cases of infections related to the provision of medical care in newborns to cases of intrauterine infection / L. S. Gladkova, I. A. Tikhonova, Sh. L. Voskanyan // Moscow medicine. – 2016. – No. S1(12). – p. 97. (In Russ.)
11. Zaripova A. Z., Badamshina G. G., Ziatdinov V. B., Isaeva G. Sh. Epidemiological analysis of the incidence of newborn infections associated with medical care // Kazan Medical Journal. – 2017. – Vol. 98, No. 2. – pp. 238-239. (In Russ.)
12. Zueva, L. P. Epidemiological problems of infections associated with medical care, in the modern period. New horizons of prevention / L. P. Zueva, A.V. Lyubimova // Preventive and clinical medicine. – 2017. – № 2(63). – Pp. 7-13. (In Russ.)
13. Information bulletin. Infections related to the provision of medical care (IMT): Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2022. 56 p. (In Russ.)
14. Kuzmin, V. N. Monitoring of nosocomial infection in an obstetric hospital / V. N. Kuzmin // Attending physician. – 2017. – No. 1. – p. 52. (In Russ.)

15. Some aspects of the development of the epidemic process of infections associated with medical care (literature review) / A. P. Bondarenko, V. A. Shmylenko, O. E. Trotsenko, T. A. Zaitseva // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. – 2019. – № 36(36). – Pp. 92-97.(In Russ.)
16. The new coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: methodological recommendations / edited by I.V. Bukhtiyarov, Yu.Yu. Gorblyansky. – M.: AMT, FGBNU «Research Institute of MT», 2021. – 132 c.(In Russ.)
17. Forecasting the development of infections associated with the provision of medical care in maternity hospitals / A. E. Agarev, T. D. Zdolnik, M. S. Kovalenko, V. V. Zotov // Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov. 2017. Vol. 25, No. 4. pp. 565-574.(In Russ.)
18. Smirnova S.S., Egorov I.A., Malkova E.V., Zhuikov N.N., Shelkova E.S., Zainagabdinova Yu.R., Semenov A.V. Analysis of detection and registration of infections related to medical care in the Ural and Siberian Federal districts in 2021 // Epidemiology and infectious diseases. – 2022. – Vol. 27. – No. 2. – pp. 98-127.
19. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antibiotic resistance of nosocomial Enterobacteriaceae strains in Russian hospitals: results of the MARATHON multicenter epidemiological study in 2011-2012. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2014; 16(4):254-265. (In Russ.)
20. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprigora I.V., Shagin D.A. Why Klebsiella pneumoniae is becoming a leading opportunistic pathogen. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2020; 22(1): 4-19.(In Russ.)
21. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelonov S.V., Portnyagina U.S., Rog A.A., Rudnov V.A., Barkanova O.N. Prevalence and clinical significance Nosocomial infections in Russian medical institutions: an ERGINI study. *Antibiotics and chemotherapy* 2016; 61(5-6): 32-42.(In Russ.)
22. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae clonal groups. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20: 1812-1820.
23. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 969-976.
24. Hou X.H., Song X.Y., Ma X.B., Zhang S.Y., Zhang J.Q. Molecular characterization of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae isolates. *Braz J Microbiol.* 2015; 46(3): 759-768, doi: 10.1590/S1517-838246320140138
25. Kaushik M., Kumar S., Kapoor R.K., Viridi J.S., Gulati P. Integrins in Enterobacteriaceae: diversity, distribution and epidemiology. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2018; 51(2): 167-176, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.004
26. Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M., Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes qacE and qacEA1 in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 159(2): 173-178.
27. Kucken D., Heinz-Hubert F., Kaukfers P.M. Association of qacE and qacEA1 with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2000; 183(1): 95-98.
28. Monaco M., Gianini T., Raffone M., Arena F., Garcia-Fernandez A., Pollini S.; Network EuSCAPE-Italy; Grundmann H., Pantosti A., Rossolini G.M. et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19(42): 14-18.
29. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 785-796.
30. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017; 41(7): 252-275, doi: 10.1093/femsre/fux013
31. Paczosa M.K., Meccas J. Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016; 80(3): 629-661, doi: 10.1128/MMBR.00078-15

32. Paulsen I.T., Brown M.H., Skurray R.A. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol. Rev.* 1996; 60(4): 575-608

33. Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Radstrom P., et al. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37(4): 761-768.

34. Ramirez M.S., Traglia G.M., Lin D.L., Tran T., Tolmasky M.E. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-Negatives: the *Klebsiella pneumoniae* Paradigm. *Microbiol Spectr.* 2014; 2(5), doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0016-2013

35. Rodríguez-Baño J., Cisneros J.M., Cobos-Trigueros N., Fresco G., Navarro-San Francisco C., Gudiol C., Horcajada J.P., López-Cerero L., Martínez J.A., Molina J., Montero M., Paño-Pardo J.R., Pascual A., Peña C., Pintado V., Retamar P., Tomás M., Borges-Sa M., Garnacho-Montero J., Bou G. Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(5): 337.e1337.e21, doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.009

Влияние факторов риска, связанных с оказанием медицинской помощи, на резистентность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину (мета-анализ)

Семёнов С. А.

врач-эпидемиолог¹

ORCID: 0000-0003-3437-832X, eLibrary SPIN: 8774-6450

Хасанова Г. Р.

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины²

ORCID: 0000-0002-1733-2576, eLibrary SPIN: 6704-2840

1 – Автономное учреждение Чувашской Республики "Городская стоматологическая поликлиника" Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Автор для корреспонденции: Семёнов Сергей Александрович; e-mail: sergejsetenov596@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Актуальность. Для разработки мер борьбы с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам важно исследовать факторы, ассоциированные с развитием антибиотикорезистентности. **Цель исследования.** Провести систематический обзор и метаанализ исследований ассоциации отдельных факторов, связанных с оказанием медицинской помощи, с развитием заболеваний, вызванных пенициллин-резистентными (или нечувствительными) штаммами *Streptococcus pneumoniae*. **Методы.** Был проведен поиск литературы с использованием электронных баз данных PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar. Глубина поиска - с января 1980 г. по декабрь 2024 г. Отобраны исследования на английском языке. Отбор статей и мета-анализ осуществлялись в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE. **Выводы.** Предшествующий прием бета-лактамов антибиотиков в течение 1 или 3 месяцев (ОШ=2,74, 95% ДИ 1,44-5,2, $p=0,002, I^2=0$) ОШ=2,12 (95% ДИ 1,62-2,78, $p=0,001, I^2=38\%$, соответственно), госпитализация в последние полгода (ОШ= 1,45, 95% ДИ 1,06-1,99, $p=0,02, I^2=19\%$), нозокомиальный характер инфекции (ОШ= 2,13, 95% ДИ 2,66-2,72, $p=0,001, I^2=22\%$), пневмония, перенесенная в течение последнего года (ОШ= 1,85, 95% ДИ 1,29-2,66, $p=0,001, I^2=43\%$) явились значимыми факторами риска развития нечувствительности пневмококков к пенициллину. Значимыми факторами риска развития резистентности пневмококков к пенициллину являются прием антибиотиков в последние 3 месяца до обследования и госпитализация в последние полгода (ОШ= 2,42, 95% ДИ 1,45-4,04, $p=0,001, I^2=79\%$).

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Streptococcus pneumoniae*, пневмококк, пневмококковая инфекция, факторы риска, резистентность к пенициллину, чувствительность к пенициллину

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-72-89

Для цитирования: Семёнов С. А., Хасанова Г. Р. Влияние факторов риска, связанных с оказанием медицинской помощи, на резистентность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину (мета-анализ). Медицина 2025; 13(4): 72-89

Введение

Пенициллин с момента его создания стал активно применяться для лечения пневмоний. Его появление вызвало настоящую революцию в терапии пневмококковой инфекции с впечатляющим снижением показателей летальности от различных ее форм [1]. Однако уже с 60-х годов прошлого века начали фиксироваться случаи неудачных исходов, связанных с отсутствием ожидаемой эффективности пенициллина при лечении пневмоний [2]. В настоящее время распространение резистентности микроорганизмов к антибиотикам стало глобальной проблемой. В отдельных странах Европы доля выделенных штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину достигает 25–50%, а в глобальном масштабе оценивается в 33% [3]. Имеются подтверждения того, что выделение резистентных к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae* является фактором риска летального исхода при инвазивных пневмококковых инфекциях [4]. Проблема резистентности пневмококков к антибиотикам еще более усугубилась в условиях пандемии COVID-19, когда наряду с массовым и часто бесконтрольным приемом антибиотиков населением возросла и частота регистрации пневмоний, не только вирусных, но и с вовлечением бактериальной флоры, в том числе и пневмококков [4].

Для разработки мер борьбы с устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам важно исследовать факторы, ассоциированные с развитием антибиотикорезистентности.

В систематических обзорах, изучавших факторы риска резистентности других микроорганизмов (MRSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) к бета-лактамам антибиотикам, установлена роль предшествующего приема антибиотиков, пребывания в отделениях реанимации, искусственной вентиляции легких, центральной венозной катетеризации, трахеостомии, мужского пола, сахарного диабета, перенесенных ранее заболеваний почек, длительного приема кортикостероидов в качестве факторов риска развития устойчивости к антибиотикам [5-8]. В тоже время, в исследованиях, изучавших факторы риска нечувствительности пневмококков к пенициллину, имеются существенные расхождения в результатах [4]. Метаанализы по изучению этого вопроса ранее не выполнялись.

Цель исследования

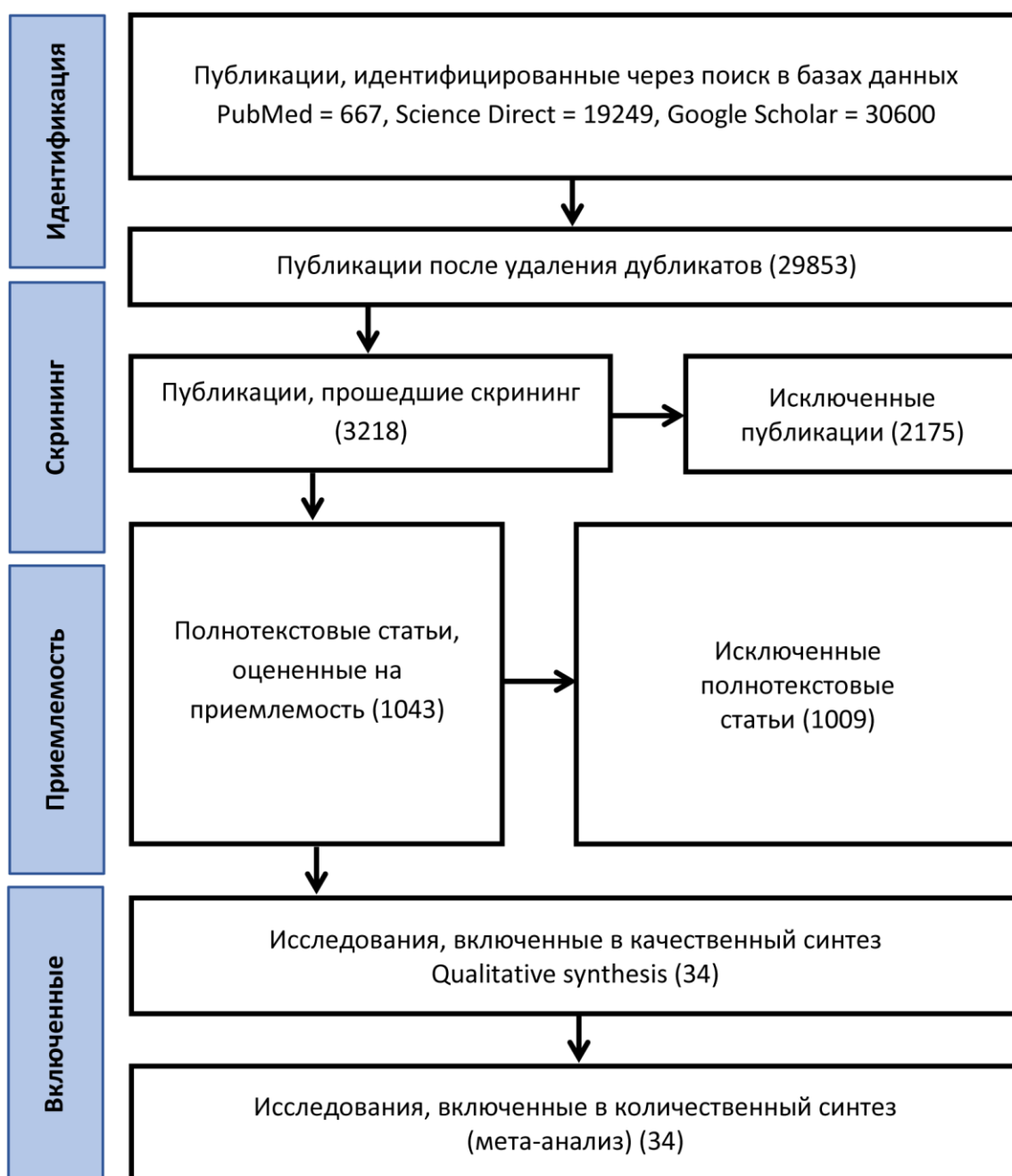
Цель исследования: провести систематический обзор и метаанализ исследований об ассоциации отдельных факторов, связанных с оказанием медицинской помощи, с развитием заболеваний, вызванных пенициллин-резистентными (или нечувствительными) штаммами *Streptococcus pneumoniae*.

Методы и материалы

Стратегия поиска и критерии отбора

Поиск источников осуществлялся в поисковых системах PubMed, ScienceDirect, Google Scholar. Время публикации – с 1 января 1980 года по 31 декабря 2024 года; отобраны исследования «случай-контроль» и поперечные (срезовые) (рисунок 1).

Рисунок 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в мета-анализ (PRISMA 2009 Блок-схема)



Группой «случаев» считали пациентов, у которых выделяли нечувствительные (резистентные) к антибиотикам изоляты, группой контроля – чувствительные. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: “*Streptococcus pneumoniae*”, “*pneumococci*”, “antibiotic”, “antimicrobial”, “resistance”, “resistant”, “risk factors”. Отбор статей и мета-анализ осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA Group и MOOSE [9-10]. Отобраны статьи на факторы риска нечувствительности и резистентности к пенициллину. Качество исследований типа «случай-контроль» оценивали по Шкале Ньюкасл-Оттава; качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов [11]. Количественная оценка качества поперечных (срезовых) исследований не проводилась.

Нечувствительными к пенициллину считали штаммы, имеющие минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) отсечения 0,06 мг/л, в соответствии с «менингеальным критерием» нечувствительности к пенициллину EUCAST и CLSI [12,13]. В качестве критерия резистентности к пенициллину выбран критерий CLSI для перорального приема, МИК отсечения 2 мг/л по пенициллину [13]. Факторы риска нечувствительности к пенициллину и полной резистентности к нему оценивались отдельно.

Отбор статей проводился последующим критериям: оригинальные исследования; в исследовании изучалась антибиотикорезистентность пневмококков и данные представлены для пневмококков; представлены количественные данные для проведения мета-анализа; чувствительность к пенициллину определялась согласно требованиям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам и Института клинических и лабораторных стандартов, США [12-13]. Критерия исключения: исследования на животных, истории болезни, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, неопубликованные материалы, обзоры и редакционные статьи.

Отобраны исследования, где изучались факторы риска, связанные с оказанием медицинской помощи, и приемом антибиотиков: 1) эпизод госпитализации в предыдущие 3 месяца до обследования, 2) эпизод госпитализации в предыдущие 6 месяцев до обследования, 3) эпизод госпитализации в предыдущие 12 месяцев до обследования, 4) нозокомиальная инфекция, 5) прием любых антибиотиков в последний месяц, 6) прием любых антибиотиков в последние 3 месяца, 7) прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев, 8) прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев, 9) прием β -лактамных антибиотиков в последний месяц, 10) прием β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца, 11) прием не β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца, 12) пневмония, перенесенная в течение последних 12 месяцев. В данной статье не рассмотрены факторы риска антибиотикорезистентности пневмококков, изученные только в одном исследовании или в нескольких исследованиях с невозможностью объединения данных.

Статистический анализ

Для дихотомических переменных рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Использован метод Мантела-Хензела. Степень гетерогенности оценена с помощью коэффициента I^2 . Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при $I^2 > 40\%$. Построение «форест» и воронкообразных диаграмм выполнено с помощью программного обеспечения Review Manager 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания), Microsoft Office Excel 2010, MetaXLv.5.3 для приложения Excel 2007 Microsoft Windows 7 (http://www.epigear.com/index_files/metaxl.html). Результаты метаанализа мы считали значимыми при $p < 0,05$. Оценка смещения публикаций проводилась при количестве исследований в мета-анализе 5 и более с определением индекса асимметрии Luis Furuya–Kanamori (LFK index) [14-15]. Была проведена мета-регрессия для исследований со значимой гетерогенностью и количеством исследований более 5. При проведении мета-регрессии было рассмотрено влияние на итоговый результат систематических ошибок отбора (группы высокого риска приема антибиотиков, высокого риска выявления антибиотикорезистентности), систематических ошибок измерения (используемые методы идентификации и проведения анализа) и других модераторов эффекта (временной период проведения исследования, соотношение по полу и возрасту, территория проживания).

Результаты

В ходе поиска из баз данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar для проведения систематического обзора было найдено 50516 статьи, после удаления дубликатов осталось 29853 статьи.

После проведенного скрининга публикаций для полнотекстового анализа были отобраны 1043 статьи. На следующем этапе было исключено 1009 полнотекстовых статей, из них 969 статей были обзорами, 24 статьи не содержали всех необходимых данных, 16 статей не подходили по микробиологическим показателям. В итоге пригодными для систематического обзора оказались 34 статьи, из них 32 – дизайна «случай-контроль» и 2 – поперечные (срезовые) (рисунок 1, таблица 1) [16-49]. В исследованиях Nava, 1994 и Clavo-Sanchez, 1997 одновременно имелись данные о нечувствительности и резистентности пневмококков к пенициллину [20,31]. Общее количество выделенных изолятов от пациентов, включенных в исследования, составило 7868.

Таблица 1. Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований [16-49]

Название статьи	Страна	Этническая группа	Дизайн	Случаи/контроли	Факторы риска*	Имеются ли данные для мета-анализа	Проводился ли многофакторный анализ	Оценка качества в баллах
Статьи, включенные в систематический обзор по критерию нечувствительности к пенициллину <i>Streptococcus pneumoniae</i> . МИК отсечения 0,06 мг/л								
Pallares 1987	Испания	Европейцы	Случай-контроль	24/48	1,4,5,11	Да	Да	8
Garcia-Leoni 1992	Испания	Европейцы	Случай-контроль	59/80	1,4,5,8	Да	Нет	7
Nava 1994	Испания	Европейцы	Случай-контроль	88/286	2,7,11	Да	Да	8
Welby 1994	США	Смешанная	Случай-контроль	35/101	8	Да	Нет	7
Block 1995	США	Смешанная	Случай-контроль	48/109	7	Да	Нет	7
Lee 1995	Южная Корея	Азиаты	Поперечное (срезовое)	79/36	1,4	Да	Нет	Нет
Friedland 1995	Южная Африка	Смешанная	Случай-контроль	25/53	4,10	Да	Нет	7
Setchanova 1995	Болгария	Европейцы	Случай-контроль	43/60	1,7,11,12	Да	Нет	8
Arnold 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	40/60	10,11	Да	Да	8
Bedos 1996	Франция	Европейцы	Случай-контроль	302/1624	1,4,5	Да	Да	8
Kronenberger 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	29/180	1,4,7	Да	Нет	8
Meynard 1996	Франция	Европейцы	Случай-контроль	14/35	1,7,11,12	Да	Да	8
Mannheimer 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	24/24	3,6,9	Да	Нет	7
Fairchok 1996	США	Смешанная	Случай-контроль	25/27	8*	Да	Нет	7
Clavo-Sanchez 1997	Испания	Европейцы	Случай-контроль	47/48	2,4,5,11	Да	Да	7
Einarsson 1998	Исландия	Европейцы	Случай-контроль	36/36	7	Да	Нет	7
Adwan 1999	Палестина	Азиаты	Случай-контроль	99/14	6,10	Да	Нет	8
Deeks 1999	Аргентина, Уругвай	Смешанная	Случай-контроль	99/175	1,4,7,11,12	Да	Да	8
Kellner 1999	Канада	Смешанная	Случай-контроль	99/483	2,6	Да	Да	8
Tsolia 1999	Греция	Европейцы	Поперечное (срезовое)	12/95	6,7	Да	Нет	Нет
Winston 1999	США	Смешанная	Случай-контроль	65/411	1,7	Да	Нет	7
Dejthevaporn 2000	Таиланд	Азиаты	Случай-контроль	73/51	1,4,7	Да	Да	8
Haddad 2000	США	Смешанная	Случай-контроль	12/288	2	Да	Нет	8
Ciftci 2001	Турция	Смешанная	Случай-контроль	39/71	1,7,9	Да	Да	7
Roberts 2001	США	Смешанная	Случай-контроль	50/50	2,7,11,12	Да	Нет	7
Kellner 2002	Канада	Смешанная	Случай-контроль	30/45	6	Да	Да	8
Kim 2002	Южная Корея	Азиаты	Случай-контроль	74/77	2,4	Да	Да	8
Klepser 2003	США	Смешанная	Случай-контроль	89/142	6	Да	Нет	7
Ruhe 2003	США	Смешанная	Случай-контроль	98/205	4	Да	Да	8
Yanagihara 2004	Япония	Азиаты	Случай-контроль	129/177	11	Да	Нет	7
Ishida 2008	Япония	Азиаты	Случай-контроль	64/77	7	Да	Да	8
Tsai 2013	Тайвань	Азиаты	Случай-контроль	249/81	3	Да	Да	8
Статьи, включенные в метаанализ по критерию резистентности к пенициллину <i>Streptococcus pneumoniae</i> . МИК отсечения 2 мг/л.								
Nava 1994	Испания	Европейцы	Случай-контроль	21/353	2,4,7	Да	Да	8
Ruhe 2004	США	Смешанная	Случай-контроль	33/270	2,4	Да	Да	8
Choi 2012	Южная Корея	Азиаты	Случай-контроль	39/78	4,5	Да	Нет	7
Clavo-Sanchez 1997	Испания	Европейцы	Случай-контроль	47/48	7	Да	Да	7

* Примечание: 1. Госпитализация в последние 3 месяца до обследования; 2. Госпитализация в последние 6 месяцев до обследования; 3. Госпитализация в последние 12 месяцев до обследования; 4. Нозокомиальная

инфекция; 5. Пневмония в последние 12 месяцев; 6. Прием любых антибиотиков в последний месяц; 7. Прием любых антибиотиков в последние 3 месяца; 8. Прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев; 9. Прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев; 10. Прием β -лактамных антибиотиков в последний месяц; 11. Прием β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца; 12. Прием не β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца.

Результаты метаанализа суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Результаты мета-анализа

Фактор риска	Количество исследований	Количество лиц с фактором риска в группе «случаев»	Общая численность группы «случаев»	Количество лиц с фактором риска в группе «контроля»	Общая численность группы «контроля»	Результат мета-анализа, (95% ДИ)	P	I ² , %
<i>Результаты мета-анализа по факторам риска нечувствительности к пенициллину Streptococcus pneumoniae: МИК отсечения 0,06 мг/л</i>								
Прием β -лактамных антибиотиков в последний месяц	3	57	81	107	210	2,74 (1,44-5,2)	0,002	0
Прием любых антибиотиков в последний месяц	6	137	282	196	770	2,93 (2,1-4,08)	0,001	37
Прием β -лактамных антибиотиков в последние 3 мес.	9	147	308	387	1249	2,12 (1,62-2,78)	0,001	38
Прием любых антибиотиков в последние 3 месяца	13	286	676	366	1640	2,4 (1,95-2,97)	0,001	80
Прием не β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца	4	37	154	62	268	1,3 (0,8-2,12)	0,29	77
Прием любых антибиотиков в последние 6 месяцев	3	45	109	75	214	2,21 (1,26-3,87)	0,006	39
Прием любых антибиотиков в последние 12 месяцев	2	41	66	18	87	6,72 (3,09-14,65)	0,001	0
Госпитализация в последние 3 месяца	11	233	786	577	2761	1,64 (1,36-1,99)	0,001	70
Госпитализация в последние 6 месяцев	6	89	266	274	1364	1,45 (1,06-1,99)	0,02	19
Госпитализация в последние 12 месяцев	2	124	164	159	235	1,44 (0,91-2,29)	0,12	0
Нозокомиальная инфекция	11	172	379	727	3099	2,13 (1,66-2,72)	0,001	22
Пневмония в последние 12 месяцев	4	49	169	383	2063	1,85 (1,29-2,66)	0,001	43
<i>Результаты мета-анализа по факторам риска резистентности к пенициллину Streptococcus pneumoniae: МИК отсечения 2 мг/л</i>								
Прием β -лактамных антибиотиков в последние 3 месяца	2	17	82	28	387	2,7 (1,37-5,34)	0,004	60
Госпитализация в последние 6 месяцев	3	27	194	51	666	2,42 (1,45-4,04)	0,001	79
Нозокомиальная инфекция	2	7	22	50	376	2,43 (0,9-6,5)	0,08	0

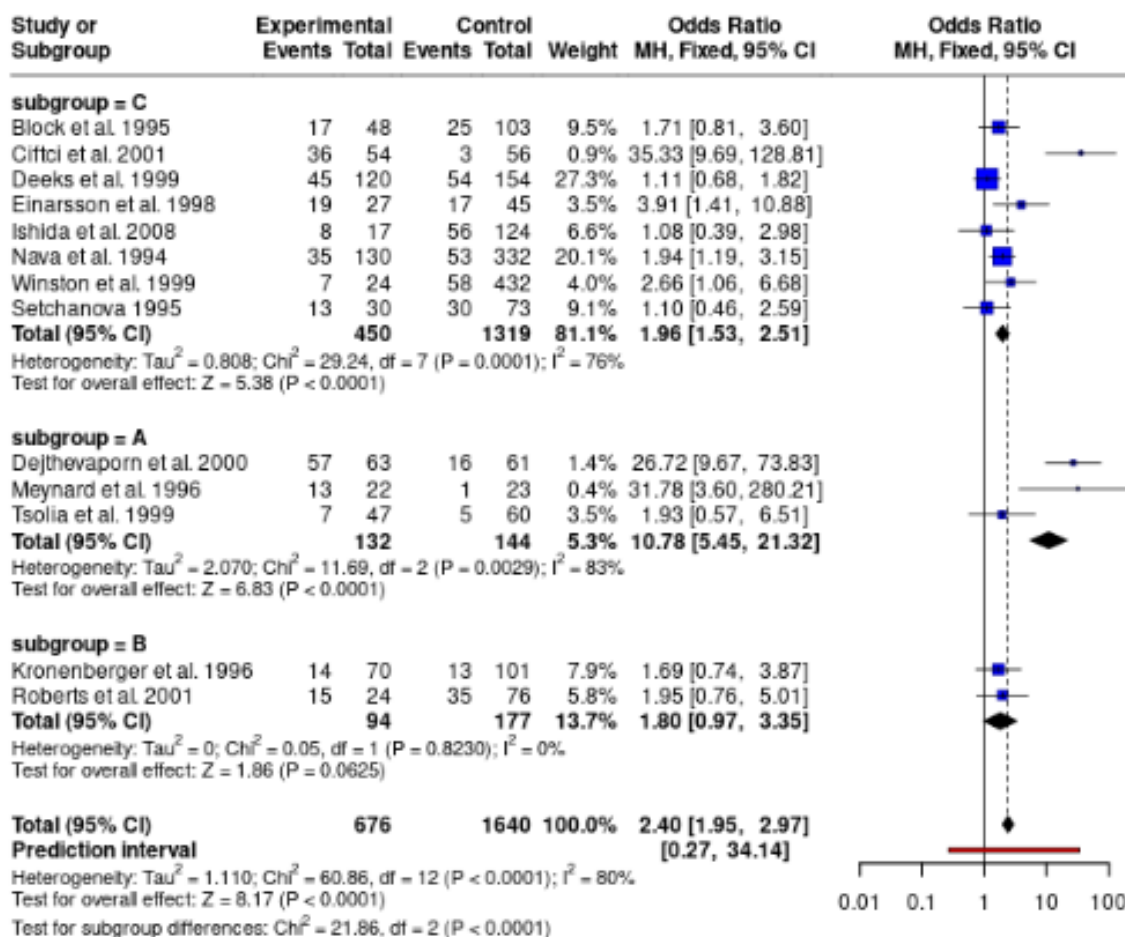
Предшествовавший прием антибиотиков

Прием антибиотиков в течение определенного периода времени, предшествовавшего заболеванию, изучался во многих исследованиях. По результатам данного мета-анализа риск развития нечувствительности пневмококков к пенициллину мало зависит от давности приема антибиотиков, по крайней мере в пределах 1 года (таблица 2). Для большинства

изученных вариантов исследуемого фактора риска показана связь предшествовавшего приема антибиотика с развитием нечувствительности к пенициллину, в том числе и тогда, когда условие было задано как «прием любого антибиотика». Отсутствие связи продемонстрировано лишь для предшествовавшего приема не β-лактамов антибиотиков в последние 3 месяца. Несмотря на наличие в некоторых мета-анализах гетерогенности, анализ чувствительности не выявил публикационных смещений в исследованиях.

При проведении мета-регрессии в мета-анализе связи нечувствительности пневмококков к пенициллину и приема любых антибиотиков в последние 3 месяца, использование E-тестов смещало результат мета-анализа, существенно повышало размер эффекта (p=0,02) (рисунок 2). Это подтверждает тот факт, что прием любых антибиотиков в последние 3 месяца является фактором риска нечувствительности пневмококков к пенициллину (таблица 2, рисунок 2).

Рисунок 2. Forest plot. Мета-анализ связи приема любых антибиотиков в последние 3 месяца с нечувствительностью к пенициллину (МИК отсечения 0,06 мг/л).



Примечание: subgroup=A – использовался только E-тест при определении МИК; subgroup=B– использовались E-тест и тест микроразведения при определении МИК; subgroup=C –использовался только тест микроразведения при определении МИК. Experimental – пациенты, принимавшие антибиотики в последние 3 месяца; Control – лица, не принимавшие антибиотики в последние 3 месяца; Events – количество антибиотикорезистентных штаммов в группе.

Предшествовавшая госпитализация

Факт госпитализации в течение последних 3 или 6 месяцев до данного эпизода заболевания повышает риск выделения нечувствительных к пенициллину пневмококков, а госпитализация, имевшая место в последние 6 месяцев увеличивает также и риск резистентности к пенициллину (таблица 2). Анамнестические указания на госпитализацию в течение последних 12 месяцев не связаны с увеличением риска развития нечувствительности к пенициллину. При анализе чувствительности в мета-анализе, объединявшем исследования, изучавшие влияние госпитализации в последние 6 месяцев на резистентность к пенициллину, исключение исследования Nava 1994 [31] снижает гетерогенность, при неизменности результата. При проведении метарегрессии установлено, что гетерогенность в мета-анализе связи госпитализации в последние 3 месяца и нечувствительности пневмококков к пенициллину частично объясняется влиянием исследований из Северной Америки и исследований, не использовавших рекомендации CLSI ($\tau^2 = 0,12$, $I^2 = 40,7\%$, $R^2 = 74,7\%$). Влияние данных факторов не изменяет общего результата мета-анализа. В целом, в проведенных мета-анализах по влиянию госпитализации на развитие устойчивости пневмококков к антибиотикам асимметрии и публикационных смещений не обнаружено.

Нозокомиальные инфекции

В одиннадцати исследованиях, изучавших факторы риска нечувствительности пневмококка к пенициллину, выявлена нечувствительность, но не резистентность микроорганизма к антибиотику при подтверждении нозокомиального характера пневмонии. Публикационных смещений в обоих мета-анализах не обнаружено.

Предшествовавшие заболевания

Проведенный мета-анализ показывает повышение риска выделения нечувствительных к пенициллину штаммов пневмококков у больных, перенесших пневмонию в течение последнего года. Проведенный анализ чувствительности показывает, что исключение исследования Pallares (1987) [16] нивелирует гетерогенность ($I^2=0\%$); при этом результат мета-анализа не изменяется (ОШ= 1,66, 95% ДИ 1,13-2,42, $p=0,009$).

Обсуждение

В настоящем систематическом обзоре и мета-анализе мы постарались оценить влияние некоторых факторов риска развития нечувствительности и резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину. Резистентность пневмококков к антибиотикам обнаружена на всех континентах и во всех странах и является растущей проблемой общественного здравоохранения [4, 50]. Во множестве работ исследованы самые разные факторы риска,

но единодушия ученых в этом вопросе не наблюдается. Даже результаты многофакторного анализа в разных исследованиях иногда диаметрально противоположны.

Проведенный анализ подтверждает, что предшествовавший прием антибиотиков является важнейшим фактором риска снижения чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину. Нами установлено, что прием антибиотиков (по данным исследований, не проводивших детализацию по классам принимавшихся антибиотиков) когда-либо в течение года, предшествовавшего обследованию, увеличивает риск выделения из биологического материала нечувствительных к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumoniae*. В ранее проведенных мета-анализах, изучавших факторы риска резистентности других микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам (карбапенем-резистентных *Klebsiella pneumoniae*, метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, экстремально-устойчивых к бета-лактамам антибиотикам *Escherichia coli*), выявлено влияние предшествовавшего приема иных групп антибиотиков, таких как хинолоны, аминогликозиды, гликопептиды [6,8,51-53]. В данном метаанализе эффект развития нечувствительности обусловлен, вероятнее всего, предшествовавшим приемом именно β -лактамов антибиотиков (возможно, пероральных аминопенициллинов как наиболее часто используемых в амбулаторной практике). Это подтверждается и отсутствием связи нечувствительности с предшествующим приемом антибиотиков в том случае, если условием включения в исследование явился «прием не β -лактамов антибиотиков в течение последних 3 месяцев».

Выявлено влияние предшествующей госпитализации в течение 6 месяцев до проведенного обследования на выделение из мокроты пациентов нечувствительных/резистентных к пенициллину штаммов, что может быть объяснено вероятным назначением антибиотиков во время нахождения в стационаре, а также колонизацией в этот период слизистых дыхательных путей пациентов устойчивыми штаммами микробов.

По данным литературы, предшествующая госпитализация, вне зависимости от срока давности, влияет на риск колонизации биологических локусов карбапенем-резистентными *Klebsiella pneumoniae*, метициллин-резистентными *Staphylococcus aureus*, экстремально-устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам *Escherichia coli* и хинолон-резистентными *Escherichia coli* [5,6,53].

Проведенный нами мета-анализ показывает, что риск инфекций, вызванных нечувствительными к пенициллину пневмококками, выше при внутрибольничной пневмококковой инфекции, при этом нозокомиальный характер пневмококковой инфекции не связан с увеличением риска резистентности к пенициллину.

Разница в значимости факторов риска между колонизацией нечувствительными к пенициллину штаммами пневмококков и колонизацией пенициллин-резистентными пневмококками в случаях нозокомиальной инфекции может говорить о том, что нечувствительные к пенициллину штаммы распространены в стационарах. В то же время,

распространение штаммов пневмококков, имеющих полную резистентность к пенициллину, с большей вероятностью, связано с фактом предшествующего приема антибиотиков, а не госпитализацией.

Заключение

Значимыми факторами, ассоциированными с выделением от больных пневмококковой инфекцией штаммов, нечувствительных к пенициллину, являются: эпизод приема бета-лактамовых антибиотиков, отмеченный в течение года, предшествовавшего обследованию, наличие в анамнезе больного факта госпитализации в течение 6 месяцев и перенесенной в течение последнего года пневмонии. Риск развития резистентности пневмококков к пенициллину у пневмококков повышает предшествующий прием антибиотиков когда-либо в течение последних 3 месяцев и факт госпитализации в течение последних 6 месяцев.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г. Р. Хасанова — написание статьи, прочтение, одобрение, направление рукописи на публикацию; С. А. Семёнов — поисково-аналитическая работа, написание статьи, направление рукописи на публикацию.

Литература

1. Карапетян Т.А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2008;1(11):3-13.
2. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(5): 402-410. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x
3. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А., и др. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2016;18(2): 84–92.
4. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B., et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med* 2007; 32(4): 349–357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014
5. Zhu D.M., Li Q.H., Shen Y., et al. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 2–11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3

6. Larramendy S., Deglaire V., Dusollier P., et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: a systematic review. *Infect Drug Resist* 2020;13: 3945–3955. doi: 10.2147/IDR.S269033
7. Voor A.F., Mourik K., Beishuizen B., et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 71–85. doi: 15.1186/s13756-020-00733-6
8. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1):26-38. doi: 10.1093/jac/dkm416
9. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339(1):e2535. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
10. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283(5):2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9): 603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021 [Internet]. *EUCAST* 2021. Available from: <http://www.eucast.org> Accessed: Nov 21, 2022.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne (PA): *CLSI* 2020: 332 p.
14. Doi S.A.R., Barendregt J.J., Khan S., et al. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model. *Contemp Clin Trials* 2015; 45: 123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010
15. Sterne J.A., Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(10):1046–1055. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8
16. Pallares R., Gudiol F., Linares J., et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonias caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317(1): 18–22. doi: 10.1056/NEJM198707023170104
17. Bedos J.P., Chevret S., Chastang C., et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1): 63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63
18. Kronenberger C.B., Hoffman R.E., Lezotte D.C., et al. Invasive penicillin-resistant pneumococcal infections: a prevalence and historical cohort study. *Emerg Infect Dis* 1996; 2(2): 121–124. doi: 10.3201/eid0202.960207
19. Mannheimer S.B., Riley L.W., Roberts R.B. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility. *J Infect Dis* 1996; 174(3): 513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513
20. Clavo-Sanchez A.J., Giron-Gonzalez J., Lopez-Prieto D., et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24(6): 1052–1059. doi: 10.1086/513628
21. Kellner J.D., Ford-Jones E.L. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 5(153): 495-502. doi: 10.1001/archpedi.153.5.495
22. Tsolia M., Kouppari G., Zaphiropoulou A. et al. Prevalence and patterns of resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from carriers attending day care centers in the area of Athens. *Microbial Drug Resistance* 1999;4(5): 171-178. doi: 10.1089/mdr.1999.5.271
23. Winston L.G., Perlman J.L., Rose D.A. et al. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* at San Francisco general hospital. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(3): 580-585. doi: 10.1086/598637

24. Ciftci E., Dogru U., Aysev D., et al. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int* 2001; 43(4): 385–390. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01422x
25. Roberts R.B., Tomasz A., Corso A., et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in metropolitan New York hospitals: case control study and molecular typing of resistant isolates. *Microb Drug Resist* 2001; 7(2): 137–152. doi: 10.1089/10766290152045011
26. Ruhe J.J., Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 36(9): 1132–1138. doi: 10.1086/374556
27. Yanagihara K., Otsu Y., Ohno H., et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med* 2004; 43(11): 1029–1033. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1029
28. Ishida T., Maniwa K., Kagioka H., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Respirology* 2008; 13(2): 240–246. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01214x
29. Tsai H.Y., Lauderdale T.L., Wang J.T., et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46(5): 345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012
30. Garcia-Leoni M.E., Cercenado E., Rodeno P., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis* 1992; 14(2): 427-435. doi: 10.1093/clinids/14.2.427
31. Nava J.M., Bella F., Garau J., et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19(5):884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884
32. Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J.A., et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(9): 751-759. doi: 10.1097/00006454-199509000-00005
33. Deeks S.L., Palacio R., Ruvinsky R., et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103(2): 409-413. doi: 10.1542/peds.103.2.409
34. Setchanova L. Clinical isolates and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in hospital for infectious diseases, Sofia, Bulgaria, 1991–1993. *Microb Drug Resist* 1995; 1(1): 79–84. doi: 10.1089/mdr.1995.1.79
35. Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F., et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128(6): 757-764. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70326-8
36. Meynard J.L., Barbut F., Blum L., et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22(3): 437-440. doi: 10.1093/clinids/22.3.437
37. Einarsson S., Kristjansson M., Kristinsson K.G., et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3): 253-256. doi: 10.1080/00365549850160882
38. Adwan K., Abu-Hasan N., Hamdan A., Al-Khalili S. High incidence of penicillin resistance amongst clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in northern Palestine. *J Med Microbiol* 1999; 48(12): 1107–1110. doi: 10.1099/00222615-48-12-1107
39. Kellner J.D., Scheifele D.W., Halperin S.A., et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10): 903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004

40. Choi S.H., Chung J.W., Sung H., et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4650-4655. doi: 10.1128/AAC.00239-12
41. Lee H.J., Park J.Y., Jang S.H., et al. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 826–835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826
42. Dejthevaporn C., Vibhagool A., Thakkinstian A., et al. Risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* acquisition in patients in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31(4): 679–683
43. Ruhe J.J., Myers L., Mushatt D., et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. *Clin Infect Dis* 2004; 38(4):508–514. doi: 10.1086/381197
44. Haddad J., Saiman L., San Gabriel P., et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 432–427. doi: 10.1097/00006454-200005000-00008
45. Kim B.N., Bae L.G., Kim M.N., et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(1): 35–42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8
46. Friedland I.R. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(10):885-90. doi: 10.1097/00006454-199510000-00013
47. Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L., et al. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(4):281-7. doi: 10.1097/00006454-199404000-00007
48. Klepser M.E., Klepser D.G., Ernst E.J., et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(3):349-59. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105
49. Fairchok M.P., Ashton W.S., Fischer G.W. Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: risk factors and correlation with clinical isolates. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):966-72. doi: 10.1093/clinids/22.6.966
50. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012. *Wkly Epidemiol* 2013; 88(17): 173–180.
51. Li J., Li Y., Song N., Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21: 306-313. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.006
52. Zhu W., Yuan Z., Zhou H. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9(1): 23. doi: 10.1186/s13756-020-0686-0
53. Liu P., Li X., Luo M., et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist* 2018; 24(2): 190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061

The effect of health care associated risk factors on *Streptococcus pneumoniae* resistance to penicillin. Meta-analysis

Semenov S. A.¹

Khasanova G. R.²

1 – City Dental Clinic, Cheboksary

2 – Kazan state medical university, Kazan

Correspondence author: Sergey A. Semenov; **e-mail:** sergejsemenov596@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Relevance. To develop measures to combat the resistance of microorganisms to antibacterial drugs, it is important to investigate the factors associated with the development of antibiotic resistance. To conduct a systematic review and meta-analysis of studies on the association of individual factors associated with the provision of medical care with the development of diseases caused by penicillin-resistant (or insensitive) strains of *Streptococcus pneumoniae*.

Methods. A literature search was conducted using the electronic databases PubMed, ScienceDirect, Google Scholar. The search depth is from January 1980 to December 2024. The studies were selected in English. The selection of articles and meta-analysis were carried out in accordance with the recommendations of the PRISMA Group and MOOSE. **Conclusions.** Previous administration of beta-lactam antibiotics for 1 or 3 months (OR=2.74, 95% CI 1.44-5.2, p=0.002, I²=0 and OR=2.12 (95%CI 1.62-2.78, p=0.001, I²=38%, respectively), hospitalization in the last six months (OR= 1.45, 95% CI 1.06-1.99, p=0.02, I²=19%), nosocomial infection (OR= 2.13, 95% CI 2.66-2.72, p=0.001, I²=22%), pneumonia suffered during the last year (OR= 1.85, 95% DI 1.29-2.66, p=0.001, I²=43%) were significant risk factors for the development of pneumococcal nonsusceptibility to penicillin. Significant risk factors for the development of pneumococcal resistance to penicillin are taking antibiotics in the last 3 months before the examination and hospitalization in the last six months (OR= 2.42, 95% CI 1.45-4.04, p=0.001, I²=79%).

Key words: antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus, risk factors, penicillin resistance, penicillin susceptibility, penicillin

References

1. Karapetyan T.A. Community-acquired pneumonia today (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University*. 2008;1(11):3-13. (In Russ).
2. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):402-410. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x
3. Mayansky N.A., Alyabyeva N.M., Lazareva M.A., et al. Antibiotic sensitivity, clonal and gray typical diversity of pneumococci in children with acute otitis media in Moscow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(2):84-92. (In Russ).
4. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B., et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia. *J Emerg Med*. 2007;32(4):349-357. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.08.014
5. Zhu D.M., Li Q.H., Shen Y., et al. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):2-11. doi: 10.1186/s13756-019-0675-3
6. Larramendy S., Deglaire V., Dusollier P., et al. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community acquired urinary tract infections: a systematic review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3945-3955. doi: 10.2147/IDR.S269033

7. Voor A.F., Mourik K., Beishuizen B., et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):71–85. doi: 10.1186/s13756-020-00733-6
8. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):26–38. doi: 10.1093/jac/dkm416
9. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(1):e2535. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
10. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008–2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021 [Internet]. EUCAST. 2021. Available from: <http://www.eucast.org> Accessed: Nov 21, 2022.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne (PA): CLSI; 2020. 332 p.
14. Doi S.A.R., Barendregt J.J., Khan S., et al. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials II: The quality effects model. *Contemp Clin Trials*. 2015;45(Pt A):123–129. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.010
15. Sterne J.A., Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046–1055. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00377-8
16. Pallares R., Gudiol F., Linares J., et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumoniae caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1987;317(1):18–22. doi: 10.1056/NEJM198707023170104
17. Bedos J.P., Chevret S., Chastang C., et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):63–72. doi: 10.1093/clinids/22.1.63
18. Kronenberger C.B., Hoffman R.E., Lezotte D.C., et al. Invasive penicillin-resistant pneumococcal infections: a prevalence and historical cohort study. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(2):121–124. doi: 10.3201/eid0202.960207
19. Mannheimer S.B., Riley L.W., Roberts R.B. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility. *J Infect Dis*. 1996;174(3):513–519. doi: 10.1093/infdis/174.3.513
20. Clavo-Sanchez A.J., Giron-Gonzalez J., Lopez-Prieto D., et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1052–1059. doi: 10.1086/513628
21. Kellner J.D., Ford-Jones E.L. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;5(153):495–502. doi: 10.1001/archpedi.153.5.495
22. Tsolia M., Kouppari G., Zaphiropoulou A., et al. Prevalence and patterns of resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from carriers attending day care centers in the area of Athens. *Microbial Drug Resistance*. 1999;4(5):171–178. doi: 10.1089/mdr.1999.5.271
23. Winston L.G., Perlman J.L., Rose D.A., et al. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* at San Francisco general hospital. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):580–585. doi: 10.1086/598637
24. Ciftci E., Dogru U., Aysev D., et al. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int*. 2001;43(4):385–390. doi: 10.1046/j.1442-200x.2001.01422x

25. Roberts R.B., Tomasz A., Corso A., et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in metropolitan New York hospitals: case control study and molecular typing of resistant isolates. *Microb Drug Resist.* 2001;7(2):137–152. doi: 10.1089/10766290152045011
26. Ruhe J.J., Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1132–1138. doi: 10.1086/374556
27. Yanagihara K., Otsu Y., Ohno H., et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med.* 2004;43(11):1029–1033. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1029
28. Ishida T., Maniwa K., Kagioka H., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan. *Respirology.* 2008;13(2):240–246. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01214x
29. Tsai H.Y., Lauderdale T.L., Wang J.T., et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: emphasis risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(5):345–351. doi: 10.1016/j.jmii.2012.07.012
30. Garcia-Leoni M.E., Cercenado E., Rodeno P., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis.* 1992;14(2):427–435. doi: 10.1093/clinids/14.2.427
31. Nava J.M., Bella F., Garau J., et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):884–890. doi: 10.1093/clinids/19.5.884
32. Block S.L., Harrison C.J., Hedrick J.A., et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(9):751–759. doi: 10.1097/00006454-199509000-00005
33. Deeks S.L., Palacio R., Ruvinsky R., et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics.* 1999;103(2):409–413. doi: 10.1542/peds.103.2.409
34. Setchanova L. Clinical isolates and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in hospital for infectious diseases, Sofia, Bulgaria, 1991–1993. *Microb Drug Resist.* 1995;1(1):79–84. doi: 10.1089/mdr.1995.1.79
35. Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F., et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *JPediatr.* 1996;128(6):757–764. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70326-8
36. Meynard J.L., Barbut F., Blum L., et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996;22(3):437–440. doi: 10.1093/clinids/22.3.437
37. Einarsson S., Kristjansson M., Kristinsson K.G., et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis.* 1998;30(3):253–256. doi: 10.1080/00365549850160882
38. Adwan K., Abu-Hasan N., Hamdan A., Al-Khalili S. High incidence of penicillin resistance amongst clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in northern Palestine. *J Med Microbiol.* 1999;48(12):1107–1110. doi: 10.1099/00222615-48-12-1107
39. Kellner J.D., Scheifele D.W., Halperin S.A., et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(10):903–909. doi: 10.1097/00006454-200210000-00004

40. Choi S.H., Chung J.W., Sung H. et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4650-4655. doi: 10.1128/AAC.00239-12
41. Lee H.J., Park J.Y., Jang S.H. et al. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):826-835. doi: 10.1093/clinids/20.4.826
42. Dejthevaporn C. Vibhagool A. Thakkinstian A. et al. Risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* acquisition in patients in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(4):679-683.
43. Ruhe J.J., Myers L., Mushatt D. et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):508-514. doi: 10.1086/381197
44. Haddad J., Saiman L., San Gabriel P. et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(5):432-427. doi: 10.1097/00006454-200005000-00008
45. Kim B.N., Bae L.G., Kim M.N. et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(1):35-42. doi: 10.1007/s10096-001-0650-8
46. Friedland I.R. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(10):885-90. doi: 10.1097/00006454-199510000-00013
47. Welby P.L., Keller D.S., Cromien J.L. et al. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13(4):281-7. doi: 10.1097/00006454-199404000-00007
48. Klepser M.E., Klepser D.G., Ernst E.J. et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(3):349-59. doi: 10.1592/phco.23.3.349.32105
49. Fairchok M.P., Ashton W.S., Fischer G.W. Carriage of penicillin-resistant pneumococci in a military population in Washington, DC: risk factors and correlation with clinical isolates. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):966-72. doi: 10.1093/clinids/22.6.966
50. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000-2012. *Wkly Epidemiol.* 2013;88(17):173-180.
51. Li J., Li Y., Song N., Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:306-313. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.006
52. Zhu W., Yuan Z., Zhou H. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):23. doi: 10.1186/s13756-020-0686-0
53. Liu P., Li X., Luo M., et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist.* 2018;24(2):190-198. doi: 10.1089/mdr.2017.0061

Актуальные вопросы лечения и профилактики психоэмоциональных нарушений и сексуальных дисфункций у женщин с болевым синдромом при генитальном эндометриозе

Жигалова Е. В.

аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии¹

Федорова А. И.

д.м.н., профессор, кафедра психотерапии, медицинской психологии и сексологии¹

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Автор для корреспонденции: Жигалова Елена Владимировна; **e-mail:** zhigalova1979@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Болевой синдром (БС) при генитальном эндометриозе (ГЭ) и сопряженные с ним психоэмоциональные нарушения, сексуальные дисфункции и семейно-сексуальные дисгармонии негативно сказываются на качестве жизни женщин. Психоэмоциональные нарушения и сексуальные дисфункции в свою очередь включаются в патогенетические механизмы формирования и усугубления БС при ГЭ. В настоящее время в медицинской практике отсутствует алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий БС при ГЭ с учетом психоэмоциональных и психосексуальных факторов его развития, что диктует необходимость разработки междисциплинарного терапевтического подхода к курации пациенток с БС при ГЭ в соответствии с биопсихосоциальной моделью, интегрирующей представления о соматических симптомах с результатами последних исследований в области психиатрии и сексологии. **Цель исследования:** усовершенствовать компоненты (стратегию) комплексного подхода к обследованию, профилактике и терапии болевого синдрома при генитальном эндометриозе с учетом психоэмоциональных и психосексуальных факторов. **Материал и методы исследования.** Тип исследования: ретроспективное описательное аналитическое исследование «случай-контроль» выборочное по охвату исследуемых. Исследование опиралось на эпидемиологический, клинико-anamnestический, клинический, клинико-психопатологический, клинико-сексологический, психометрический и статистический методы исследования. **Результаты исследования и их обсуждение.** Сравнительная клиническая оценка психоэмоциональных, а также личностных особенностей пациенток с болевой и безболевого формой ГЭ, проведенная в исследовании, выявила влияние на развитие и хронизацию болевого синдрома нарушений психоэмоционального состояния, тревожно-астенических, тревожно-депрессивных и тревожно-ипохондрических синдромов в рамках невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств, а также таких личностных характеристик, как алекситимия, склонность к катастрофизации, соматизации высокая личностная и ситуативная тревожность, склонность к обсессии-компульсии, враждебности, паранояльные тенденции. **Заключение (Выводы).** Выполненные в полном объеме лечебно-реабилитационные мероприятия продемонстрировали высокую эффективность в снижении выраженности болевого синдрома, нормализации психоэмоционального состояния, гармонизации сексуальной сферы, улучшения качества жизни женщин, что доказывается результатами катамнестических данных.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, болевой синдром, психосексуальное развитие, сексуальные дисфункции, семейно-сексуальные дисгармонии, психоэмоциональные нарушения

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-90-105

Для цитирования: Жигалова Е. В., Федорова А. И. Актуальные вопросы лечения и профилактики психоэмоциональных нарушений и сексуальных дисфункций у женщин с болевым синдромом при генитальном эндометриозе. *Медицина* 2025; 13(4): 90-105

Введение

Согласно глобальным статистическим данным, генитальный эндометриоз диагностируется у 176 миллионов женщин по всему миру, включая 3,3 миллиона случаев, зарегистрированных в Российской Федерации, при этом наблюдается отчетливая тенденция к увеличению распространенности этой патологии среди пациенток, находящихся в репродуктивном периоде [4,14]. Многочисленные литературные источники указывают на неблагоприятное воздействие болевого синдрома, обусловленного генитальным эндометриозом, на психоэмоциональное состояние, сексуальную активность и социальную адаптацию пациенток, что негативно сказывается на качестве жизни женщин и подчеркивает важность своевременного терапевтического вмешательства и профилактики для женщин, страдающих болевой формой генитального эндометриоза [3,7,8,14].

Лечение и профилактика болевого синдрома при генитальном эндометриозе представляет собой сложную медико-социальную проблему, обусловленную неполным пониманием патогенетических механизмов, лежащих в основе его формирования. В последние годы подходы к лечению генитального эндометриоза претерпели существенные изменения. Доминирующие в недавнем прошлом установки на безотлагательное и радикальное хирургическое лечение и обязательное гистологическое подтверждение диагноза в настоящее время утратили свою безальтернативность.

В соответствии с согласованной позицией экспертов Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в 2023 году разработаны алгоритмы ведения пациенток репродуктивного возраста с жалобами на тазовую боль, дисменорею и диспареунию при генитальном эндометриозе, основанные на хирургических методах и медикаментозной терапии. Основным видом медикаментозного лечения, согласно рекомендациям РОАГ, является гормональная терапия [2]. Медикаментозное лечение эндометриоза принципиально разделяют на относительно короткие послеоперационные курсы, повышающие эффективность хирургического лечения, и пролонгированную терапию, обеспечивающую приемлемое качество жизни в долгосрочной перспективе [2,11]. Однако часто данное лечение не обеспечивает купирование хронического болевого синдрома при ГЭ, а выраженность, субъективное восприятие боли женщинами может не зависеть от распространенности процесса и получаемого лечения.

Исследования подтверждают, что часто в клинической практике не удается объяснить выраженность и характер болевого синдрома наличием соматического заболевания, а ориентированная на соматические заболевания терапия недостаточно эффективна [7,8]. В научной литературе есть данные, что 20% всех лапароскопий проводятся для выяснения причин БС, но почти у 61% пациенток не удается обнаружить структурных изменений, объясняющих существование боли [13].

Причина данного феномена связана с многофакторной этиологией, так как патогенетически хронический болевой синдром формируется, в том числе, с включением нейропатического компонента и центральной сенситизации. Хронический БС при ГЭ характеризуется разнообразием клинических форм, высокой коморбидностью с другими хроническими болевыми синдромами, разной степенью включенности психоэмоциональных и психосексуальных факторов, высокой терапевтической резистентностью. Требуют внимания и сексуальные дисфункции, семейно-сексуальные дисгармонии, сопровождающиеся выраженным дистрессом, усугубляющим БС. Известно, что почти 50% женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу БС при ГЭ, имеют коморбидные психические и сексуальные расстройства, а около 30% имеют положительные результаты скрининга на посттравматическое стрессовое расстройство [10,12].

Многофакторность возникновения болевого синдрома при ГЭ диктует необходимость применения комбинированных схем лечения, направленных на купирование различных механизмов формирования БС [1,5,6]. Комплексная стратегия терапии, учитывающая влияние психосексуальных, психоэмоциональных факторов, личностных характеристик позволяет купировать или минимизировать хронический БС при ГЭ и, в свою очередь, снизить его негативное влияние на психическое, сексуальное здоровье пациенток, семейно-супружескую гармонию и социальную адаптацию.

В соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению и реабилитации женщин с эндометриозом при наличии жалоб на изменения психоэмоционального фона и сексуальные нарушения рекомендовано направлять пациенток на консультацию к соответствующим специалистам для оценки их психоэмоционального состояния, в том числе на консультацию к врачу-сексологу, медицинскому психологу [9]. Однако, в настоящее время в медицинской практике в лечении и профилактике БС при ГЭ отсутствует алгоритм учета важных психоэмоциональных и психосексуальных предикторов. Все это определяет необходимость расширения индивидуализированного междисциплинарного терапевтического подхода к ведению больных эндометриозом в соответствии с биопсихосоциальной моделью, интегрирующей представления о соматических симптомах с результатами последних исследований в области психиатрии и сексологии. Он включает, в том числе, обязательное выявление возможных нейропатических и центральных механизмов тазовой боли, психоэмоциональных нарушений, специфических личностных характеристик, сексуальных дисфункций и семейно-супружеских дисгармоний. При их выявлении женщинам с БС при ГЭ необходима индивидуализированная комплексная помощь, включающая психофармакотерапию, психотерапию, сексуальную и семейно-супружескую терапию и ряд других методов. Данный подход в ряде случаев помогает предотвратить повторные хирургические вмешательства и их осложнения, в том числе учитывая склонность с БС при ГЭ к соматизации и фиксации на болевых ощущениях.

Цель исследования

Цель исследования: усовершенствовать компоненты (стратегию) комплексного подхода к обследованию, профилактике и терапии болевого синдрома при психоэмоциональных нарушениях и сексуальных дисфункциях у пациенток с генитальным эндометриозом.

Задачи исследования

1. Выявить потенциальные предикторы развития и хронизации БС при ГЭ.
2. Разработать комплексный интегративный алгоритм диагностических, лечебных и профилактических психотерапевтических мероприятий для пациенток с болевым синдромом при ГЭ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 400 пациенток репродуктивного периода в возрасте от 18 до 45 лет. Сформированы три группы: I группа (149 пациенток с верифицированным диагнозом ГЭ и БС), II группа (151 пациентка с ГЭ без БС) и III контрольная группа (100 пациенток без ГЭ и без БС). Критерии включения в исследование: женщины с подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз». Критерии исключения: ранняя менопауза, острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, психозы и органические заболевания головного мозга, тяжелая экстрагенитальная соматическая патология, онкологические заболевания.

Тип исследования: ретроспективное описательное аналитическое исследование «случай-контроль» выборочное по охвату исследуемых. Исследование опиралось на эпидемиологический, клинико-anamnestический, клинический, клинико-психопатологический, клинико-сексологический, психометрический и статистический методы исследования. Диагностика психосексуальных факторов проводилась с использованием: полуструктурированного интервью для оценки психосексуального развития, Шкалы катастрофизации боли (PCS), опросника SCL-90-R, Торонтской алекситимической шкалы (TAS), теста-опросника А. Бека (BDI), шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, опросника «Индекс женской сексуальной функции» (FSFI).

Статистические количественные признаки описаны как среднее (Mean) \pm стандартное отклонение (SD) (для нормально распределенных признаков) либо медиана и межквартильный размах (IQR). Для анализа количественных признаков использовался

ранговый критерий МаннаУитни. Качественные переменные описывались как абсолютные значения (n) и проценты (%). Для анализа качественных признаков использовался критерий Хи2 Пирсона, либо Точный критерий Фишера (при несоблюдении соответствующих допущений). Для всех тестов использовался уровень значимости $\alpha = 0.05$. Все вычисления проводились в языковой среде R версии 4.4.2 (Вена, Австрия).

Для прогнозирования факторов, влияющих на формирование болевого синдрома и его хронизацию, были построены модели бинарной логистической регрессии с использованием пакета tidymodels в R (Вена, Австрия), в которые включались клинически значимые предикторы. Оценка мультиколлинеарности выполнена через анализ факторов инфляции дисперсии (VIF), значения которых не превышали порогового уровня 2.0. Калибровка модели проверялась критерием Хосмера-Лемешова. Статистическая значимость предикторов оценивалась при уровне $\alpha=0.05$.

Результаты исследования и обсуждение результатов

Средний возраст пациенток составил по результатам исследования от 25 до 36 лет. Средний возраст женщин I группы составил 32.6 ± 5.4 года, II группы - 31.6 ± 4.3 года, III группы - 29 ± 7 лет. Оценка репродуктивной функции 400 пациенток, включенных в исследование, показала следующие результаты. Женщины выделенных групп по показателям менструальной функции разделелись следующим образом. Регулярные месячные в I группе составили 93 (62%), во II группе - 28 (80%) $p=0.14$, в III группе - 75 (90%) $p=0.049$. Скудные месячные в I группе составили 145 (97%), во II группе - 142 (94%) $p=0.2$, в III группе - 45 (45%) $p<0.001$. Болезненные месячные в I группе составили 119 (80%), во II группе - 9 (69%) $p=0.5$, в III группе - 4 (4%) $p=0.5$.

Беременностей ($p<0.001$): одна беременность в I группе составили 13 (8.7%), во II группе - 45 (30%), в III группе - 41 (41%); две беременности в I группе составили 10 (6.7%), во II группе - 11 (7.3%), в III группе - 15 (15%); три беременности в I группе составили 5 (3.4%), во II группе - 0 (0%), в III группе - 5 (5.0%); четыре беременности в I группе составили 2 (1.3%), во II группе - 0 (0%), в III группе - 7 (7.0%). 119 (80%) пациенток с БС при ГЭ не имели беременностей.

Роды ($p<0.001$): одни роды в I группе составили 17 (11%), во II группе - 47 (31%), в III группе - 53 (53%); двое родов в I группе составили 5 (3.4%), во II группе - 2 (1.3%), в III группе - 12 (12%); трое родов в I группе составили 4 (2.7%), во II группе - 0 (0%), в III группе - 3 (3.0%). 123 (83%) пациенток с БС при ГЭ не имели родов.

При оценке репродуктивной функции было выявлено, что бесплодие диагностировано у 106 (71%) пациенток в группах с болевым течением ГЭ, в 142 (94%) случаев в группе с ГЭ без БС, в 94 (94%) случаев в контрольной группе. Причем, первичное бесплодие было диагностировано в группе с БС у 30 (20%) 30 (20%) больных, во II группе - в 4 (2.6%) случаев,

в контрольной группе – 0 (0%); вторичное бесплодие – в I группе было отмечено у 13 (8.7%) женщин, тогда как во II группе – у 4 (2.6%), в III группе – 6 (6.0%) больных, $p < 0.001$. Таким образом, отсутствие реализации репродуктивной функции тесно связано с БС при ГЭ.

Тяжесть болевого синдрома рассчитывалась у пациенток с болевой формой ГЭ (I группа). Для оценки субъективного восприятия интенсивности хронической боли пациентками в группе с болевым синдромом при генитальном эндометриозе в исследовании использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) (A Visual Analogue Scale, VAS). Из 149 участниц I группы, в результате исследования 15 (9,93%) пациенток охарактеризовали боль как слабую (значения 1-3), 65 (43,05%) как умеренную/сильную (значения 4-6), 55 (36,42%) как очень сильную (значения 7-9), 16 (10,6%) как нестерпимую (значения 10 и более). Глубокая диспареуния наблюдалась у 84 (56%) пациенток I группы, $p < 0.001$. Поверхностная диспареуния – у 43 (29%), $p < 0.001$. Вульводиния – у 18 (12%) пациенток I группы, $p < 0.001$.

Для оценки особенностей эмоциональной (аффективной окраски) болевого синдрома в этой же группе использовался болевой опросник Университета McGill (McGill Pain Questionnaire, MPQ). Из 149 участниц группы 6 (3,97%) пациенток характеризуют боль как слабую, 52 (34,4%) как умеренную, 11 (7,28%) как стрессовую, 43 (28,48%) как сильную, 8 (5,3%) как сильнейшую, 6 (3,97%) как ужасную, 11 (7,28%) как невыносимую, 14 (9,27%) как мучительную.

Полученные данные свидетельствуют об интенсивной аффективной окраске болевого синдрома, драматизации и склонности к катастрофизации болевых ощущений, а также ипохондрическим тенденциям в группе с БС при ГЭ.

Исследование нарушений психосексуального развития пациенток осуществлялось с помощью клинико-сексологического метода и полуструктурированного интервью. Многофакторный анализ показал, что шансы развития болевого синдрома при ГЭ выше при наличии следующих основных предикторов, ($p < 0.001$): неполная родительская семья, ОШ 6,78 (95% ДИ 3,67-13,3); поздний возраст начала половой жизни, ОШ 1,25 (95% ДИ 1,14-1,38); отношение к мужчинам (отрицательное), ОШ 14,3 (95% ДИ 4,03-91,5); отсутствие альтернативных способов полового акта, ОШ 16,5 (95% ДИ 9,41-30,2); отсутствие адекватного сексуального сценария, ОШ 0,07 (95% ДИ 0,04-0,12).

Для оценки сексуальной функции женщин использовались клинический метод, структурированное клиническо-сексологическое интервью и валидированная русифицированная версия опросника «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ) («Female Sexual Function Index» – FSFI). На основании многофакторного анализа к предикторам болевого синдрома при ГЭ относятся: партнерская оргазмическая дисфункция ОШ 12,7 (95% ДИ 7,80-21,1), ($p < 0.001$); сексуальный дистресс ОШ 1,01 (95% ДИ 1,00-1,03), ($p = 0,12$).

Семейно-сексуальные дисгармонии исследовались клинико-сексологическим, анамнестическим метод. Многомерный анализ показал, что шансы развития болевого синдрома при ГЭ выше при наличии следующих предикторов, ($p < 0.001$): регулярность половой активности (несколько раз в месяц), ОШ 0,13 (95% ДИ 0,06-0,27); регулярность половой активности (1-2 раза в неделю и чаще), ОШ 0,07 (95% ДИ 0,03-0,16); адекватность половой активности (неадекватно), ОШ 83,1 (95% ДИ 43,2-170); отношение к партнеру (амбивалентное), ОШ 13,6 (95% ДИ 5,48-41,4); отношение к партнеру (отрицательное), ОШ 24,3 (95% ДИ 4,54-451) ($p = 0.003$); взаимоотношения в паре (неудовлетворительные), ОШ 10,0 (95% ДИ 5,34-19,6); взаимоотношения в паре (конфликтные), ОШ 6,20 (95% ДИ 3,14-12,6); взаимоотношения в паре (отстраненные), ОШ 18,1 (95% ДИ 6,51-64,5); функция партнера удовлетворительная (наличие сексуальной дисгармонии), ОШ 7,63 (95% ДИ 4,82-12,3), сексуальный дистресс, ОШ 1,01 (95% ДИ 1,00-1,03), репродуктивная функция реализована, ОШ 0,23 (95% ДИ 0,14-0,37). Наличие сексуальной дисфункции у партнера (например, преждевременная эякуляция или эректильная дисфункция) может усугублять семейно-супружескую дисгармонию. В этом случае иногда возможна стигматизация партнерши как носительницы симптома сексуальной дисфункции с целью психологической маскировки.

В рамках исследования проведена оценка психоэмоциональных факторов риска развития болевого синдрома и личностных характеристик у пациенток в трех группах. Для выявления ведущих психопатологических синдромов и для оценки психического статуса пациентов использовалась русскоязычная валидация опросника SCL-90-R (Н.В. Тарабрина). Для изучения такой личностной характеристики, как алекситимия, применялась Торонтская алекситимическая шкала (Toronto Alexithymia Scale, TAS). Для скрининга депрессии и оценки степени её выраженности использовался тест-опросник депрессии А. Бека (Beck Depression Inventory – BDI). Для определения выраженности тревожности в структуре личности использовалась Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина.

Многофакторный анализ показал, что шансы развития болевого синдрома при ГЭ выше при наличии следующих предикторов, (< 0.001): тревожно-депрессивный синдром, ОШ 1,12 (95% ДИ 1,08-1,17); склонность к соматизации ОШ 3,46 (95% ДИ 1,94-6,67); паранойяльные тенденции ОШ 3,94 (95% ДИ 2,15-7,81); общий дистресс ОШ 10,1 (95% ДИ 4,18-27,3); алекситимия ОШ 1,09 (95% ДИ 1,07-1,12); личностная тревожность ОШ 1,14 (95% ДИ 1,11-1,18); ситуативная тревожность ОШ 1,08 (95% ДИ 1,05-1,11); склонность к катастрофизации ОШ 1,09 (95% ДИ 1,07-1,12).

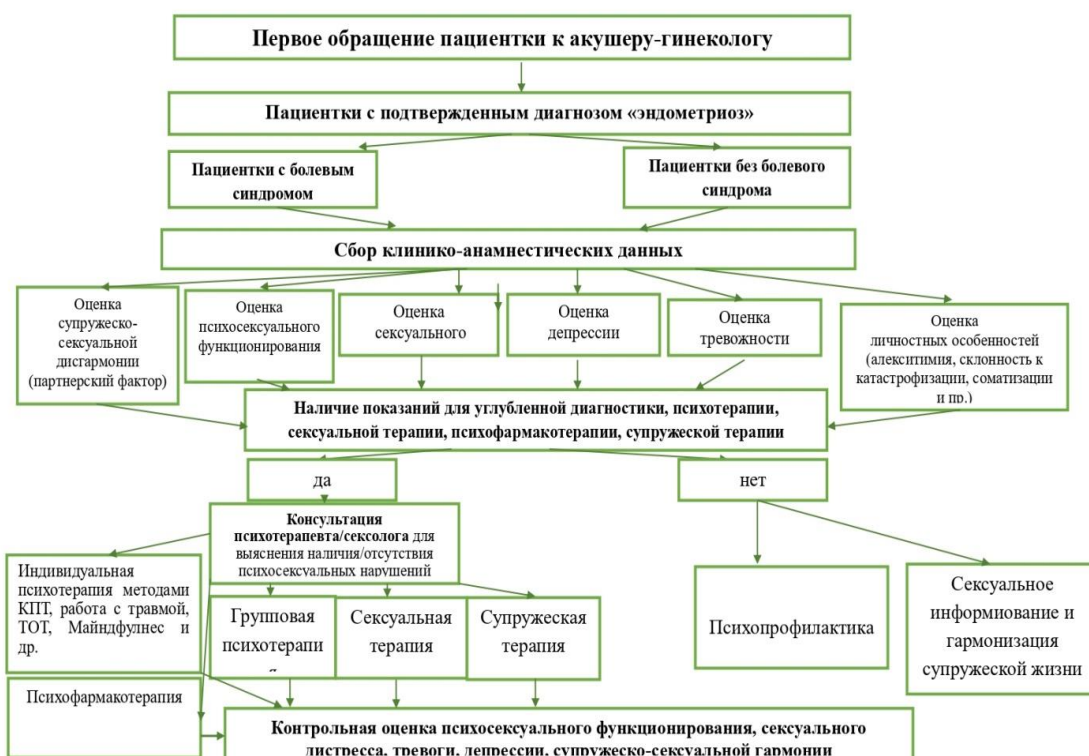
Сравнительная клиническая оценка психоэмоциональных, а также личностных особенностей пациенток с болевой и безболевогой формой ГЭ, проведенная в исследовании, выявила предиктивное влияние на развитие и хронизацию болевого синдрома нарушений психоэмоционального состояния, тревожно-астенических, тревожно-депрессивных и тревожно-ипохондрических синдромов в рамках невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств, а также таких личностных характеристик, как алекситимия,

склонность к катастрофизации, соматизации высокая личностная и ситуативная тревожность, склонность к обсессии-компульсии, враждебности, паранояльные тенденции.

Полученные результаты свидетельствуют о статистической значимости влияния психосексуальных факторов, в том числе психоэмоциональных нарушений, личностных характеристик, семейно-супружеских дисгармоний на развитие и хронизацию болевого синдрома при генитальном эндометриозе.

На основании полученных результатов исследования разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику алгоритм углубленного интегративного обследования пациенток с генитальным эндометриозом, позволяющий выделить факторы, влияющие на развитие и хронизацию болевого синдрома. Разработаны комплексные терапевтические и организационные мероприятия по оптимизации курации болевого синдрома при генитальном эндометриозе, включающие доступные и унифицированные психотерапевтические и сексологические методы для пациенток с психоэмоциональными нарушениями и сексуальными дисфункциями, обеспечивающие предотвращение болевого синдрома и снижение его тяжести, а также повышение качества жизни женщин (Рисунок 1).

Рисунок 1. Интегративный алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий при ГЭ.



Алгоритм диагностики, лечения и профилактики БС при ГЭ разработан с позиций биопсихосоциального подхода и междисциплинарного взаимодействия ряда

специалистов: акушера-гинеколога, психотерапевта, сексолога с возможным привлечением других специалистов.

Диагностические мероприятия у женщин с БС при ГЭ осуществляются поэтапно. На первом этапе акушер-гинеколог в процессе верификации генитального эндометриоза оценивает присутствие, характер и выраженность болевого синдрома. В процессе сбора клинико-анамнестических данных самостоятельно или с привлечением психотерапевта, сексолога выявляет: присутствие супружеско-сексуальной дисгармонии (партнерский фактор), особенности психосексуального функционирования, сексуального дистресса, депрессии, тревожности, личностных особенностей (алекситимия, склонность к катастрофизации, соматизации и пр.). в том числе психометрическим методом.

При наличии показаний для углубленной диагностики, психотерапии, сексуальной терапии, психофармакотерапии, супружеской терапии на втором этапе пациентки направляются к психотерапевту/сексологу. Психотерапевт/сексолог после постановки диагноза осуществляет подбор индивидуальной стратегии терапии в зависимости от выявленных нарушений, которая может включать психофармакотерапию; индивидуальную или групповую психотерапию: когнитивно-поведенческую терапию, терапию, основанную на майндфулнесе (осознанности), семейно-супружескую терапию, техники работы с психологической травмой, телесно-ориентированную терапию; сексуальную терапию.

На третьем этапе проводится контрольная оценка БС, психоэмоционального состояния, сексуального функционирования, тревоги, депрессии, супружеско-сексуальной гармонии с целью оценки эффективности лечения. В группе больных с генитальным эндометриозом, не имеющих таких показаний, проводятся психопрофилактические мероприятия, сексуальное информирование и гармонизация супружеской жизни с целью профилактики БС.

Высокая частота аффективных расстройств у женщин с ХТБ и СД (в первую очередь диспареунией) определяет широкое использование психофармакотерапии. Выбор препарата определяется синдромологической структурой расстройства. Используют антидепрессанты, нормотимики. Эффективность показали трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, воздействующие не только на депрессивную симптоматику, но также эффективно поддерживающие антиноцицептивную систему (дулоксетин, милнаципран, венлафаксин). Для воздействия на нейропластический компонент боли также широко используют противосудорожные препараты с анальгезирующим и анксиолитическим действием (прегабалин, габапентин). При наличии тревожных и соматизированных расстройств назначают транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Выбор конкретной схемы лечения зависит от потребностей пациентки, выраженности симптомов и реакции на лечение.

Индивидуальная и групповая психотерапия проводится методами когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), телесно-ориентированной терапии (ТОТ), Майндфулнес, техники работы с психической травмой.

Когнитивно-поведенческая терапия у пациенток с БС при ГЭ направлена на выявление и модификацию автоматических негативных убеждений (например, катастрофизации, сверхобобщения), дисфункциональных иррациональных мыслей (когниций) и ожиданий и замену их на функциональные и реалистичные. Проводится коррекция дезадаптивных действий (поведенческих паттернов) через техники переобучения, исследование и изменение мыслей по поводу болевых ощущений. В ходе КПТ происходит распознавание иррациональных установок (схем) → их замена рациональными альтернативами. Например, трансформация мысли "Эта боль уничтожит мою жизнь" в "Я справлялся с болью раньше и могу контролировать симптомы". КПТ позволяет снизить масштаб переживаний и связанную с ними тревогу, создать оптимистичную перспективу разрешения проблемы и тем самым снизить интенсивность БС. Особенно важной является КПТ в работе с катастрофическим мышлением, характерным для женщин с ХТБ при ГЭ. КПТ помогает пациенткам с ГЭ справиться с болью и улучшить психоэмоциональное состояние. Важным аспектом терапии является работа с хроническим стрессом, конфликтами, сексуальными дисфункциями и семейно-супружескими дисгармониями, в которых часто играют роль нереалистичные ожидания от сексуального взаимодействия, от себя и от партнера, деструктивные установки, связанные, в том числе с нарушениями психосексуального развития. Доказательные исследования подтвердили большее положительное влияние КПТ на боль в сравнении с другими психотерапевтическими методами. В ходе КПТ при ГЭ происходит усиление контроля префронтальной коры над эмоциональными реакциями, снижение гиперактивности миндалевидного тела и передней поясной коры (АСС) головного мозга, что способствует нормализации обработки болевых импульсов. КПТ может быть рекомендована как в индивидуальном, так и групповом формате, что особенно важно в соматической клинике.

В группе пациенток с БС при ГЭ демонстрирует эффективность терапия, основанная на майндфулнесе (МБТ), которая также эффективна для лечения сопутствующих сексуальных дисфункций, в том числе генитальных сексуальных болевых синдромов (диспареуния, вульводиния, вагинизм). В применении МБТ для лечения СД была отмечена обратная связь между развитием осознанности и СД. Осознанность используется для развития способности ощущать свое тело в настоящем без суждений и для повышения интероцептивного осознания, что может привести к улучшению внимания к сексуальным стимулам за счет снижения барьеров для сексуального функционирования (нарушения внимания к телесным ощущениям, самооценка, симптомы депрессии и тревоги). Исследование показало, что МБТ может увеличить желание, возбуждение, удовлетворенность и оргазм у женщин с СД и болями. В процессе использования терапии, основанной на осознанности, пациентки с БС при ГЭ научаются лучшей саморегуляции и деавтоматизации реакций. Ключевые механизмы включают усиление регуляции внимания через активацию префронтальной коры и передней поясной коры (АСС), снижение

активности миндалевидного тела (амигдалы), отвечающего за эмоциональные реакции, и увеличение плотности серого вещества в островковой коре, связанной с телесным осознанием, что также позволяет эффективно снизить общий уровень дистресса и уменьшить субъективное восприятие боли за счет активации собственной противоболевой (антиноцицептивной) системы головного мозга. Среди техник используются: «бодискан» или техника сканирования тела, практики безоценочности, принятия, доверия к опыту, «ум новичка» (отказ от шаблонных интерпретаций) и другие.

Телесно-ориентированная терапия (ТОТ) у пациенток с БС при ГЭ через погружение в работу с различными сегментами тела позволяет почувствовать ценность телесного опыта в эмоциональном отреагировании, рефлексии и формировании субъективности. Позволяет выстроить дополнительные адаптивные стратегии для разрешения конфликтов в партнерском взаимодействии, задействуя телесный канал, таким образом способствуя терапии сексуальных дисфункций и семейно-сексуальных дисгармоний. В ходе ТОТ пациентки формируют способность связывать внешнюю экспрессию с внутренними потребностями; готовность действовать для удовлетворения основных жизненных потребностей и возможность отличать их от "вторичных пристрастий"; способность к контакту с людьми без идеализации и проекций (или других психологических защит, искажающих взаимодействие); способность по собственному выбору удерживать, либо выражать свои чувства, когда этого требует или позволяет ситуация; свободу от тревоги, когда нет опасности; способность действовать, когда опасность есть.

При наличии в анамнезе психической травмы, связанной с психологическим, физическим, сексуальным насилием в прошлом в терапию необходимо включать диссоциативные психотерапевтические техники, позволяющие провести психическую диссоциацию с травматическими событиями в памяти пациенток с БС при ГЭ, убрать эмоциональную фиксацию на травматических событиях и связанное с этим психическое напряжение, страх и чувство вины, препятствующие психоэмоциональному балансу и самореализации, в том числе реализации сексуальной функции.

Также эффективны методы ДПДГ/ EMDR (десенсибилизация и переработка движением глаз), в ходе которых проводится десенсибилизация и переработка движением глаз и билатеральной стимуляции дисфункционально хранящихся в памяти воспоминаний, адаптивной переработки информации (АПИ). Переработка травматических воспоминаний и их интеграция в более крупные адаптивные сети воспоминаний позволяет трансформировать их и восстановить психическое функционирование.

Женщины с ХТБ при ГЭ часто имеют различные нарушения психосексуального развития (ПСР), опыт сексуального и физического насилия. Эти проблемы требуют глубокой психотерапевтической работы. При СД и нарушениях ПСР эффективна сексуальная терапия по специализированным программам для конкретных СД. Важным является разъяснение женщинам анальгезирующего влияния сексуального возбуждения, ведь боль и удовольствие конкурируют на опиоидных рецепторах. В процессе секстерапии активно

используются безболезненные сексуальные контакты без вагинального проникновения, создающие доверие в партнерских взаимоотношениях и формирующие позитивные ожидания (а с ними, как известно, ассоциируется снижение боли). Женщин предупреждают о возможности проведения полового акта с вагинальным проникновением только при высокой степени возбуждения.

Сексуальная терапия помогает установлению теплого телесного контакта с собственным телом, с партнером, дает возможность испытать удовольствие, сформировать оптимальный сценарий сексуального взаимодействия. Секстерапевтические упражнения «чувственного фокусирования» и «необязывающего коитуса» дают опыт постепенного набора чувственного опыта в паре в безопасной атмосфере доверия, выбора предпочитаемых воздействий, выбора движений, дающих приятные ощущения вместо боли при половом акте. Секстерапевтические техники способствуют улучшению сексуальной коммуникации в паре, укреплению взаимоотношений и семейно-супружеской гармонии, что позволяет дополнительно стабилизировать психоэмоциональное состояние пациенток с ГЭ и разорвать «порочный круг» хронического болевого синдрома и сексуальной дистресса.

Сексуальная терапия опосредованно влияет на деструктивные установки, связанные с нарушениями ПСР, нередко являющиеся причиной противоречивого личностного смысла диспареунии.

Важную роль в терапии ХТБ при ГЭ и сопутствующих ему СД играет сексуальное консультирование пар. Оно направлено на обсуждение техники полового акта, важности качественно проведенного, неформального периода предварительных ласк, о сексуальности вообще, различий между женской и мужской сексуальностью, диапазона сексуальной приемлемости, выбор наиболее оптимальных и безболезненных способов сексуального взаимодействия, в первую очередь более широкого использования некоитальной сексуальной активности как временного или преобладающего варианта. Обсуждение боли с партнером может помочь женщине уменьшить ее интенсивность за счет укрепления интимности, эмоциональной поддержки, адаптации сексуальных действий в соответствии с болями, в том числе выходя за рамки проникающего полового акта. Сексуальное консультирование позволяет восстановить или создать сексуальную гармонию в паре, снизить уровень сексуального стресса, а нередко и существенно снизить проявления ХТБ.

Семейно-супружеское консультирование у пациенток с БС при ГЭ направлено на выяснение семейных, супружеских дисфункций, взаимодействие семейных подсистем, нарушенных границ, коррекцию рассогласованных ожиданий в отношении ролевого взаимодействия, эмоционального отчуждения или гиперконтроля. Обучение совладанию с кризисами, которые в неразрешенном «непройденном» виде способствуют накоплению напряжения. Гармонизация семейно-супружеской коммуникации и взаимодействия способствует

разрешению накопленных обид, имеющих деструктивное влияние на сексуальность и сексуальное взаимодействие.

Профилактика психоэмоциональных нарушений связана с управлением стрессом в повседневной жизни. Женщинам рекомендуется включать в свой распорядок дня техники релаксации, физические упражнения и методы управления временем, чтобы снизить уровень стресса и предотвратить его негативное влияние на здоровье. Поддержка психоэмоционального здоровья играет ключевую роль в профилактике БС при ГЭ. Женщинам важно поддерживать баланс между работой и отдыхом. Перегрузка на работе и недостаток времени для восстановления могут способствовать развитию психосоматических расстройств. Рекомендуется выделять время для отдыха, хобби и общения с близкими людьми.

Групповые формы психотерапии помогают пациенткам с БС при ГЭ преодолеть социальную изоляцию, катастрофическое представление о своем состоянии как об уникальном, получить эмоциональную поддержку от других участников группы, укрепить эмоциональный баланс и улучшить качество жизни.

Заключение (Выводы)

Комплексный биопсихосоциальный подход к пациенткам с генитальным эндометриозом позволил выделить у них психоэмоциональные и психосексуальные факторы риска развития и хронизации болевого синдрома. Многофакторность причин возникновения и усугубления БС при ГЭ требует комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению и профилактике с привлечением врачей разных специальностей (акушера-гинеколога, сексолога, психотерапевта, психиатра, невропатолога). Терапия БС при ГЭ должна быть комплексной и индивидуализированной, учитывающей все патогенетические звенья формирования нарушений. Выполненные в полном объеме лечебно-профилактические мероприятия демонстрируют высокую эффективность в купировании или минимизации выраженности БС при ГЭ, нормализации психоэмоционального состояния, гармонизации сексуальной сферы, улучшения качества жизни женщин.

Список литературы

1. Адамян Л. В., Шаров М. Н., Мурватов К. Д. [и др.]. Возможности повышения эффективности комплексной терапии эндометриоза и хронической тазовой боли у пациенток репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции* 2023; 29 (3): 91-97, doi: 10.17116/repro20232903191 33
2. Адамян Л. В., Сухих Г.Т., Серов В.Н. [и др.] Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология* 2023; (5): 159-176, doi: 10.18565/aig.2023.132

3. Бегович Е., Солопова А.Г., Хлопкова С.В. [и др.]. Качество жизни и особенности психоэмоционального статуса больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция* 2022; 16 (2): 122–33, doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283
4. Жигалова Е.В., Федорова А.И., Асланов Б.И. Эпидемиологические аспекты синдрома хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал* 2024; 44(3): 6-15, doi: 10.18699/SSMJ20240301
5. Подзолкова Н. М., Фадеев И. Е., Глазкова О. Л. [и др.] Эффективность комбинированного лечения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2022; 21 (5): 105-112, doi: 10.20953/1726-1678-2022-5-105-112
6. Сибирская Е. В., Никифорова П.О. Хроническая тазовая боль: психоневрологический взгляд на гинекологическую проблему. *Эффективная фармакотерапия* 2023; 19 (37): 36-39, doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-37-36-39 43
7. Федорова А.И. Психотерапия сексуальных нарушений. Психотерапия. Национальное руководство. Под ред. А. В. Васильевой, Т. А. Караваевой, Н. Г. Незнанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 909-928. doi: 10.33029/9704-7567-6-PSY-2023-1-992
8. Федорова А.И., Жигалова Е.В. Психоэмоциональное состояние и сексуальная функция женщин с хронической тазовой болью при генитальном эндометриозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024; 124(10): 5-15, doi: 10.17116/jnevro20241241015
9. Эндометриоз: Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов. Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. Москва, 2024. 62 с. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 22.06.2025).
10. Dior U.P., Reddington C., Cheng C., Levin G., Healey M. Sexual Function of Women With Deep Endometriosis Before and After Surgery: A Prospective Study. *J Sex Med.* 2022 Feb;19(2):280-289, doi: 10.1016/j.jsxm.2021.11.009
11. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Training Center of Shandong Medical Doctor Association. WANG Guoyun, WANG Kai, YUAN Ming, CHEN Zijiang. Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province). *Journal of Shandong University (Health Sciences)*. 2021; 59(10): 1-17.
12. Li R., Li B., Kreher D.A., Benjamin A.R., Gubbels A., Smith S.M. Association between dysmenorrhea and chronic pain: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(3):350-371. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.002>
13. Perry C.P. Current Concepts of Pelvic Congestion and Chronic Pelvic Pain Article. *J. Soc. Laparoendoscopic Surgeons*. 2017; 59(2):105–110.
14. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10554. doi: 10.3390/ijms221910554

Current issues in the treatment and prevention of psychoemotional disorders and sexual dysfunctions in women with pain syndrome associated with genital endometriosis

Zhigalova E. V.

Postgraduate Student, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology; Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology¹

Fedorova A. I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology¹

1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41.

Corresponding author: Zhigalova Elena Vladimirovna; **e-mail:** zhigalova1979@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Introduction. Pain syndrome (PS) in genital endometriosis (GE) and the associated psychoemotional disorders, sexual dysfunctions, and family-sexual disharmonies negatively affect women's quality of life. Psychoemotional disorders and sexual dysfunctions, in turn, are involved in the pathogenetic mechanisms of the formation and exacerbation of PS in GE. Currently, medical practice lacks an algorithm for the diagnosis and treatment-preventive measures for PS in GE that considers psychoemotional and psychosexual factors of its development. This necessitates the development of an interdisciplinary therapeutic approach for managing patients with PS in GE, in accordance with the biopsychosocial model integrating knowledge of somatic symptoms with the latest research in psychiatry and sexology. **Objective:** To improve the components (strategy) of a comprehensive approach to the examination, prevention, and therapy of pain syndrome in genital endometriosis, taking into account psychoemotional and psychosexual factors. **Materials and research methods.** Study type: retrospective descriptive analytical case-control study with selective coverage of subjects. The research was based on epidemiological, clinical-anamnestic, clinical, clinical-psychopathological, clinical-sexological, psychometric, and statistical methods. **Research results and discussion.** A comparative clinical assessment of the psychoemotional and personal characteristics of patients with painful and non-painful forms of GE, conducted in the study, revealed the influence on the development and chronicity of pain syndrome from impairments in psychoemotional state, anxiety-asthenic, anxiety-depressive, and anxiety-hypochondriac syndromes within neurotic, stress-related, and somatoform disorders, as well as such personal characteristics as alexithymia, a tendency towards catastrophizing, somatization, high personal and situational anxiety, a tendency to obsession-compulsion, hostility, and paranoid tendencies. **Conclusion.** The fully implemented treatment and rehabilitation measures demonstrated high effectiveness in reducing the severity of pain syndrome, normalizing psychoemotional state, harmonizing the sexual sphere, and improving the quality of life of women, as evidenced by the results of follow-up data.

Keywords: genital endometriosis, pain syndrome, psychosexual development, sexual dysfunctions, family-sexual disharmonies, psychoemotional disorders

References

1. Adamyan L.V., Sharov M.N., Murvatov K.D., et al. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti kompleksnoi terapii endometrioza i khronicheskoi tazovoi boli u patsientok reproduktivnogo vozrasta. [Opportunities to increase the effectiveness of complex therapy for endometriosis and chronic pelvic pain in patients of reproductive age.] *Problemy reproduksii [Problems of Reproduction]* 2023;29(3):91-97, doi: 10.17116/repro20232903191. (In Russ.)
2. Adamyan L.V., Sukhikh G.T., Serov V.N., et al. Algoritmy vedeniya patsientok s endometrioziem: soglasovannaya pozitsiya ekspertov Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov. [Management algorithms for patients with endometriosis: A consensus position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists.] *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]* 2023;(5):159-176, doi: 10.18565/aig.2023.132. (In Russ.)

3. Begovich E., Solopova A.G., Khlopkova S.V., et al. Kachestvo zhizni i osobennosti psikhoemotsional'nogo statusa bol'nykh naruzhnym genital'nym endometrioziem. [Quality of life and psychoemotional status in patients with external genital endometriosis.] *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]* 2022;16(2):122-133, doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283. (In Russ.)
4. Zhigalova E.V., Fedorova A.I., Aslanov B.I. Epidemiologicheskie aspekty sindroma khronicheskoi tazovoi boli pri genital'nom endometrioze (obzor literatury). [Epidemiological aspects of chronic pelvic pain syndrome in genital endometriosis (literature review).] *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]* 2024;44(3):6-15, doi: 10.18699/SSMJ20240301. (In Russ.)
5. Podzolkova N.M., Fadeev I.E., Glazkova O.L., et al. Effektivnost' kombinirovannogo lecheniya patsientok s glubokim infiltrativnym endometrioziem. [The effectiveness of combined treatment of patients with deep infiltrating endometriosis.] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]* 2022;21(5):105-112, doi: 10.20953/1726-1678-2022-5-105-112. (In Russ.)
6. Sibirskaya E.V., Nikiforova P.O. Khronicheskaya tazovaya bol': psikhonevrologicheskii vzglyad na ginekologicheskuyu problemu. [Chronic pelvic pain: A psychoneurological view on a gynecological problem.] *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]* 2023;19(37):36-39, doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-37-36-39. (In Russ.)
7. Fedorova A.I. Psikhoterapiya seksual'nykh narushenii. [Psychotherapy of sexual disorders.] In: Vasil'eva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G., editors. *Psikhoterapiya. Natsional'noe rukovodstvo. [Psychotherapy. National Guide.]* Moscow: GEOTAR-Media; 2023. p. 909-928, doi: 10.33029/9704-7567-6-PSY-2023-1-992. (In Russ.)
8. Fedorova A.I., Zhigalova E.V. Psikhoemotsional'noe sostoyanie i seksual'naya funktsiya zhenshchin s khronicheskoi tazovoi bol'yu pri genital'nom endometrioze. [Psychoemotional state and sexual function of women with chronic pelvic pain in genital endometriosis.] *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]* 2024;124(10):5-15, doi: 10.17116/jnevro20241241015. (In Russ.)
9. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Endometriozi: Klinicheskie rekomendatsii. [Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis: Clinical guidelines.] Moscow; 2024 [cited 2025 Jun 22]. 62 p. Available from: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (In Russ.)
10. Dior U.P., Reddington C., Cheng C., Levin G., Healey M. Sexual Function of Women With Deep Endometriosis Before and After Surgery: A Prospective Study. *J Sex Med.* 2022 Feb;19(2):280-289, doi: 10.1016/j.jsxm.2021.11.009
11. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Training Center of Shandong Medical Doctor Association. WANG Guoyun, WANG Kai, YUAN Ming, CHEN Zijiang. Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province). *Journal of Shandong University (Health Sciences)*. 2021; 59(10): 1-17.
12. Li R., Li B., Kreher D.A., Benjamin A.R., Gubbels A., Smith S.M. Association between dysmenorrhea and chronic pain: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(3):350-371. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.002>
13. Perry C.P. Current Concepts of Pelvic Congestion and Chronic Pelvic Pain Article. *J. Soc. Laparoendoscopic Surgeons*. 2017; 59(2):105-110.
14. Smolarz B., Szyłto K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10554. doi: 10.3390/ijms221910554

Аварийные ситуации у медицинских работников Республики Татарстан

Хасанова Г. Р.

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины^{1,2}
ORCID 0000-0002-1733-2576

Аглиуллина С. Т.

к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины¹
ORCID 0000-0003-4733-6911

Хасанова Г. Н.

врач-эпидемиолог²
ORCID 0009-0004-0988-0427

Марданова С. И.

врач по общей гигиене³
ORCID 0009-0007-3273-7436

Фаткуллина Г. Р.

к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций¹
ORCID 0000-0002-1362-0183

1 – ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

2 – ГАУЗ РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ, 420061, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Николая Ершова, д. 65

3 – ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», 420061, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. ул. Сеченова, д. 13А

Автор для корреспонденции: Аглиуллина Саида Тахировна; **e-mail:** saida.agliullina@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Деятельность медицинских работников сопряжена с профессиональными рисками заражения гемоконтактными инфекциями (ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С). В связи с этим мониторинг аварийных ситуаций (АС) для выявления слабых звеньев в организации профилактических мероприятий после возникновения АС и своевременного реагирования на имеющиеся проблемы продолжает сохранять актуальность. Цель – оценить частоту и характер зарегистрированных аварийных ситуаций среди медицинских работников Республики Татарстан (РТ) в динамике за 2015–2024 гг. и охват их постконтактной профилактикой ВИЧ-инфекции. Методы. Проведено описательное эпидемиологическое исследование. Проанализирована статистика АС с экспозицией крови и других биологических жидкостей среди медицинского персонала Республики Татарстан (РТ) за период с 2015 по 2024 гг. Изучены динамика частоты аварийных ситуаций медицинских работников в течение исследуемого периода, их структура по виду травмы и должностной категории медицинского работника, охват антиретровирусной терапией (АРТ) в целях постконтактной профилактики. Сравнение долей проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Результаты. За 2015–2024 гг. в Республике Татарстан было зарегистрировано 2206 случаев аварийных ситуаций, из них медицинские составили 85,6%. Для многолетней динамики частоты АС характера значимая тенденция к росту: с 2,3‰ (95% ДИ 2,0–2,7‰) в 2015 г. по 3,9‰ (95% ДИ 3,5–4,3‰) в 2024 г. Аварийные ситуации чаще случаются у врачей, нежели у представителей других профессиональных квалификационных групп (по данным среднемноголетних показателей частота АС у врачей составила 4,6‰, у среднего медицинского персонала – 3,0‰, у младшего медицинского персонала – 2,6‰); при этом в динамике за исследуемый период отмечена значимая тенденция к росту частоты АС в группах среднего и младшего медицинского персонала. Преобладают проколы кожи нестерильными инструментами (75%). АРТ получили 87,4% (1660/1888) медицинских работников, пострадавших в аварийных ситуациях. Доля

медицинских работников, охваченных АРТ в рамках постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции, значительно выросла с 80,0% в 2015 г. до 98,8% в 2024 г. ($\chi^2 = 58,3$, $p < 0,001$). Среди причин отсутствия специфической химиопрофилактики доминируют отказ медицинского работника от приема АРТ (52,3%, 124/228) и позднее обращение после АС (26,2%, 62/228). Заключение. Необходимо регулярно проводить обучение персонала с целью снижения частоты аварийных ситуаций и формирования у медицинского персонала навыков действий в случае АС.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гемоконтактные инфекции, аварийные ситуации, медицинские работники, постконтактная профилактика

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-106-120

Для цитирования: Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Хасанова Г. Н., Марданова С. И., Фаткуллина Г. Р. Аварийные ситуации у медицинских работников Республики Татарстан. *Медицина* 2025; 13(4): 106-120

Введение

В Российской Федерации (РФ) эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и хроническим вирусным гепатитам (ХВГ) продолжает оставаться серьезной. Показатель распространённости ВИЧ-инфекции ежегодно растет; на конец 2023 г. с ВИЧ-инфекцией жили 0,8% всего населения России. Также отмечается рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами. Так, заболеваемость ХВГ в РФ в 2021 г. составила 21,0 на 100 тысяч населения, в 2022 г. – 29,7 на 100 тысяч населения, а в 2023 г. уже 40,2 на 100 тысяч населения [1]. Данная ситуация неизбежно приводит к увеличению доли лиц с ВИЧ-инфекцией и ХВГ в структуре госпитализированных пациентов. Это, в свою очередь, способствует увеличению риска профессионального заражения медицинских работников данными инфекциями при несоблюдении последними стандартных мер предосторожности, в том числе рекомендованного алгоритма действий при аварийных ситуациях (АС).

Риск заражения гемоконтактными инфекциями варьирует в зависимости от характера воздействия и всегда выше при проколах кожи и порезах, нежели при попадании на слизистые. Так, риск заражения ВИЧ-инфекцией после прокола иглой составляет примерно 0,3% [2], а при попадании инфицированной крови на слизистую оболочку $\approx 0,09\%$ [3]. Контагиозность вирусов гепатитов В и С выше, чем у вируса иммунодефицита человека при аналогичных способах передачи инфекции. Так, риск заражения вирусным гепатитом С (ВГС) после чрескожного воздействия контаминированной иглой варьирует от 1,2% до 10% [4–6], а риск развития манифестного острого вирусного гепатита В (ВГВ) оценивается в 22–31% после контакта с HBsAg и HBeAg-положительной кровью, и в 1–6% при контакте с кровью HBsAg-положительного, HBeAg-отрицательного пациента [7].

В распоряжении медицинских работников имеются средства для экстренной профилактики ВИЧ-инфекции и ВГВ. Несмотря на это, в 2023 г. в России зарегистрирован 1 случай ВИЧ-

инфекции у медицинского работника в ходе оказания медицинской помощи пациентам. Кроме того, за 2021–2023 гг. зарегистрировано 7 случаев профессионального заражения медицинских работников ВГС [1].

Вышеизложенное подтверждает, что деятельность медицинских работников сопряжена с профессиональными рисками заражения гемоконтактными инфекциями (ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и С) [8]. В связи с этим мониторинг аварийных ситуаций для выявления слабых звеньев в организации профилактических мероприятий после возникновения АС и своевременного реагирования на имеющиеся проблемы продолжает сохранять актуальность.

Цель исследования

Цель исследования – оценить частоту и характер зарегистрированных аварийных ситуаций среди медицинских работников Республики Татарстан в динамике за 2015–2024 гг. и охват их постконтактной профилактикой ВИЧ-инфекции

Материалы и методы

Проведено описательное эпидемиологическое исследование. Проанализирована статистика аварийных ситуаций (АС) с экспозицией крови и других биологических жидкостей среди медицинского персонала Республики Татарстан (РТ) за период с 2015 по 2024 гг. Оценивалась динамика числа и частоты аварийных ситуаций у медицинских работников в течение исследуемого периода, а также их структура по виду травмы и должностной категории медицинского работника. На основании информации из электронной базы данных AIDSNET Республиканского Центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ) проведен анализ охвата антиретровирусной терапией (АРТ) в качестве постконтактной профилактики, а в случае отсутствия применения АРТ – исследование его причин. Использовались сведения из электронной базы данных AIDSNET, журналов, отчетов РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ.

Для расчета интенсивных показателей использовались данные о численности медицинских работников Республики Татарстан, отобранные из форм федерального статистического наблюдения №30 «Сведения о медицинской организации» (т. 1100) государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» (ГАУЗ РМИАЦ).

Данные обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2016 (США) и онлайн-калькуляторов <https://medstatistic.ru/calculators.html> (Россия). Рассчитаны интенсивные показатели (на 1000 медицинских работников, ‰), экстенсивные показатели (доли, %) и их

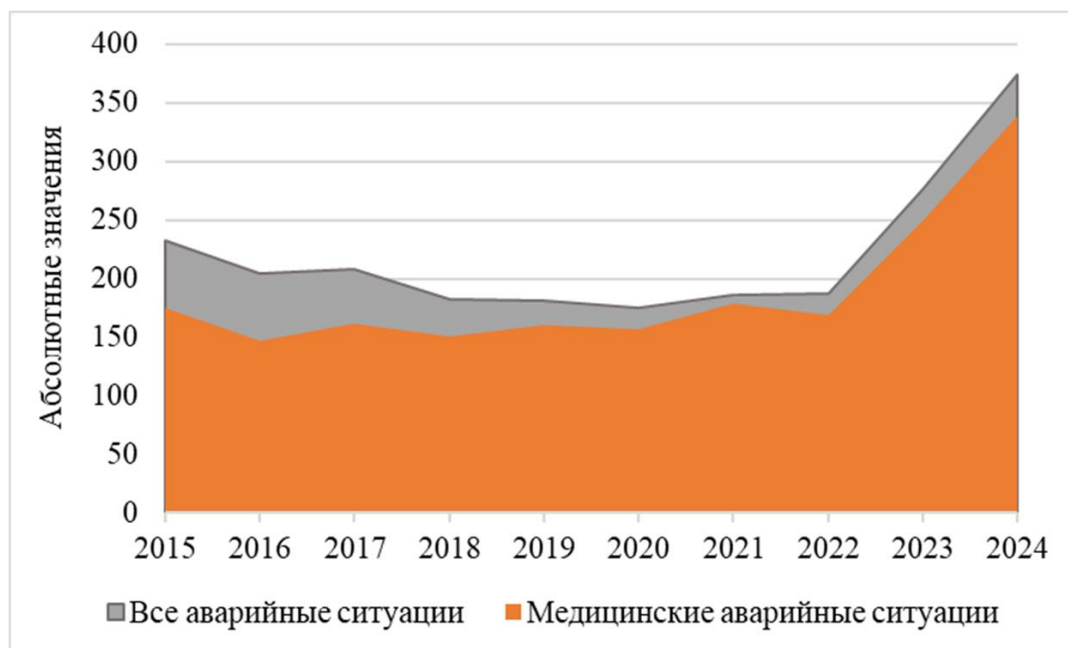
95% доверительные интервалы (методом Клоппера-Пирсона). Дана оценка динамики и структуры аварийных ситуаций. Сравнение долей проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления 10 и более) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Тенденция многолетней динамики частоты медицинских аварийных ситуаций оценивалась методом сравнения доверительных интервалов показателей первого и последнего года линии тренда, рассчитан среднегодовой темп прироста (Тпр). Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 20 июня 2023 г.).

Результаты

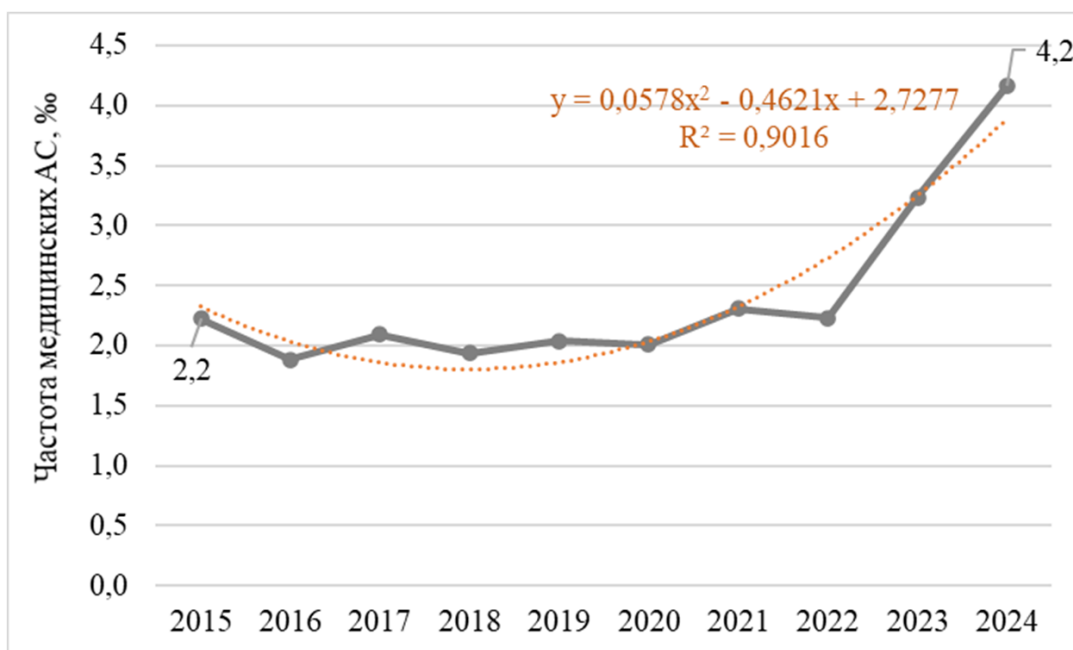
В период с 2015 по 2024 гг. в Республике Татарстан всего было зарегистрировано 2206 аварийных ситуаций, из них медицинских – 1888 (85,6%; 95% ДИ 84,1–87,0%), «немедицинских», т.е. аварийных ситуаций, возникших при исполнении служебных обязанностей (не связанных с оказанием медицинской помощи) или в быту, – 318 (14,4%; 95% ДИ 13,0–16,0%). Динамика числа всех зарегистрированных аварийных ситуаций, включая медицинских АС за 2015–2024 гг. представлена на рисунке 1. Доля медицинских АС в течение исследуемого периода значимо выросла с 75,1% (175/233; 95% ДИ 69,0–80,5%) в 2015 г. до 90,6% (339/374; 95% ДИ 87,2–93,4%) в 2024 г. ($\chi^2=274,3$, $df=1$, $p<0,001$).

Рис. 1. Динамика числа всех аварийных ситуаций, включая медицинские, в Республике Татарстан за 2015–2024 гг.



Проведен анализ динамики частоты медицинских аварийных ситуаций за 2015–2024 гг. (рисунок 2).

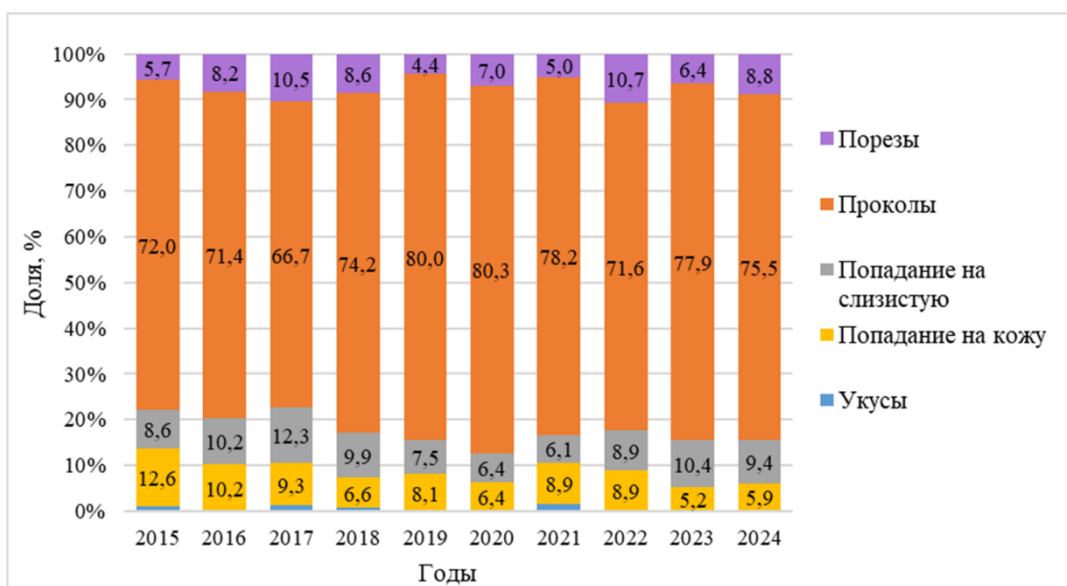
Рис. 2. Динамика частоты медицинских аварийных ситуаций за 2015–2024 гг.



Для периода 2015 – 2022 гг. была характерна стабильная частота АС; показатель варьировал от 1,9 до 2,3%. В 2023 и 2024 гг. отмечен рост показателя частоты АС. Для многолетней динамики частоты АС характера значимая тенденция к росту: с 2,3‰ (95% ДИ 2,0–2,7‰) в 2015 г. по 3,9‰ (95% ДИ 3,5–4,3‰) в 2024 г. (при сравнении теоретических показателей частоты медицинских аварийных ситуаций на 1000 медицинских работников). Среднегодовой Тпр составил +6,0%.

В структуре АС в зависимости от вида травмы отмечается стабильное преобладание проколов кожи нестерильными инструментами (рисунок 3).

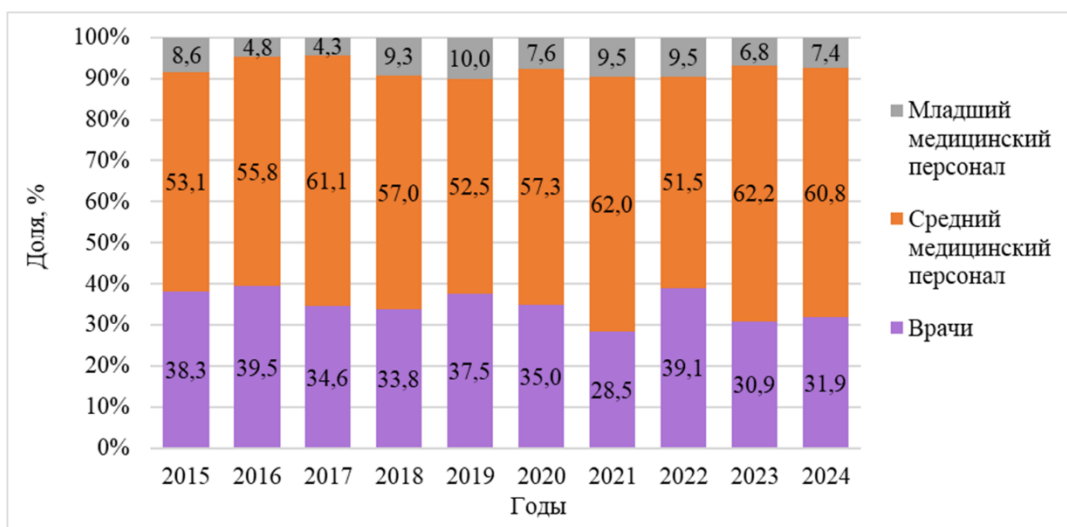
Рис. 3. Структура медицинских аварийных ситуаций по виду травмы в Республике Татарстан в динамике за 2015–2024 гг.



Суммарно за период с 2015 по 2024 гг. проколы составили 75,0% (95% ДИ 73,0–76,9%), порезы – 7,6% (95% ДИ 6,4–8,9%), попадание крови на слизистую – 9,1% (95% ДИ 7,8–10,4%), попадание крови на кожу – 7,9% (95% ДИ 6,7–9,2%) от общего числа АС. Также случались единичные случаи укусов (0,5%; 95% ДИ 0,2–0,9%). Выявлены статистически значимые изменения экстенсивного показателя для аварийных ситуаций с попаданием крови на кожу: отмечается снижение показателя с 12,6% (22/175; 95% ДИ 8,05–18,41%) в 2015 г. до 5,9% (20/339; 95% ДИ 3,64–8,96%) в 2024 г. ($\chi^2 = 6,847$, $df=1$, $p=0,009$). Для других видов АС изменения были статистически незначимы ($p>0,05$).

Среди пострадавших в аварийных ситуациях преобладал средний медицинский персонал. Так, суммарно за весь период наблюдения доля среднего медицинского персонала (СМП) в структуре пострадавших в АС составила 57,9% (95% ДИ 55,6–60,1%), доля врачей – 34,4% (95% ДИ 32,2–36,6%), доля младшего медицинского персонала (ММП) – 7,7% (95% ДИ 6,6–9,0%). Структура пострадавших медицинских работников в зависимости от профессиональной квалификационной группы в динамике за 2015–2024 гг. представлена на рисунке 4.

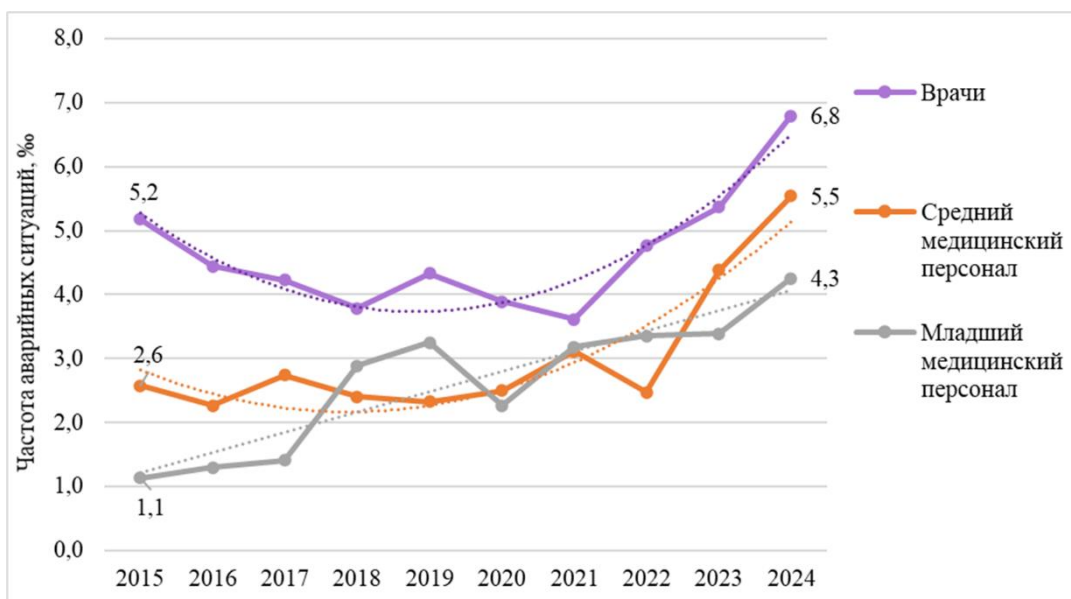
Рис. 4. Доля пострадавших в структуре аварийных ситуаций в зависимости от профессиональной квалификационной группы в Республике Татарстан за 2015–2024 гг.



Не выявлено статистически значимых изменений экстенсивного показателя при сравнении данных 2015 и 2024 гг. ни для одной из квалификационных групп: для врачей – $p=0,146$ ($\chi^2 = 2,123$, $df=1$), для среднего медицинского персонала – $p=0,097$ ($\chi^2 = 2,757$, $df=1$), для младшего медицинского персонала – $p=0,632$ ($\chi^2 = 0,230$, $df=1$).

Тем не менее, анализ динамики интенсивных показателей выявил, что аварийные ситуации чаще случались у врачей нежели у представителей других профессиональных квалификационных групп: по данным среднесрочных показателей частота АС у врачей составила 4,6‰, у среднего медицинского персонала – 3,0‰, у ММП – 2,6‰. (рисунок 5).

Рис. 5. Частота аварийных ситуаций в зависимости от принадлежности к профессиональной квалификационной группе в Республике Татарстан в динамике за 2015–2024 гг.



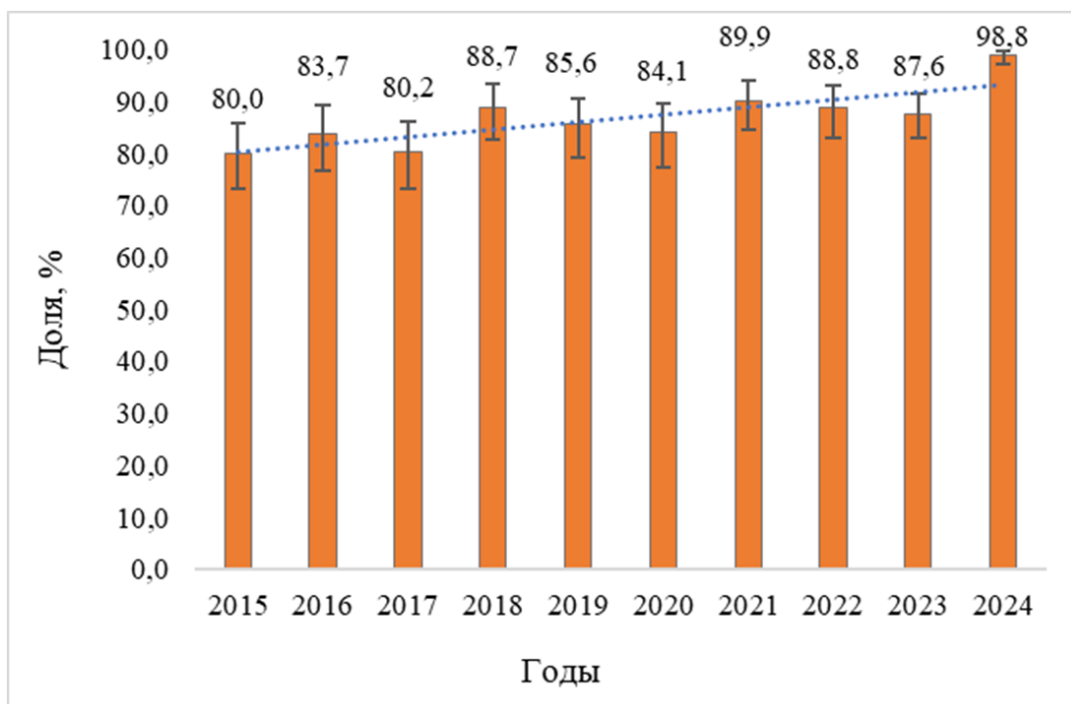
В то же время, при сравнении теоретических показателей частоты АС первого и последнего года линии тренда было обнаружено, что значимая тенденция к росту частоты АС характерна для групп СМП и ММП. Для среднего медицинского персонала показатель среднегодового Тпр составил +6,9%: частота выросла с 2,8‰ (95% ДИ 2,3–3,4‰) в 2015 г. до 5,1‰ (95% ДИ 4,4–5,9‰) в 2024 г. Наиболее выраженная тенденция к росту отмечается в группе младшего медицинского персонала (Тпр=+14,6%): частота АС выросла с 1,2‰ (95% ДИ 0,7–2,0‰) в 2015 г. по 4,1‰ (95% ДИ 2,6–6,1‰) в 2024 г. Частота АС среди врачей в динамике также выросла, однако тенденция к росту не значима: теоретический показатель частоты АС в 2015 г. составил 5,3‰ (95% ДИ 4,1–6,7‰), а в 2024 г. 6,5‰ (95% ДИ 5,3–7,9‰), среднегодовой Тпр = +2,3%.

Анализ объема мероприятий, проведенных после АС, показал, что суммарно за исследуемый период АРТ получили 87,9% пострадавших в АС медицинских работников (1660/1888; 95% ДИ 86,4–89,4%), включая 9 человек, кто уже находился на АРТ по поводу предыдущей аварийной ситуации. За период с 2015 по 2024 гг. отмечается тенденция к увеличению доли медицинских работников, охваченных постконтактной профилактикой с использованием АРТ (рисунок 6). Сравнительный анализ показателей охвата АРТ за 2015 и 2024 гг. продемонстрировал статистически значимое увеличение экстенсивного показателя с 80,0% (140/175; 95% ДИ 73,3–85,7%) в 2015 г. до 98,8% (335/339; 95% ДИ 97,0–99,7%) в 2024 г. ($\chi^2 = 58,3$, $df=1$, $p<0,001$).

За исследуемый период АРТ после АС не принимали 228 работников (12,1%; 95% ДИ 10,6–13,6%). Отсутствие приема препаратов в рамках постконтактной профилактики больше, чем в половине случаев было обусловлено отказами самих медицинских работников – 54,4% (124/228; 95% ДИ 47,7–61,0%). У 27,2% пострадавших (62/228; 95% ДИ 21,5–33,5%) химиопрофилактика не была назначена в связи с поздним обращением, у 18,0% (41/228;

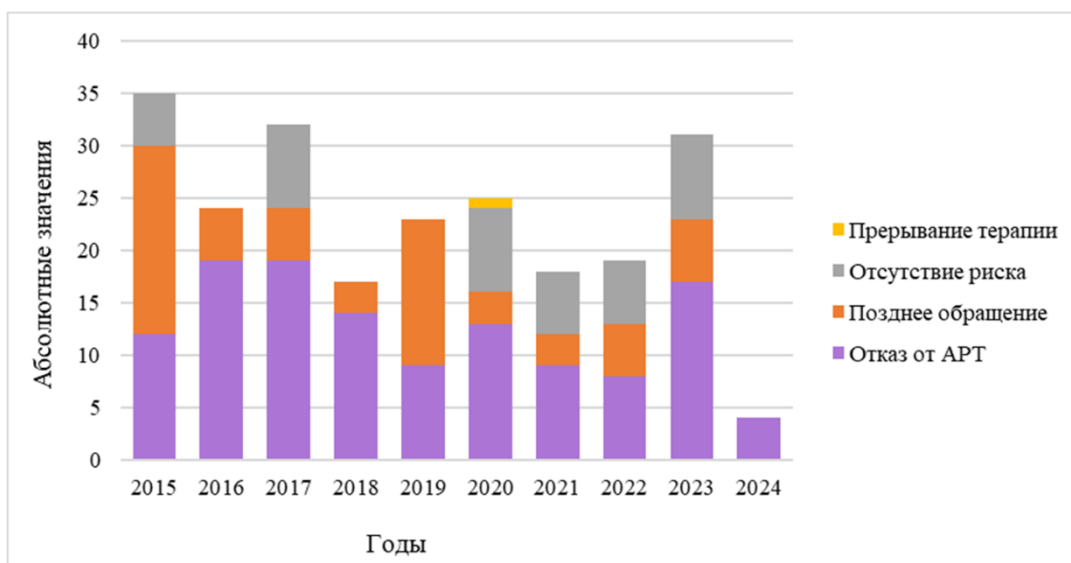
95%ДИ 13,2–23,6%) – по причине отсутствия риска (при попадании биологических жидкостей на неповрежденную кожу и отсутствии у пациента ВИЧ-инфекции по результатам тестирования). Один человек начал курс АРТ, но прервал его по причине плохого самочувствия – 0,4% (1/228; 95% ДИ 0,01–2,4%).

Рис. 6. Доля медицинских работников, получивших курс антиретровирусных препаратов с целью постконтактной профилактики после аварийных ситуаций за 2015–2024 гг.



Распределение абсолютных показателей причин отсутствия специфической химиопрофилактики в динамике за 2015–2024 гг. представлено на рисунке 7.

Рис. 7. Причины неприменения антиретровирусной терапии (АРТ) с целью постконтактной профилактики после аварийных ситуаций в динамике за 2015–2024 гг.



В 2015 и 2019 гг. среди причин превалирует позднее обращение по поводу аварийной ситуации, в остальные годы основной причиной отсутствия постконтактной профилактики является отказ медицинского работника от приема АРТ.

Обсуждение

Проведенный нами анализ выявил рост частоты медицинских аварийных ситуаций, что может свидетельствовать как об увеличении частоты АС среди медицинских работников, так и об улучшении регистрации случаев АС в медицинских организациях. Ранее проведенные опросы персонала медицинских организаций Республики Татарстан выявляли дефекты учёта АС [9–11]. К примеру, по результатам исследования, проведенного в 2023 г. среди медицинских работников стоматологического профиля, информирование непосредственного руководства об АС имело место быть лишь в половине случаев и только треть АС регистрировалась в журнале учёта аварийных ситуаций [9]. Аналогичные результаты были получены в 2016 г. на выборке медицинских работников хирургических отделений: руководство оповещалось в 42,8% случаев аварийных ситуаций, информация об инциденте заносилась в журнал учёта аварийных ситуаций в 35,7% случаев, акт о несчастном случае на производстве составлялся в 32,1% случаев [10]. По результатам опроса медицинских работников на базе двух стационаров Республики Татарстан основной причиной, препятствовавшей регистрации медицинскими работниками аварийных ситуаций на рабочем месте, был страх наказания (такой ответ был получен от 49,2% респондентов) [12].

В структуре АС в зависимости от вида травмы отмечается стабильное преобладание проколов кожи нестерильным инструментарием (в целом 75% от общего числа эпизодов АС). Данная ситуация встречается повсеместно, о чем свидетельствуют результаты как отечественных [9–13], так и зарубежных исследований [14–18]. Обращает на себя внимание регистрация единичных случаев укусов в ходе оказания медицинской помощи; при этом в СанПиН 3.3686-21 (пункт 675) действия медицинского работника при укусах пациентов не регламентированы [19]. Укусы с повреждением кожных покровов могут также быть ассоциированы с риском заражения гемоконтактными инфекциями [20]; в литературе описано несколько случаев заражения ВИЧ-инфекцией после укусов человеком [21, 22]. В исследованиях, проведенных в Российской Федерации, в структуре аварийных ситуаций укусы не встречаются [9–13], что может свидетельствовать об отсутствии их регистрации.

В структуре пострадавших в АС преобладала доля среднего медицинского персонала (57,9%), что согласуется с данными других исследований [11, 13, 18, 23]. Данный факт, видимо, связан с большей численностью медицинских сестер в сравнении с врачами, поскольку анализ инцидентности АС в разных профессиональных квалификационных группах выявил большую частоту АС у врачей, нежели у СМП и ММП. При этом в динамике

за исследуемый период отмечена значимая тенденция к росту частоты АС в группах СМП и ММП.

Важным компонентом комплекса мероприятий постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции является прием антиретровирусных препаратов [24, 25]. Отрадно, что за 2015–2024 гг. отмечается статистически значимое увеличение доли медицинских работников, охваченных специфической постконтактной профилактикой ВИЧ-инфекции. Аналогичная тенденция выявлена в исследовании В. Л. Кречетовой и Е. В. Федоровой [13]. Тем не менее, факт непроведения специфической профилактики у значительного числа пострадавших (за исследуемый период 12,6% медицинских работников или 237 человек не получили АРТ) является тревожным. Вызывает беспокойство то, что наиболее частыми причинами неиспользования постконтактной профилактики являются отказ медицинских работников (52,3%) и позднее (более, чем через 72 часа после АС) обращение за АРТ (26,2%). Последнее является грубым нарушением требований СанПиН 3.3686-21, регламентирующего необходимость и возможность начала приема антиретровирусных препаратов пострадавшим медицинским работником в течение 2 часов после аварийной ситуации [19].

В целом, наше исследование продемонстрировало положительную динамику в отношении охвата постконтактной профилактикой медицинских работников, пострадавших в аварийных ситуациях, что может свидетельствовать об улучшении ситуации с обеспечением безопасных условий труда, включая проведение инструктажей по технике безопасности, обучение персонала алгоритму действий при возникновении аварийных ситуаций, разработка стандартных операционных процедур и др. При этом несомненна необходимость продолжения работы по повышению информированности медицинских работников в области эпидемиологии и профилактики гемоконтактных инфекций с целью снижения риска профессионального заражения и охраны здоровья медицинского персонала.

Считаем также, что для совершенствования подходов к профилактике гемоконтактных инфекций важен пересмотр нормативных актов в части добавления укусов с повреждением кожных покровов к числу аварийных ситуаций с последующей регламентацией действий медицинского работника.

Ограничением исследования является отсутствие информации о причинах отказов от антиретровирусной терапии при назначении таковой пострадавшим медицинским работникам. Для изучения причин данного явления требуется проведение выборочных исследований, включающих анкетирование или интервьюирование медицинских работников. В данном исследовании анализировались данные об охвате специфической профилактикой только касательно ВИЧ-инфекции. В нашем распоряжении не было данных, которые позволили бы оценить степень защиты медицинских работников от заражения другими гемоконтактными инфекциями.

Заключение

В период с 2015 по 2024 гг. в Республике Татарстан было зарегистрировано всего 2206 случаев аварийных ситуаций, из них медицинские составили 85,6%. Для многолетней динамики частоты АС характера значимая тенденция к росту ($p < 0,05$): с 2,3‰ (95% ДИ 2,0–2,7‰) в 2015 г. до 3,9‰ (95% ДИ 3,5–4,3‰) в 2024 г. (на 1000 медицинских работников).

В структуре аварийных ситуаций стабильно преобладают проколы кожи нестерильным инструментарием.

Аварийные ситуации чаще случаются у врачей, нежели у представителей других профессиональных квалификационных групп; при этом в последнее десятилетие отмечен рост частоты АС в группах СМП и ММП.

АРТ получили 87,4% медицинских работников, пострадавших в аварийных ситуациях. В динамике за исследованный период доля медицинских работников, охваченных АРТ в рамках постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции, значимо выросла.

Среди причин отсутствия специфической химиопрофилактики доминируют отказ медицинского работника от приема АРТ (52,3%) и позднее обращение медицинского работника после АС (26,2%).

Эпидемиологам медицинских организаций и руководителям структурных подразделений необходимо регулярно проводить обучение персонала с целью снижения частоты АС и формирования у медицинского персонала навыков действий в случае АС.

Участие авторов

Вклад в концепцию и план исследования – Г. Р. Хасанова, С. Т. Аглиуллина. Вклад в сбор данных – Г. Р. Хасанова, С. Т. Аглиуллина, Г. Н. Хасанова. Вклад в анализ данных и выводы – С. Т. Аглиуллина, С. И. Марданова. Вклад в подготовку рукописи – С. Т. Аглиуллина, Г. Р. Хасанова, Г. Н. Хасанова, Г. Р. Фаткуллина, С. И. Марданова.

Список литературы

1. Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://rosпотреbnadzor.ru/documents/documents.php>
2. Bell D.M. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102(5B): 9-15. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89441-7.
3. Ippolito G., Puro V., De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; 153(12): 1451-8.

4. Lanphear B.P., Linnemann C.C. Jr., Cannon C.G., DeRonde M.M., Pender L., Kerley L.M. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(12): 745-50. doi: 10.1086/646851.
5. Mitsui T., Iwano K., Masuko K., Yamazaki C., Okamoto H., Tsuda F., Tanaka T., Mishiro S. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16(5): 1109-14.
6. Puro V., Petrosillo N., Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995; 23(5): 273-7. doi: 10.1016/0196-6553(95)90056-x.
7. Schillie S., Murphy T.V., Sawyer M., Ly K., Hughes E., Jiles R., de Perio M.A., Reilly M., Byrd K., Ward J.W.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-10): 1-19.
8. Wolf J., Prüss-Ustün A., Ivanov I., Mudgal S., Corvalán C., Bos R. et al. Preventing disease through a healthier and safer workplace. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513777> Дата обращения: 01.02.2025.
9. Аглиуллина С.Т., Хасанова Г.Р., Ганиева А.И., Аскарлова Э.Р., Шакирова Л.Р., Билалов И.Р. Оценка профессиональных рисков заражения гемоконтактными инфекциями для персонала стоматологического профиля. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2023; 28(4): 199–208.
10. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Галяутдинов Ф.Ш., Ключкин И.В., Чумакова А.О. Соблюдение алгоритма экстренной профилактики профессионального заражения гемоконтактными инфекциями персоналом хирургических отделений. *Медицинский альманах* 2016; 3(43): 75–78.
11. Шайхразиева Н. Д., Курбангалиева А. М., Лопушов Д. В., Нестерова Д. Ф. Эпидемиологическая безопасность медицинских работников в многопрофильном стационаре. *Медицинский альманах* 2016; 3(43): 79–80.
12. Локоткова А.И., Булычева И.А., Новикова О.Г., Мамкеев Э.Х., Карпенко Л.Г. Мониторинг аварий с экспозицией крови у медицинских работников Республики Татарстан. *Практическая медицина* 2020; 18(6): 150-154. doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-150-154.
13. Кречетова В. Л., Федорова Е. В. Анализ аварийных ситуаций, связанных с риском профессионального заражения медицинского персонала. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов (Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г.). Екатеринбург: УГМУ, 2022. С. 1794-1800. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://elib.usma.ru/handle/usma/8022> Дата обращения: 01.02.2025.
14. Sakr CJ, Alameddine R, Hoteit R, Daou C, Doudakian R, Kreidieh K, Musharrafieh U, Rahme DV. Occupational Exposure to Blood-Borne Pathogens among Healthcare Workers in a Tertiary Care Center in Lebanon. *Ann Work Expo Health* 2021; 65(4): 475-484. doi: 10.1093/annweh/wxaa117.
15. Lee JH, Cho J, Kim YJ, Im SH, Jang ES, Kim JW, Kim HB, Jeong SH. Occupational blood exposures in health care workers: incidence, characteristics, and transmission of bloodborne pathogens in South Korea. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 827. doi: 10.1186/s12889-017-4844-0.
16. Mponela MJ, Oleribe OO, Abade A, Kwesigabo G. Post exposure prophylaxis following occupational exposure to HIV: a survey of health care workers in Mbeya, Tanzania, 2009-2010. *Pan Afr Med J* 2015; 21: 32. doi: 10.11604/pamj.2015.21.32.4996.
17. Kabotho KT, Chivese T. Occupational exposure to HIV among nurses at a major tertiary hospital: Reporting and utilization of post-exposure prophylaxis; A cross-sectional study in the Western Cape, South Africa. *PLoS One* 2020; 15(4): e0230075. doi: 10.1371/journal.pone.0230075.
18. Erturk Sengel B, Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Dogru A, Korten V. Occupation-Related Injuries Among Healthcare Workers: Incidence, Risk Groups, and the Effect of Training. *Cureus* 2021; 13(4): e14318. doi: 10.7759/cureus.14318.

19. СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» : утв. постановлением от 28.01.2021 № 4. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://docs.cntd.ru/document/573660140> Дата обращения: 01.02.2025.
20. Elcock KL, Reid J, Moncayo-Nieto OL, Rust PA. Biting the hand that feeds you: Management of human and animal bites. *Injury* 2022; 53(2): 227-236. doi: 10.1016/j.injury.2021.11.045.
21. Schürmann D, Hoffmann C, Stegemann MS, Ruwwe-Glösenkamp C, Gürtler L. HIV transmission by human bite: a case report and review of the literature-implications for post-exposure prophylaxis. *Infection* 2020; 48(6): 949-954. doi: 10.1007/s15010-020-01477-6.
22. Cresswell FV, Ellis J, Hartley J, Sabin CA, Orkin C, Churchill DR. A systematic review of risk of HIV transmission through biting or spitting: implications for policy. *HIV Med* 2018; 19(8): 532-40. doi: 10.1111/hiv.12625.
23. Fadil RA, Abdelmutalab NA, Abdelhafeez SA, Mazi W, Algamdi S, Shelwy MM, Bouafia N, Alzahrani SE. Pattern and risk factors of sharp object injuries among health care workers in two tertiary hospitals, Al Taif-Kingdom of Saudi Arabia 2016-2018. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28(11): 6582-6585. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.031.
24. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90. doi: 10.1056/NEJM199711203372101
25. Beekmann SE, Henderson DK. Prevention of human immunodeficiency virus and AIDS: postexposure prophylaxis (including health care workers). *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(4): 601-13. doi: 10.1016/j.idc.2014.08.005.

Occupational exposure to blood and body fluids among healthcare workers in Tatarstan Republic

Khasanova G. R.^{1,2}

Agliullina S. T.¹

Hasanova G. N.²

Mardanov S. I.³

Fatkullina G. R.¹

1 – Kazan State Medical University, Kazan, Russia

2 – Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Russia

3 – Federal Budgetary Healthcare Institution 'Hygiene and Epidemiology Center in Tatarstan Republic', Kazan, Russia

Corresponding Author: Agliullina Saida; **e-mail:** saida.agliullina@kazangmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The activities of healthcare workers are associated with occupational risks of acquiring hemocontact infections (HIV infection, viral hepatitis B and C). In this regard, monitoring of accidental exposures to blood and body fluids (AEB) continues to be relevant in order to identify weak links in the organization of preventive measures after the occurrence of AEB and timely response to existing problems. The aim is to assess the frequency and nature of reported AEB among healthcare workers in Tatarstan Republic in 2015–2024 and the coverage of their post-exposure prophylaxis of HIV infection. Methods. A descriptive epidemiological study was conducted. The AEB statistics among healthcare workers in Tatarstan Republic for 2015–2024 are analyzed. The dynamics of the AEB frequency among healthcare workers during the study period, their structure by type of injury and job category of a

healthcare worker, and coverage of antiretroviral therapy (ART) for post-exposure prophylaxis were studied. The proportions were compared using Pearson's χ^2 criterion or Fisher's exact criterion. Results. In 2015–2024, 2206 cases of AEB were registered in Tatarstan Republic, of which 85.6% were among healthcare workers. There is a significant upward trend for the long-term dynamics of the AEB frequency: from 2.3‰ (95% CI 2.0–2.7‰) in 2015 to 3.9‰ (95% CI 3.5–4.3‰) in 2024. AEB occurs more often in doctors than in representatives of other professional qualification groups (according to the average rates of AS in doctors - 4.6‰, in mid-level medical personnel - 3.0‰, in orderlies - 2.6‰). In the dynamics over the period under study, a significant tendency towards an increase in the frequency of AEB in groups of mid-level and in orderlies was noted. Needle stick injuries consistently predominate in the structure of AEB (75.0%). ART was received by 87.4% (1660/1888) of medical workers injured in emergency facilities. Over the period studied, the proportion of healthcare workers who received ART as part of post-exposure HIV prevention increased significantly from 80.0% in 2015 to 98.8% in 2024 ($\chi^2 = 58.3$, $p < 0.001$). The reasons for the lack of specific chemoprophylaxis are dominated by the refusal of a healthcare professional to take ART (52.3%, 124/228) and late initiation of ART after AEB (26.2%, 62/228). Conclusion. It is necessary to conduct regular training of healthcare personnel in order to reduce the frequency of AEB and to form an algorithm of actions in the case of accidental exposures to blood and body fluids.

Key words: HIV Infections, Blood-Borne Pathogens, Occupational Exposure, Health Personnel, Post-Exposure Prophylaxis

References

1. State Reports of Federal Agency for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Available at: <https://rospotrebнадзор.ru/documents/documents.php> (In Russ.)
2. Bell D.M. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102(5B): 9-15. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89441-7.
3. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; 153(12): 1451-8.
4. Lanphear B.P., Linnemann C.C. Jr., Cannon C.G., DeRonde M.M., Pender L., Kerley L.M. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(12): 745-50. doi: 10.1086/646851.
5. Mitsui T., Iwano K., Masuko K., Yamazaki C., Okamoto H., Tsuda F., Tanaka T., Mishiro S. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16(5): 1109-14.
6. Puro V., Petrosillo N., Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995; 23(5): 273-7. doi: 10.1016/0196-6553(95)90056-x.
7. Schillie S., Murphy T.V., Sawyer M., Ly K., Hughes E., Jiles R., de Perio M.A., Reilly M., Byrd K., Ward J.W.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-10): 1-19.
8. Wolf J., Prüss-Ustün A., Ivanov I., Mudgal S., Corvalán C., Bos R. et al. Preventing disease through a healthier and safer workplace. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513777>
9. Agliullina ST, Khasanova GR, Ganieva AI, Askarova ER, Shakirova LR, Bilalov IR. Otsenka professional'nyh riskov zarazheniya gemokontaktynymi infektsiyami dlya personala stomatologicheskogo profilya [Assessment of occupational risks of bloodborne infectious diseases for dental personnel]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]* 2023; 28(4): 199–208. <https://doi.org/10.17816/EID529657> (In Russ).
10. Khasanova GR, Agliullina ST, Galyautdinov FSh, Klyushkin IV, Chumakova AO. Soblyudeniye algoritma ekstremnoy profilaktiki professional'nogo zarazheniya gemokontaktynymi infektsiyami personalom hirurgicheskikh otdeleniy [Compliance with the algorithm of urgent prophylaxis of occupational infection with hemocontact infections in the case of surgical departments staff]. *Medicinskij al'manah [Medical Almanac]* 2016; 3(43): 75–78. (In Russ).

11. Shaikhrazieva ND, Kurbangalieva AM, Lopushov DV, Nesterova DF. Epidemiologicheskaya bezopasnost' meditsinskih rabotnikov v mnogoprofil'nom stacionare [Epidemiological safety of medical staff in a multi-field in-patient hospital] *Medicinskij al'manah [Medical Almanac]* 2016; 3(43): 79–80. (In Russ).
12. Lokotkova A.I., Bulycheva I.A., Novikova O.G., Mamkeev E.Kh., Karpenko L.G. Monitoring avariij s ekspozitsiej krvi u meditsinskih rabotnikov Respubliki Tatarstan [Monitoring of accidents with exposure to blood among medical workers of the Republic of Tatarstan]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]* 2020; 18(6): 150-154. doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-150-154. (In Russ).
13. Krechetova VL, Fedorova EV. Analiz avariinyh situatsii, svyazannyh s riskom professional'nogo zarazheniya meditsinskogo personala [Analysis of emergency situations associated with the risk of occupational infection of medical personnel]. Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdavoohraneniya: proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students; 2022 May 17–18; Ekaterinburg, Russia. Ekaterinburg: UGMU; 2022. P. 1794-1800. Available at: <https://elib.usma.ru/handle/usma/8022> (In Russ).
14. Sakr CJ, Alameddine R, Hoteit R, Daou C, Doudakian R, Kreidieh K, Musharrafieh U, Rahme DV. Occupational Exposure to Blood-Borne Pathogens among Healthcare Workers in a Tertiary Care Center in Lebanon. *Ann Work Expo Health* 2021; 65(4): 475-484. doi: 10.1093/annweh/wxaa117.
15. Lee JH, Cho J, Kim YJ, Im SH, Jang ES, Kim JW, Kim HB, Jeong SH. Occupational blood exposures in health care workers: incidence, characteristics, and transmission of bloodborne pathogens in South Korea. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 827. doi: 10.1186/s12889-017-4844-0.
16. Mponela MJ, Oleribe OO, Abade A, Kwesigabo G. Post exposure prophylaxis following occupational exposure to HIV: a survey of health care workers in Mbeya, Tanzania, 2009-2010. *Pan Afr Med J* 2015; 21: 32. doi: 10.11604/pamj.2015.21.32.4996.
17. Kabotho KT, Chivese T. Occupational exposure to HIV among nurses at a major tertiary hospital: Reporting and utilization of post-exposure prophylaxis; A cross-sectional study in the Western Cape, South Africa. *PLoS One* 2020; 15(4): e0230075. doi: 10.1371/journal.pone.0230075.
18. Erturk Sengel B, Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Dogru A, Korten V. Occupation-Related Injuries Among Healthcare Workers: Incidence, Risk Groups, and the Effect of Training. *Cureus* 2021; 13(4): e14318. doi: 10.7759/cureus.14318.
19. SanPiN 3.3686-21 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei»: utv. postanovleniem ot 28.01.2021 N 4. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (In Russ).
20. Elcock KL, Reid J, Moncayo-Nieto OL, Rust PA. Biting the hand that feeds you: Management of human and animal bites. *Injury* 2022; 53(2): 227-236. doi: 10.1016/j.injury.2021.11.045.
21. Schürmann D, Hoffmann C, Stegemann MS, Ruwwe-Glösenkamp C, Gürtler L. HIV transmission by human bite: a case report and review of the literature-implications for post-exposure prophylaxis. *Infection* 2020; 48(6): 949-954. doi: 10.1007/s15010-020-01477-6.
22. Cresswell FV, Ellis J, Hartley J, Sabin CA, Orkin C, Churchill DR. A systematic review of risk of HIV transmission through biting or spitting: implications for policy. *HIV Med* 2018; 19(8): 532–40. doi: 10.1111/hiv.12625.
23. Fadil RA, Abdelmutalab NA, Abdelhafeez SA, Mazi W, Algamdi S, Shelwy MM, Bouafia N, Alzahrani SE. Pattern and risk factors of sharp object injuries among health care workers in two tertiary hospitals, Al Taif-Kingdom of Saudi Arabia 2016-2018. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28(11): 6582-6585. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.031.
24. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485–90. doi: 10.1056/NEJM199711203372101
25. Beekmann SE, Henderson DK. Prevention of human immunodeficiency virus and AIDS: postexposure prophylaxis (including health care workers). *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(4): 601-13. doi: 10.1016/j.idc.2014.08.005.

Влияние хирургического лечения глаукомы на состояние ретинального кровотока по данным лазерной спекл-флоуграфии

Петров С. Ю.

д.м.н., начальник отдела глаукомы, врач-офтальмолог¹

ORCID 0000-0001-6922-0464-4314

Охоцимская Т. Д.

к.м.н., врач-офтальмолог отделения патологии сетчатки и зрительного нерва¹

ORCID 0000-0003-1121-4314

Косакян С. М.

к.м.н., врач-офтальмолог отделения глаукомы¹

ORCID 0000-0002-6180-960X

Маркелова О. И.

младший научный сотрудник отдела глаукомы¹

ORCID 0000-0002-8090-6034

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19.

Автор для корреспонденции: Маркелова Оксана Игоревна; **e-mail:** levinaoi@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Глазной кровоток является одним из факторов, инициирующих развитие и поддерживающих прогрессирование глаукомной оптической нейропатии. Целью данной работы является исследование влияния хирургического лечения глаукомы на состояние ретинального кровотока и ДЗН по данным лазерной спекл-флоуграфии. Изменение кровотока исследовали на 40 пациентах с развитой и далекозашедшей стадией ПОУГ на приборе «лазерный анализатор кровотока глазного дна LSFG-RetFlow». Анализировали количественный интегральный параметр объемной скорости кровотока в исследуемых зонах - MBR за неделю до и через 1,5 месяца после трабекулоэктомии. В ходе исследования в 1 и 2 группах выявлены статистически значимые ($p \leq 0,05$) изменения показателей MV и MT ДЗН и перипапиллярной области сетчатки, имеющие сходные тенденции: увеличение через 1,5 месяца после хирургического лечения. Отмечена значимая обратная корреляционная взаимосвязь MV и MT с показателями ВГД после трабекулоэктомии. Результаты исследования свидетельствуют об улучшении гемодинамических показателей после трабекулоэктомии. Однако влияние глазной микроциркуляции на прогноз прогрессирования глаукомной оптической нейропатии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слов: первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, глазная гемодинамика, ретинальный кровоток, трабекулоэктомия

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-121-129

Для цитирования: Петров С. Ю., Охоцимская Т. Д., Косакян С. М., Маркелова О. И. Влияние хирургического лечения глаукомы на состояние ретинального кровотока по данным лазерной спекл-флоуграфии. *Медицина* 2025; 13(4): 121-129

Введение

Глаукома — это мультифакторное заболевание, в качестве ведущих факторов риска которого отмечают возраст (старше 40 лет) [1], аномалии рефракции (миопия средней и высокой степени увеличивает частоту возникновения глаукомы в 2-3 раза) [2] и наследственность [3]. Стоит отметить, что повышенный офтальмотонус играет важную роль в повреждении ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), однако, в то же время, нормализация внутриглазного давления (ВГД) у ряда пациентов не всегда сопровождается замедлением прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [4-6]. Это предполагает наличие других факторов в иницировании и поддержании патологического процесса, в том числе связанных с глазным кровотоком [7-9].

Лазерная спекл-флоуграфия (ЛСФГ) — это метод комплексной оценки глазного кровотока, в котором используется явление интерференции для создания двумерной карты исследуемого кровотока [10]. Показатель средней скорости размытия спекл-изображений (MBR) обладает высокой воспроизводимостью у здоровых добровольцев и пациентов с глаукомой [11-14]. MBR - важный параметр ЛСФГ, определяющий относительную скорость эритроцитов, измеренную в условных единицах. На основе интегрального показателя MBR отдельно вычисляют MBR для всей исследуемой области (MBR of all area, MA), MBR для крупных сосудов (MBR of Vascular area, MV) и микроциркуляторного русла (MBR of Tissue area, MT) исследуемой области [15]. В глазах с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с помощью ЛСФГ выявили снижение показателей кровотока в диске зрительного нерва, предшествующее уменьшению толщины слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки [16]. В предыдущем исследовании сообщалось, что более высокие показатели сосудистого сопротивления по данным ЛСФГ были связаны с быстрой функциональной потерей у пациентов с подозрением на глаукому [17].

Трабекулоэктомия проводится пациентам с глаукомой и некомпенсированным внутриглазным давлением. Лишь в нескольких исследованиях изучалось влияние хирургического лечения глаукомы на глазной кровоток с помощью лазерной спекл-флоуграфии, были описаны существенные изменения в показателях MBR, преимущественно в параметрах формы пульсовой волны – BOS, RI и ATI. Данные показатели непосредственно связаны с кровотоком в диске зрительного нерва [18, 19].

Цель исследования

Целью данной работы является исследование влияния хирургического лечения глаукомы на состояние ретинального кровотока по данным лазерной спекл-флоуграфии.

Материалы и методы

В исследование были включены: 40 пациентов (40 глаз, средний возраст $69,2 \pm 4,3$ года) с развитой (1 группа) и далекозашедшей (2 группа) стадиями ПОУГ.

По поводу глаукомы пациенты обеих групп получали местную гипотензивную терапию (16 человек – комбинированную терапию аналогами простагландина и неселективным блокатором бета-адренорецепторов, 24 человека – комбинированную терапию аналогами простагландина, неселективным блокатором бета-адренорецепторов и ингибиторами карбоангидразы), отмечалась декомпенсация ВГД на гипотензивном режиме и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии по данным оптической когерентной томографии и статической периметрии.

Подбор пациентов по стадиям глаукомы проводили с учётом морфологических изменений ДЗН, выявляемых при офтальмоскопии и нарушений в полях зрения. Стандартную автоматизированную периметрию выполняли на периметре Octopus (Швейцария), критериями для глаукомы являлись MD от $-6,03$ до $-17,28$ дБ (среднее MD $-14,13 \pm 8,56$ дБ, $M \pm m$). Все обследуемые в анамнезе не имели антиглаукоматозных операций.

Все исследуемые были сопоставимы по возрасту, полу, общему состоянию, системным и перенесённым глазным заболеваниям.

Состояние глазного кровотока оценивали с помощью лазерной спекл-флоуграфии (ЛСФГ) на приборе «лазерный анализатор кровотока глазного дна LSVG-RetFlow» («Nidek», Япония) с целью объективной количественной оценки кровообращения ДЗН, перипапиллярной области сетчатки.

Основной показатель, определяемый с помощью ЛСФГ, носит название «средний показатель нечеткости (размытости) изображения» (Mean Blur Rate, MBR), и является количественным интегральным параметром объемной скорости кровотока в исследуемых зонах. Показатель MBR вычисляют для следующих зон:

- MBR для крупных сосудов (MBR of vascular area, MV);
- MBR для микроциркулярного русла (MBR of tissue area, MT);
- MBR для всей исследуемой области (MBR of all area, MA).

Исследование проводили за неделю до хирургического лечения и через 1,5 месяца после трабекулоэктомии.

Все оперативные вмешательства были выполнены одним хирургом. Послеоперационное лечение было аналогичным для всех пациентов, состоящих из интенсивного местного противовоспалительного лечения (глюкокортикостероидные, нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты).

Пациенты были включены в исследование в том случае, если все послеоперационные осмотры (1-2 недели и 1,5 месяца после хирургического лечения) сопровождались компенсацией ВГД без гипотензивного режима.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel. Выборки соответствовали распределению пациентов по группам. Рассчитывали средние величины параметров (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). Все выборки подчинялись нормальному закону распределения. Для проверки достоверности различий между средними значениями выборок использовали параметрический двусторонний t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными на уровне значимости $p \leq 0,05$. Выполняли корреляционный анализ: для вычисления линейной зависимости между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона. Степень показателя тесноты связи между параметрами качественно оценивалась по шкале Чеддока (0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – заметная, 0,7-0,9 – высокая, 0,9-0,99 – весьма высокая).

Результаты

Выявлены достоверно значимые ($p \leq 0,05$) изменения внутриглазного давления в исследуемых группах, которые сохранялись через 1,5 месяца после проведения хирургического лечения.

В группах 1 и 2 отмечаются статистически значимые ($p \leq 0,05$) изменения количественных показателей объемного кровотока, имеющие сходные тенденции: увеличение показателей MV, MT и MA.

Наибольшие изменения характерны для показателей кровотока крупных сосудов и микроциркуляторного русла: для 1 группы – увеличение на 10% и 22% соответственно; для 2 группы – увеличение данных показателей на 11% и 18%.

Таблица 1. Параметры ВГД и кровотока диска зрительного нерва в исследуемых группах до и через 1,5 месяца после трабекулоэктомии.

Параметры кровотока	Показатели кровотока в исследуемых группах (см/с) до трабекулоэктомии		Показатели кровотока в исследуемых группах (см/с) через 1,5 месяца после трабекулоэктомии	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
ВГД	31,3±3,6	28,9±4,3	14,8±2,8*	13,7±3,6**
MV	29,47±2,24	26,4±2,35	32,4±2,5*	29,3±2,4**
MT	10,04±1,83	8,7±1,3	12,24±1,98*	10,3±1,46**
MA	16,40±0,85	14,2±0,94	17,3±0,65	15,1±0,77

Примечание: * $p < 0,05$, разница статистически достоверна с группой 1 до хирургического лечения, ** $p < 0,05$, разница статистически достоверна с группой 2 до хирургического лечения; MV - MBR для крупных сосудов, MT - MBR для микроциркулярного русла, MA - MBR для всей исследуемой области.

Корреляционный анализ параметров кровотока диска зрительного нерва и перипапиллярной области сетчатки по данным ЛСФГ и показателей ВГД у пациентов с ПОУГ развитой и далекозашедшей стадии показал следующее (табл. 2).

Выявлена значимая обратная корреляционная взаимосвязь MV и МТ с показателями ВГД ($r=-0,71$, $r=-0,73$; $r=-0,67$, $r=-0,71$ соответственно для группы 1 и 2).

Таб. 2. Корреляционный анализ данных кровотока по данным ЛСФГ с параметрами ВГД в исследуемых группах

Параметры кровотока по данным УЗДГ	Параметры ВГД 1 группы	Параметры ВГД 2 группы
MV	-0,71	-0,67
MT	-0,73	-0,71
MA	-0,61	-0,59

Примечание: MV - MBR для крупных сосудов, МТ - MBR для микроциркуляторного русла, МА - MBR для всей исследуемой области.

Обсуждение

В проведенном исследовании трабекулоэктомия привела к статистически значимому и устойчивому изменению количественных показателей объемного кровотока диска зрительного нерва и перипапиллярной области сетчатки: наблюдалось статистически значимое увеличение преимущественно MBR микроциркуляторного русла исследуемых зон.

Все 40 пациентов успешно перенесли трабекулоэктомию без необходимости дополнительной медикаментозной гипотензивной терапии. В первую неделю после операции ВГД снизилось примерно на 58% по сравнению с предоперационными показателями. При последующих визитах отмечалось повышение ВГД по сравнению с вышеописанными результатами, однако оно оставалось значительно ниже (на 44%) исходных значений. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между данными показателями кровотока и ВГД.

Вышеописанные результаты нашего исследования подтверждают выводы, полученные в других научных работах. Например, Kiyota N. сообщил, что в глазах с глаукомой в верхнем и височном секторах ДЗН дефектам толщины слоя нервных волокон с большей вероятностью предшествует снижение МТ [16]. Наши результаты показали, что МТ ДЗН был значительно увеличен через 1,5 месяца после операции, что соответствует результатам исследования Takeshima S., где обнаружили стабильное изменение показателей пульсовой волны по данным ЛСФГ после трабекулоэктомии [19]. Tribble J.R. с помощью УЗИ в режимах ЦДК и ИД обнаружил увеличение скорости кровотока и уменьшение сосудистого

сопротивления в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях после трабекулоэктомии [20]. Наше предыдущее исследование зафиксировало существенное улучшение показателей ретробульбарного кровотока через 1 месяц после антиглаукоматозного хирургического лечения [21]. Verisha F., используя сканирующую лазерную доплеровскую флоуметрию, оценивали изменения кровотока в ДЗН после трабекулоэктомии у пациентов с ПОУГ. Наблюдалось значительное увеличение кровотока в ДЗН через 10 недель после трабекулоэктомии, что было связано с увеличением перфузионного давления глаза [22].

Наши результаты, наряду с другими описанными методами оценки кровотока в ДЗН, свидетельствуют об улучшении гемодинамических показателей после трабекулоэктомии. Однако влияние глазной микроциркуляции на развитие глаукомы требует дальнейших исследований.

Заключение

Данное исследование позволило оценить количественные параметры объемного кровотока ДЗН и перипапиллярной области сетчатки после трабекулоэктомии с помощью ЛСФГ. После описанного хирургического лечения выявлено увеличение данных показателей, что тесно взаимосвязано с изменениями ВГД. Послеоперационные показатели кровотока свидетельствуют о более стабильной перфузии в течение одного сердечного сокращения преимущественно в тканях ДЗН. Необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи между послеоперационными гемодинамическими изменениями и структурными параметрами ДЗН для оценки прогноза прогрессирования глаукомной оптической нейропатии.

Вклад авторов

С. Ю. Петров – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Т. Д. Охоцимская – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, обзор литературы.

С. М. Косакян – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, обзор литературы.

О. И. Маркелова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Список литературы

1. Miglior G.S., Pfeiffer N., et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology*. 2007; 114 (1): 3-9.
2. Mitchell P., Lee A. J., Rochtchina E. et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma*. 2004; 13 (4): 319-326.
3. Abu-Amero K., Kondkar A. A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (12): 28886-28911.
4. Chauhan B.C., Drance S.M. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230 (6): 521-6.
5. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268–1279.
6. Shimazaki T., Nitta E., Nakano Y., et al. The effect of trabeculectomy on disc tissue blood flow across quadrants in open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2025; 34 (4): 290-296.
7. Nakazawa T. Ocular blood flow and influencing factors for glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5: 38–44.
8. Kuerten D., Fuest M., Walter P., et al. Association of ocular blood flow and contrast sensitivity in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259: 2251–2257.
9. Hong J.W., Sung K.R., Shin J.W. Optical coherence tomography angiography of the retinal circulation following trabeculectomy for glaucoma. *J Glaucoma*. 2023; 32: 293–3008.
10. Bittner M., Faes L., Boehni S.C., et al. Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotic artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16 (1): 214. doi:10.1186/s12886-016-0384-0
11. Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Zaytseva O.V., et al. Study of age-related retinal hemodynamic changes by laser speckle flowgraphy. *Ophthalmology Reports*. 2024; 17 (3): 37-46. (In Russ.)
12. Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D., Markelova O.I. Assessment of age-related changes in the parameters of ocular blood flow of the optic nerve head using laser speckle flowgraphy. *Point of View. East-West*. 2022; 1: 23-26. (In Russ.)
13. Aizawa N., Yokoyama Y., Chiba N., et al. Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1171–117.
14. Wada Y., Higashide T., Nagata A., et al. Longitudinal changes in optic nerve head blood flow in normal rats evaluated by laser speckle flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 5568–5575.
15. Mursch-Edlmayr A.S., Luft N., Podkowinski D., et al. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a Pilot study. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 5343.
16. Kiyota N., Shiga Y., Omodaka K., et al. Time-course changes in optic nerve head blood flow and retinal nerve fiber layer thickness in eyes with open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2021; 128: 663–671.
17. Gardiner S.K., Cull G., Fortune B. Retinal vessel pulsatile characteristics associated with vascular stiffness can predict the rate of functional progression in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023; 64: 30.
18. Masai S., Ishida K., Anraku A., et al. Pulse waveform analysis of the ocular blood flow using laser speckle flowgraphy before and after glaucoma treatment. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 1980493.
19. Takeshima S., Higashide T., Kimura M., et al. Effects of trabeculectomy on waveform changes of laser speckle flowgraphy in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60: 677–684.

20. Trible J.R., Sergott R.C., Spaeth G.L., et al. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology*. 1994; 101: 340–351.
21. Petrov S. Yu., Kiseleva T.N., Kosakyan S. M., Markelova O. I. Retrobulbar blood flow in patients with primary open-angle glaucoma after trabeculectomy. *Medicine*. 2025; 13(3): 114-122. (In Russ.)
22. Berisha F., Schmetterer K., Vass C., et al. Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 185–188.

The effect of glaucoma surgical treatment on the state of retinal blood flow according to laser speckle flowgraphy

Petrov S. Yu.¹

Okhotsimskaya T. D.¹

Kosakyan S. M.¹

Markelova O. I.¹

1 – Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Corresponding Author: Markelova O. I.; e-mail: levinaoi@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Ocular blood flow is one of the factors initiating the development and maintaining the progression of glaucomatous optic neuropathy. The purpose of this study is to investigate the effect of glaucoma surgery on retinal blood flow and the optic nerve head using laser speckle flowgraphy. Blood flow changes were measured in 40 patients with developed and advanced primary open-angle glaucoma (POAG) using the LSGF-RetFlow analyzer. The quantitative integral parameter of volumetric blood flow velocity (MBR) in the studied areas was analyzed one week before and 1.5 months after trabeculectomy. Statistically significant ($p \leq 0.05$) changes in MV and MT in the optic nerve head and peripapillary retina were observed in groups 1 and 2, with similar trends: an increase in 1.5 months after surgery. A significant inverse correlation between MV and MT and IOP parameters after trabeculectomy was observed. The study results indicate an improvement in hemodynamic parameters after trabeculectomy. However, the impact of ocular microcirculation on the prognosis of glaucomatous optic neuropathy progression requires further study.

Keywords: primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, ocular hemodynamics, retinal blood flow, trabeculectomy

References

1. Miglior G.S., Pfeiffer N., et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *European Glaucoma Prevention Study*. *Ophthalmology*. 2007; 114 (1): 3-9.
2. Mitchell P., Lee A. J., Rochtchina E. et al. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma*. 2004; 13 (4): 319-326.
3. Abu-Amero K., Kondkar A. A., Chalam K.V. An updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (12): 28886-28911.
4. Chauhan B.C., Drance S.M. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230 (6): 521-6.

5. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268–1279.
6. Shimazaki T., Nitta E., Nakano Y., et al. The effect of trabeculectomy on disc tissue blood flow across quadrants in open angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2025; 34 (4): 290-296.
7. Nakazawa T. Ocular blood flow and influencing factors for glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016; 5: 38–44.
8. Kuerten D., Fuest M., Walter P., et al. Association of ocular blood flow and contrast sensitivity in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021; 259: 2251–2257.
9. Hong J.W., Sung K.R., Shin J.W. Optical coherence tomography angiography of the retinal circulation following trabeculectomy for glaucoma. *J Glaucoma.* 2023; 32: 293–3008.
10. Bittner M., Faes L., Boehni S.C., et al. Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotic artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16 (1): 214. doi:10.1186/s12886-016-0384-0
11. Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Zaytseva O.V., et al. Study of age-related retinal hemodynamic changes by laser speckle flowgraphy. *Ophthalmology Reports.* 2024; 17 (3): 37-46. (In Russ.)
12. Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D., Markelova O.I. Assessment of age-related changes in the parameters of ocular blood flow of the optic nerve head using laser speckle flowgraphy. *Point of View. East-West.* 2022; 1: 23-26. (In Russ.)
13. Aizawa N., Yokoyama Y., Chiba N., et al. Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1171–117.
14. Wada Y., Higashide T., Nagata A., et al. Longitudinal changes in optic nerve head blood flow in normal rats evaluated by laser speckle flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 5568–5575.
15. Mursch-Edlmayr A.S., Luft N., Podkowinski D., et al. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a Pilot study. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 5343.
16. Kiyota N., Shiga Y., Omodaka K., et al. Time-course changes in optic nerve head blood flow and retinal nerve fiber layer thickness in eyes with open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2021; 128: 663–671.
17. Gardiner S.K., Cull G., Fortune B. Retinal vessel pulsatile characteristics associated with vascular stiffness can predict the rate of functional progression in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023; 64: 30.
18. Masai S., Ishida K., Anraku A., et al. Pulse waveform analysis of the ocular blood flow using laser speckle flowgraphy before and after glaucoma treatment. *J Ophthalmol.* 2019; 2019: 1980493.
19. Takeshima S., Higashide T., Kimura M., et al. Effects of trabeculectomy on waveform changes of laser speckle flowgraphy in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60: 677–684.
20. Tribble J.R., Sergott R.C., Spaeth G.L., et al. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology.* 1994; 101: 340–351.
21. Petrov S. Yu., Kiseleva T.N., Kosakyan S. M., Markelova O. I. Retrobulbar blood flow in patients with primary open-angle glaucoma after trabeculectomy. *Medicine.* 2025; 13(3): 114-122. (In Russ.)
22. Berisha F., Schmetterer K., Vass C., et al. Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: 185–188.

Парадокс гиперсоциальности и социальной дезадаптации в клиническом случае пациента с синдромом Вильямса

Тимербулатов И. Ф.

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой¹, главный врач²

Евдокимова Т. Е.

д.м.н., доцент, профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии³, заведующий амбулаторным отделением филиала «Центр психического здоровья г. Видное»²
ORCID: 0000-0002-2722-2979

Красков Г. В.

врач-психиатр филиала «Центр психического здоровья г. Видное»²

Сурбас Н. Б.

клинический психолог филиала «Центр психического здоровья г. Видное»²

Мартынова В. О.

врач-психиатр филиала «Центр психического здоровья г. Видное»²

Мялковская О. В.

заведующая филиалом «Центр психического здоровья г. Видное»²
ORCID: 0009-0004-3196-6358

Надеждин А. В.

к.м.н., доцент¹, врач-психиатр филиала «Центр психического здоровья г. Видное»²
ORCID: 0000-0003-3368-3170

1 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

2 – ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А.Усольцева»

3 – ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Автор для корреспонденции: Надеждин Алексей Валентинович; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Синдром Вильямса (СВ) — редкое мультисистемное генетическое заболевание, вызванное делецией локуса 7q11.23. СВ проявляется специфическими соматическими аномалиями и уникальным нейрокогнитивным профилем. Ключевые черты включают интеллектуальную недостаточность, выраженную гиперсоциальность и высокую распространенность тревожных расстройств. На примере клинического случая пациента Б., 24 года, проиллюстрированы типичные проявления синдрома Вильямса во взрослом возрасте и обсуждаются проблемы его пожизненного ведения. Приведено детальное описание случая, включающее данные анамнеза, соматического, неврологического, психического статусов и результаты патопсихологического исследования. У пациента наблюдается классический фенотип СВ. Выявлена легкая умственная отсталость (IQ=56) с грубым дефицитом абстрактно-логического мышления и социального интеллекта, что сочетается с сохранной инициативной речью. Ярко выражены черты «гиперсоциальности»: чрезмерная дружелюбность, многоречивость, живой зрительный контакт. Соматический статус включает пороки сердца (клапанный стеноз легочной артерии) и неврологические аномалии (аномалия Арнольда-Киари). В поведении отмечаются тревожность и двигательное беспокойство. Ключевой парадокс случая — несоответствие между внешней коммуникабельностью и глубокой социальной наивностью, что создает высокий риск виктимизации во взрослом возрасте. Данный случай наглядно демонстрирует сложность нейрокогнитивного профиля при СВ. Несмотря на успешную формальную социализацию (получение нескольких профессий, наличие хобби), пациент сохраняет уязвимость вследствие нарушения социального интеллекта и критики. Это подчеркивает

необходимость пожизненного мультидисциплинарного сопровождения, сфокусированного на социально-трудовой адаптации и защите от социальных рисков.

Ключевые слова: синдром Вильямса, синдром Вильямса-Бойрена, 7q11.23 делеция, гиперсоциальность, интеллектуальная недостаточность, клинический случай

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-130-138

Для цитирования: Тимербулатов И. Ф., Евдокимова Т. Е., Красков Г. В., Сурбас Н. Б., Мартынова В. О., Мялковская О. В., Надеждин А. В. Парадокс гиперсоциальности и социальной дезадаптации в клиническом случае пациента с синдромом Вильямса. *Медицина* 2025; 13(4): 130-138

Введение

Синдром Вильямса (СВ), или синдром Вильямса-Бойрена (OMIM 194050), — это редкое мультисистемное генетическое заболевание с частотой встречаемости от 1:7 500 до 1:20 000 новорожденных [1; 2; 3]. Он вызван спорадической гетерозиготной делецией (~1,5-1,8 мегабаз) в локусе 7q11.23, приводящей к потере 25-28 генов [4; 3]. Практически в 90% случаев делеция возникает de novo в результате мейотической неаллельной гомологичной рекомбинации (NAHR) [4; 1]. СВ привлекает внимание как модель для изучения связи между геномными нарушениями, развитием мозга и сложными поведенческими фенотипами [2].

Клиническая картина включает специфические черты лица («лицо эльфа»), сердечно-сосудистые аномалии (прежде всего, суправальвулярный аортальный стеноз – САС), нарушения соединительной ткани, эндокринные дисфункции (инфантильная гиперкальциемия) и уникальный нейрокогнитивный профиль [5; 3]. Классическая триада может быть неполной на ранних этапах [1]. Характерный фенотип в младенчестве включает периорбитальные отеки, эпикантус, полные губы, а с возрастом лицо становится более удлинённым [6; 7]. Помимо САС, часто встречаются стенозы легочных, почечных и мезентериальных артерий, повышенный риск внезапной сердечной смерти [1]. Среди других проблем — гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, мышечная гипотония, гиперрефлексия, контрактуры суставов, аномалии почек, грыжи, гипотиреоз, нарушения роста и преждевременное старение [1; 5; 3]. Также отмечаются хриплый голос и стоматологические проблемы (микродонтия, диастемы) [8].

Гемизиготность по гену ELN (эластин) лежит в основе характерной васкулопатии (эластиновая артериопатия), проявляющейся сужением крупных артерий, артериальной гипертензией и повышенной жесткостью сосудистой стенки [5]. Исследования предполагают, что эластолитические ферменты, секретируемые гладкомышечными клетками артерий, могут играть критическую роль в развитии стеноза [5]. Дефект эластина ответственен за САС, стеноз легочных артерий и другие сосудистые аномалии, являющиеся ведущей причиной заболеваемости и смертности при СВ [1; 3].

Уникальный нейрокогнитивный и поведенческий фенотип связывают с делецией других генов, прежде всего транскрипционных факторов GTF2I и GTF2IRD1. Считается, что гемизиготность по GTF2I вносит вклад в интеллектуальную недостаточность и гиперсоциальность, а GTF2IRD1 ассоциирован с трудностями в социальной коммуникации [3]. Исследования на мышиных моделях подтверждают, что делеция этих генов приводит к изменениям в социальном поведении, тревожности и процессам миелинизации в мозге [9]. Вклад в фенотип вносят и другие гены: LIMK1 (дефицит зрительно-пространственного конструирования), BAZ1B (краниофациальное развитие), STX1A и MLXIPL (могут влиять на метаболизм и риск развития диабета) [1; 3].

Большинство лиц с СВ имеет легкую или умеренную интеллектуальную недостаточность (средний IQ 50-60), причем вербальный интеллект превышает невербальный [1; 2; 8; 10; 11]. Когнитивный профиль характеризуется выраженной диссоциацией: относительная сохранность кратковременной вербальной памяти и некоторых аспектов речи сочетается с глубоким дефицитом зрительно-пространственного конструирования [11; 12].

Поведенческий фенотип характеризуется «гиперсоциальностью» — чрезмерной дружелюбностью, эмпатией и стремлением к социальному контакту [1; 2; 12]. Однако с возрастом эта кажущаяся социальная компетентность оборачивается серьезными проблемами: непонимание социальных сигналов, наивность и нарушения прагматики речи приводят к высокому риску социальной изоляции, виктимизации и буллинга [2].

Наиболее распространенной проблемой психического здоровья является тревожность. Исследование Green et al. (2012) выявило высокие показатели тревожных расстройств у детей с СВ (65.8%), с преобладанием специфических фобий (44.7%), особенно фонофобии (36.8%) [11]. Среди взрослых с СВ 24% соответствуют критериям по крайней мере одного психического расстройства, причем наиболее распространенными были тревожные расстройства (16.5%) и специфические фобии (12%); депрессия встречалась у 9%, обсессивно-компульсивное поведение — у 8% взрослых [13]. Распространенность СДВГ у детей с СВ составляет 57.9% [Green et al., 2012]. В качестве потенциальных механизмов тревоги рассматриваются гиперчувствительность к звукам (гиперакузия), нарушения исполнительных функций и непереносимость неопределенности [2; 11].

МРТ-исследования выявили структурные аномалии мозга: уменьшение общего объема мозга при сохранении объема лобных и височных долей, относительное увеличение мозжечка, уменьшение объема базальных ганглиев и теменных долей. Эти изменения коррелируют с клиническими проявлениями: дисфункция дорсального зрительного пути объясняет зрительно-пространственные дефициты, а относительная сохранность вентрального пути и лимбических структур может лежать в основе сохранного распознавания лиц и гиперсоциальности. Нейропатологические исследования также выявили признаки незрелости коры и нарушения миграции нейронов [1].

Диагноз должен быть подтвержден генетически. Золотым стандартом является хромосомный микроматричный анализ (ХМА), который позволяет не только подтвердить диагноз, но и определить размер делеции [3]. Ведение пациентов требует многодисциплинарного подхода: ранняя диагностика и регулярный кардиологический мониторинг, контроль гиперкальциемии, коррекция эндокринных нарушений, физиотерапия, занятия с логопедом (с акцентом на прагматику речи) и психолого-педагогическая поддержка, включая лечение коморбидных психических расстройств [12]. Для лечения тревожности могут рассматриваться СИОЗС, хотя данные об их эффективности при СВ ограничены [11].

Несмотря на обширные исследования, существует дефицит интервенционных работ. Эффективные, основанные на доказательствах методы коррекции когнитивных, социальных и тревожных расстройств при СВ практически отсутствуют [2]. Перспективными представляются адаптация подходов, успешных при РАС, использование стратегий обучения, основанных на сильных вербальных сторонах пациентов, и применение музыки [2]. На молекулярном уровне ведутся поиски методов, позволяющих модулировать экспрессию оставшейся копии гена ELN или влиять на последствия делеции GTF2I [3].

Представление случая

Пациент:

Б., мужчина, 24 года. Поступает с целью прохождения медицинской комиссии по направлению военкомата. Наблюдается у психиатра и невролога с диагнозом «Синдром Вильямса», установленным в результате медико-генетической консультации в возрасте 1,5 лет.

Анамнез жизни и заболевания:

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне стресса, с задержкой внутриутробного развития. Роды срочные, со стимуляцией, с двойным обвитием пуповины. Психомоторное развитие с задержкой: голову держал с 3 мес., сидел с 10 мес., ходил самостоятельно с 1 года 3 мес. С детства наблюдается задержка речевого развития, занимался с логопедом и нейропсихологом. Неоднократно проходил курсы реабилитации. В школьные годы находился на домашнем обучении, характеризовался как ранимый, нуждающийся в помощи педагога, с низким уровнем усвоения материала, особенно в письменных заданиях. Несмотря на трудности, успешно социализировался: окончил 9 классов, получил среднее профессиональное образование по специальностям «ремонт автотранспорта» и «Юриспруденция», в настоящее время обучается на повара. Активно занимается музыкой (играет на ударных в группах).

Соматический и неврологический статус:

По данным выписки из медицинской карты амбулаторного больного (2025 г.), соматическое состояние удовлетворительное. Состоит на учете у кардиолога (в анамнезе – незначительный клапанный стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана). При консультации офтальмолога (2025 г.) диагностирована частичная атрофия зрительного нерва. МРТ головного мозга (2025 г.) выявила аномалию Арнольда-Киари, умеренное расширение желудочков, минимальные микроциркуляторные изменения. В неврологическом статусе отмечаются легкие речевые нарушения, усиливающиеся при волнении.

Психический статус и данные психологического обследования:

При осмотре в 2025 году пациент всесторонне ориентирован, внешне опрятен. Поведение упорядоченное, но с выраженной двигательной активностью (стереотипное раскачивание, оживленная жестикуляция). Мимика живая, чрезвычайно выразительная. Зрительный контакт устанавливает и поддерживает активно. Речевой контакт продуктивный, пациент многоречив, охотно и подробно рассказывает о себе, своих увлечениях (музыка). Фон настроения ближе к тревожно-гипертимному, несколько неустойчивый. Отмечается наивность суждений, чувство дистанции снижено. Критика к состоянию формальная.

Результаты патопсихологического исследования (2025 г.):

При исследовании по тесту Векслера выявлен общий интеллектуальный коэффициент (IQ) 56, что соответствует легкой степени умственной отсталости. Вербальный IQ = 58, невербальный IQ = 59, что демонстрирует относительную равномерность снижения, нетипичную для СВ, где обычно наблюдается значительный разрыв в пользу вербального интеллекта. Однако качественный анализ выявил характерные диссоциации: крайне низкие показатели по субтестам «Понятливость» (0 баллов) и «Сходство» (0 баллов), что отражает дефицит абстрактно-логического мышления и социального интеллекта. Нарушены операции обобщения, мышление тугоподвижное, конкретное. Объем активного внимания сужен, отмечается быстрая утомляемость. Продуктивность механического запоминания снижена.

Обсуждение

Представленный клинический случай является типичным примером синдрома Вильямса, демонстрируя классическое сочетание соматических, неврологических и психических нарушений. Случай подтверждает мультисистемный характер СВ. Наличие сердечной

аномалии, задержки развития, характерного неврологического и офтальмологического статуса полностью соответствует классическим описаниям [14].

У пациента Б. подтверждена легкая умственная отсталость (IQ=56). Интересно, что в данном случае не наблюдается типичного для СВ значительного превышения вербального IQ над невербальным. Однако качественный анализ выявил грубые нарушения именно в сфере абстрактно-логического мышления и социального интеллекта («Понятливость», «Сходство»), что полностью соответствует данным литературы о роли генов GTF2I и GTF2IRD1 в генезе интеллектуального дефицита при СВ [1; 5]. Выраженные трудности в школьном обучении, особенно с письмом и ведением тетрадей, коррелируют с глубоким дефицитом зрительно-пространственного конструирования, ассоциированного с гемизиготностью по гену LIMK1 [1; 3].

Пациент демонстрирует все черты «гиперсоциальности»: чрезмерную дружелюбность, стремление к контакту, живой зрительный контакт, многоречивость. Эти черты, будучи позитивными в детстве, во взрослом возрасте становятся источником уязвимости. Несмотря на успешное формальное получение образования, пациент не трудоустроен, его планы неконкретны, а наивность и снижение критики могут способствовать риску виктимизации. Это ярко иллюстрирует парадокс СВ: кажущаяся социальная компетентность маскирует глубокую социальную дисфункцию [11; 2].

В статусе пациента отмечаются эмоциональная лабильность, тревожность, двигательное беспокойство, что соответствует высокой распространенности тревожных расстройств и СДВГ при СВ [4, 5]. Стереотипные движения (раскачивание) также являются частым компонентом поведенческого фенотипа [11]. Обращает на себя внимание отсутствие фонофобии характерной для этой патологии. Пациенту наоборот нравятся громкие звуки, когда он играет на ударных инструментах.

Данный случай подчеркивает важность пожизненного мультидисциплинарного сопровождения. Несмотря на относительную стабильность соматического состояния, пациент нуждается в наблюдении кардиолога, невролога, эндокринолога, офтальмолога и психиатра. Ключевой задачей для таких пациентов является не столько академическое обучение, сколько социально-трудовая адаптация, развитие практических жизненных навыков и защита от социальных рисков.

Заключение

Описанный случай синдрома Вильямса наглядно демонстрирует сложность и парадоксальность его нейрокогнитивного и поведенческого фенотипа. Сочетание внешней коммуникабельности с глубокими нарушениями абстрактного мышления и социального интеллекта, а также высокий риск тревожных расстройств и СДВГ, создают уникальные вызовы для ведения таких пациентов на протяжении всей жизни. Успешная социализация,

как в случае с пациентом Б., получившим несколько профессий и имеющим хобби, является важным достижением, но не отменяет его потенциальные уязвимости во взрослом возрасте. Данный кейс подчеркивает необходимость продолжения исследований, направленных на разработку эффективных методов психолого-педагогической и социальной поддержки, а также важность преемственности между детской и взрослой службами для пациентов с редкими генетическими синдромами.

Список литературы

1. Kaplan P., Wang P.P., Francke U. Williams (Williams-Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol.* 2001;16(3):177-190.
2. Royston R., Waite J., Howlin P. Social impairments in Williams syndrome: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2019;92:103452.
3. Kozel B.A., Barak B., Kim C.A., et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42.
4. Pérez Jurado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet.* 1996 Oct;59(4):781-92. PMID: 8808592; PMCID: PMC1914804.
5. Gordon N. Williams syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Pediatr Neurol.* 2006;4(1):15-22.
6. Филькина Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Лазарева А.А., Юкина М.Ю. Редкий случай сочетания у одной пациентки метаболических и генетических изменений (синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа и синдрома Вильямса) // Ожирение и метаболизм. 2024. Т. 21. № 4. С. 425–430. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet13195>
7. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Маркова Т.В., Светличная Д.В., Соловова О.А., Маркова Ж.Г. и др. Клинико-генетические характеристики и особенности ведения пациентов с синдромом Вильямса: описание трех наблюдений и обзор литературы // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 4. С. 141–147.
8. Udwin O, Davies M, Howlin P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Nov;38(11):1020-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.1996.tb15062.x. PMID: 8913183.
9. Borralleras C, Sahun I, Pérez-Jurado LA, Campuzano V. Intracisternal Gtf2i Gene Therapy Ameliorates Deficits in Cognition and Synaptic Plasticity of a Mouse Model of Williams-Beuren Syndrome. *Mol Ther.* 2015 Nov;23(11):1691-1699. doi: 10.1038/mt.2015.130. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26216516; PMCID: PMC4817950.
10. Davies M., Udwin O., Howlin P. Adults with Williams syndrome: Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. *The British Journal of Psychiatry.* 1998;172(3):273-276. doi:10.1192/bjp.172.3.273
11. Green T., Avda S., Dotan I., et al. Phenotypic psychiatric characterization of children with Williams syndrome and response of their anxiety symptoms to music therapy. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(7):1456-1466.
12. Karpov B, Muhonen M, Kiesepä T. Psychotic Symptoms and Malignant Neuroleptic Syndrome in Williams Syndrome: A Case Report. *Front Psychiatry.* 2022 May 31;13:891757. doi: 10.3389/fpsy.2022.891757. PMID: 35711606; PMCID: PMC9193575.
13. Stinton C., Tomlinson K., Estes Z. Examining the neuropsychological profile of Williams syndrome: a meta-analysis. *Res Dev Disabil.* 2010;31(5):1025-1038.
14. Лаптева Н.М., Скачкова М.А., Тарасенко Н.Ф., Карпова Е.Г., Нестеренко Е.В., Коннова С.М. О случае ранней диагностики синдрома Вильямса у ребенка I года жизни // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 19–22.

The paradox of hypersociality and social maladjustment in a clinical case of a patient with Williams syndrome

Timirbulatov I. F.

MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department¹, Chief Physician²

Evdokimova T. E.

MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Psychiatry and Medical Psychology³, Head of the Outpatient Department, Branch "Center for Mental Health, Vidnoe City"²
ORCID: 0000-0002-2722-2979

Kraskov G. V.

MD, Psychiatrist, Branch "Center for Mental Health, Vidnoye City"²

Surbas N. B.

MD, Clinical Psychologist, Branch "Center for Mental Health, Vidnoye City"²

Martynova V. O.

MD, Psychiatrist, Branch "Center for Mental Health, Vidnoye City"²

Mylkovskaya O. V.

MD, Head of the Branch "Center for Mental Health, Vidnoye City"²
ORCID: 0009-0004-3196-6358

Nadezhdin A. V.

MD, PhD (Med.), Associate Professor, Psychiatrist, Branch "Center for Mental Health, Vidnoye City"²
ORCID: 0000-0003-3368-3170

1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia

2 – State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "F. A. Usoltsev Central Clinical Psychiatric Hospital"

3 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia"

Corresponding author: Nadezhdin Alexey Valentinovich; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Williams syndrome (WS) is a rare multisystem genetic disorder caused by a deletion at locus 7q11.23. WS presents with specific somatic anomalies and a unique neurocognitive profile. Key features include intellectual disability, marked hypersociability, and a high prevalence of anxiety disorders. To illustrate the typical manifestations of Williams syndrome in adulthood and discuss the challenges of its lifelong management using the clinical case of patient B., 24 years old. A detailed case description is provided, including history, somatic, neurological, and mental status examinations, and results of a pathopsychological study. The patient exhibits a classic WS phenotype. Mild intellectual disability (IQ=56) was identified, with severe deficits in abstract-logical thinking and social intelligence, combined with preserved initiative speech. Traits of "hypersociability" are pronounced: excessive friendliness, talkativeness, lively eye contact. Somatic status includes heart defects (valvular pulmonary artery stenosis) and neurological anomalies (Arnold-Chiari malformation). Behavior is characterized by anxiety and motor restlessness. The key paradox of this case is the discrepancy between outward communicativeness and profound social naivety, creating a high risk of victimization in adulthood. This case clearly demonstrates the complexity of the neurocognitive profile in WS. Despite successful formal socialization (obtaining several professions, having hobbies), the patient remains vulnerable due to impaired social intelligence and judgment. This underscores the necessity for lifelong multidisciplinary support focused on socio-occupational adaptation and protection from social risks.

Keywords: Williams syndrome, Williams-Beuren syndrome, 7q11.23 deletion, hypersociability, intellectual disability, clinical case

References

1. Kaplan P., Wang P.P., Francke U. Williams (Williams-Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol.* 2001;16(3):177-190.
2. Royston R., Waite J., Howlin P. Social impairments in Williams syndrome: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2019;92:103452.
3. Kozel B.A., Barak B., Kim C.A., et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42.
4. Pérez Jurado L.A, Peoples R., Kaplan P., Hamel B.C., Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet.* 1996 Oct;59(4):781-92.
5. Gordon N. Williams syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Pediatr Neurol.* 2006;4(1):15-22.
6. Fil'kina E.E., Przhivalkovskaya E.G., Lazareva A.A., Yukina M.Yu. Redkii sluchai sochetaniya u odnoi patsientki metabolicheskikh i geneticheskikh izmenenii (sindroma mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 1 tipa i sindroma Vil'yamsa) [A rare case of a combination of metabolic and genetic changes in one patient (multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 and Williams syndrome).] *Ozhirenie i metabolism [Obesity and metabolism]* 2024;21(4):425–430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13195> (In Russ.)
7. Antonenko V.G., Kotlukova N.P., Markova T.V., Svetlichnaya D.V., Solovova O.A., Markova Zh.G., et al. Kliniko-geneticheskie kharakteristiki i osobennosti vedeniya patsientov s sindromom Vil'yamsa: opisaniye trekh nablyudenii i obzor literatury [Clinical and genetic characteristics and management of patients with Williams syndrome: description of three observations and literature review.] *Pediatrics im. G.N. Speranskogo [Pediatrics named after G.N. Speransky]* 2021;100(4):141–147. (In Russ.)
8. Udwin O., Davies M., Howlin P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Nov;38(11):1020-9.
9. Borralleras C, Sahun I, Pérez-Jurado L.A, Campuzano V. Intracisternal Gtf2i Gene Therapy Ameliorates Deficits in Cognition and Synaptic Plasticity of a Mouse Model of Williams-Beuren Syndrome. *Mol Ther.* 2015 Nov;23(11):1691-1699.
10. Davies M., Udwin O., Howlin P. Adults with Williams syndrome: Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. *Br J Psychiatry.* 1998;172(3):273-276.
11. Green T., Avda S., Dotan I., et al. Phenotypic psychiatric characterization of children with Williams syndrome and response of their anxiety symptoms to music therapy. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(7):1456-1466.
- 12 Karpov B., Muhonen M., Kiesepä T. Psychotic Symptoms and Malignant Neuroleptic Syndrome in Williams Syndrome: A Case Report. *Front Psychiatry.* 2022 May 31;13:891757.
13. Stinton C., Tomlinson K., Estes Z. Examining the neuropsychological profile of Williams syndrome: a meta-analysis. *Res Dev Disabil.* 2010;31(5):1025-1038.
14. Lapteva N.M., Skachkova M.A., Tarasenko N.F., Karpova E.G., Nesterenko E.V., Konnova S.M. O sluchaye ranney diagnostiki sindroma Vil'yamsa u rebenka 1 goda zhizni [On a case of early diagnosis of Williams syndrome in a 1-year-old child.] *Orenburgskii meditsinskii vestnik [Orenburg Medical Herald]* 2017;5(3):19–22. (In Russ.)

Изучение сахароснижающей активности водного экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями у молодых и старых животных

Поняхина Д. М.
студент 5 курса¹

Бояршинов В. Д.
к.ф.н., доцент кафедры фармакологии²

Гуляев Д. К.
к.ф.н., доцент кафедры фармакогнозии¹

Бурлуцкая А. А.
младший научный сотрудник доклинического отдела центральной научно-исследовательской лаборатории²

Белоногова В. Д.
д.ф.н., заведующий кафедрой фармакогнозии¹

1 – ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия, Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

2 – Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Автор для корреспонденции: Гуляев Дмитрий Константинович; **e-mail:** dkg2014@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. В результате старения населения возраст зависимые заболевания являются актуальной проблемой современной медицины, ранними проявлениями которых считается в том числе инсулинорезистентность. Для диагностики инсулинорезистентности одним из косвенных методов, является тест толерантности к глюкозе (ТТГ). Так как использование пероральных гипогликемических средств ограничено в связи с проявлением клинически значимых нежелательных побочных реакций, актуальным является поиск средств среди субстанций растительного происхождения, имеющих высокий профиль безопасности. У растений рода *Rubus* (сем. Rosaceae) выявлен антидиабетический потенциал, в частности у *Rubus idaeus*, показавшая клиническую эффективность при лечении гестационного диабета. **Целью исследования** является изучение сахароснижающей активности водного экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями у молодых и старых животных. **Материалы и методы исследования.** В качестве объекта исследования использовали сухой экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной (ЭККМ). Сырьем для получения экстракта являлись малины обыкновенной корневища с корнями, заготовленные осенью. Оценка сахароснижающей активности исследуемого экстракта осуществляли по изменению концентрации глюкозы в крови интактных животных и в ТТГ. Препаратом сравнения являлся метформин. **Результаты исследования и их обсуждение.** При изучении влияния ЭККМ на уровень гликемии интактных и опытных животных разного возраста концентрация глюкозы фонового периода наблюдения достоверно не отличались от показателей животных контрольных групп того же возраста, что свидетельствует об отсутствии влияния ЭККМ на концентрацию глюкозы в крови. В ТТГ выявлено статистически значимое повышение концентрации глюкозы в крови у старых крыс в сравнении с молодыми, что свидетельствует об изменении углеводного обмена. Введение ЭККМ молодым и старым животным привело к статистически значимому снижению гипергликемического пика через 30 минут в сравнении с контрольными группами, через 60 и 120 минут достоверных различий с контрольными группами не выявлено. **Заключение.** Сухой экстракт малины обыкновенной корневищ с корнями не влияет на концентрацию глюкозы в крови интактных молодых и

старых крыс, а у старых животных улучшает показатели гликемии в ТТГ. Экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной перспективен для дальнейшего изучения в качестве антидиабетического средства.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, малина обыкновенная, корневища с корнями, экстракт, тест толерантности к глюкозе

doi: 10.29234/2308-9113-2025-13-4-139-149

Для цитирования: Поняхина Д. М., Бояршинов В. Д., Гуляев Д. К., Бурлуцкая А. А., Белоногова В. Д. Изучение сахароснижающей активности водного экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями у молодых и старых животных. *Медицина* 2025; 13(4): 139-149

Введение

Возраст зависимые заболевания являются актуальной проблемой современной медицины в связи со старением населения, так по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году число людей в возрасте 60 лет и старше удвоится, достигнув 2,1 миллиарда человек [26]. Ранним проявлением возраст зависимых заболеваний является инсулинорезистентность, признанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета 2 типа, хронической обструктивной болезни легких, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита [3]. Для диагностики инсулинорезистентности используются ряд клинических признаков и лабораторных показателей. Один из косвенных методов, широко используемых в практике, является тест толерантности к глюкозе (ТТГ) [13, 18, 25]. Для коррекции инсулинорезистентности в настоящее время применяют пероральные гипогликемические средства (бигуаниды, тиазолидиндионы), которые проявляют высокую эффективность, но имеют ряд клинически значимых нежелательных побочных реакций, что ограничивает их применение [15, 20, 22].

Поиск пероральных гипогликемических средств среди субстанций растительного происхождения является актуальным так, как лекарственные растительные препараты проявляют гипогликемический эффект и имеют высокий уровень безопасности [5, 23]. У растений рода *Rubus* (сем. *Rosaceae*) выявлен антидиабетический потенциал в ряде экспериментов и клинических исследований. Экстракт листьев *R. anatolicus* в исследовании *in vitro* повышал поглощение глюкозы клетками трех линий (клетки поджелудочной железы мыши, миобласты крысы и клетки печени человека) и увеличивал секрецию инсулина клетками поджелудочной железы мыши [21]. На модели аллоксан-индуцированного диабета выявлена гипогликемическая активность экстракта листьев *R. steudneri* [10]. На алиментарной модели ожирения у мышей введение экстракта *R. occidentalis* улучшало показатели в тесте толерантности к глюкозе [14,16]. В клиническом исследовании по лечению гестационного диабета при употреблении чая из листьев *R. idaeus* наблюдали снижения концентрации глюкозы в крови и снижения потребности в инсулине [7]. Таким образом, малина обыкновенная может улучшить контроль уровня гликемии при возраст зависимых нарушениях углеводного метаболизма.

Цель работы

Цель работы – изучение сахароснижающей активности водного экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями у молодых и старых животных.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использовали сухой экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной (ЭККМ). Сырьем для получения экстракта являлись малины обыкновенной корневища с корнями, заготовленные осенью, очищенные от земли и высушенные воздушно-теневым способом. Заготовку образцов сырья проводили на территории Ильинского городского округа Пермского края в ельнике травяно-зеленомошном.

Экстракт готовили по следующей методике: около 50 г корневищ с корнями малины, измельченных до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, помещают в колбу, прибавляют 1 литр воды очищенной (гидромодуль 1:20) и экстрагируют при перемешивании в течение 1,5 часов при нагревании до 80°C. По окончании экстракции сырье отделяют от экстракта фильтрованием через марлю. Полученное извлечение после отстаивания выпаривают под вакуумом при температуре 80 – 85°C. Остаток извлечения после упаривания сушат в сушильном шкафу при температуре 50°C [2].

Определение содержания дубильных веществ в водном экстракте малины обыкновенной корневищ с корнями проводили по методике ОФС.1.5.3.0008 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения».

Оценку сахароснижающей активности исследуемого экстракта осуществляли по изменению концентрации глюкозы в крови интактных животных и в тесте нарушения толерантности к глюкозе в соответствии с методическими руководствами [1, 4]. Исследование проводили на белых беспородных крысах самцах молодых (7 месяцев) массой 380 – 420 г и старых (24 месяца) массой 480-500 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, без ограничений доступа к пище (стандартный, сертифицированный комбикорм в соответствии действующими нормами) и воде. Содержание животных отвечало требованиям Приказа Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Все исследования проводили в утренние часы.

Концентрацию глюкозы в крови животных определяли с использованием глюкометра One Touch Ultra® в капиллярной крови из пальца задней лапы. Непосредственно перед введением готовили раствор сухого экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями

и раствор препарат сравнения метформин (Сиофор[®], производитель Берлин-Хеми АГ, серия 0410724). В качестве растворителя использовали дистиллированную воду.

Для оценки влияния экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями на концентрацию глюкозы в крови интактных животных формировали четыре группы по шесть животных: 1 – интактная группа, молодые животные с введением дистиллированной воды; 2 – интактная группа, старые животные с введением дистиллированной воды; 3 – опытная группа, молодые животные с введением раствора ЭККМ в дозе 50 мг/кг; 4 – опытная группа, старые животные с введением раствора ЭККМ в дозе 50 мг/кг. Животных предварительно, за 16 часов до эксперимента, лишали пищи при свободном доступе к воде. Измерения концентрации глюкозы проводили натощак (фон) и через 30 и 60 минут после перорального введения раствора ЭККМ.

Для исследования влияния экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной на уровень гликемии в тесте толерантности к глюкозе (ТТГ) формировали шесть групп по шесть животных: 1 – контрольная группа, молодые животные с введением глюкозы и дистиллированной воды; 2 – контрольная группа, старые животные с введением глюкозы и дистиллированной воды; 3 – опытная группа, молодые животные с введением глюкозы и раствора ЭККМ в дозе 50 мг/кг; 4 – опытная группа, старые животные с введением глюкозы и раствора ЭККМ в дозе 50 мг/кг; 5 – группа препарата сравнения, молодые животные с введением глюкозы и раствора метформина в дозе 80 мг/кг; 6 – группа препарата сравнения, старые животные с введением глюкозы и раствора метформина в дозе 80 мг/кг. Животных предварительно, за 16 часов до эксперимента, лишали пищи при свободном доступе к воде. Измерения концентрации глюкозы в крови проводили натощак (фон) и через 30, 60 и 120 минут после внутрибрюшинного введения раствора глюкозы в дозе 2 г/кг (10 мл стандартного 20% водного раствора глюкозы на 1 кг массы тела). Одновременно с введением раствора глюкозы, животным опытной группы перорально вводили раствор ЭККМ. Раствор метформина (препарата сравнения) вводили перорально за час до введения глюкозы.

Полученные данные обрабатывали статистически, рассчитывая среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Для сравнения групп рассчитывали критерий Манна-Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Водный экстракт малины обыкновенной корневищ с корнями – порошок светло-коричневого цвета, хорошо растворимый в воде, стандартизированный по содержанию дубильных веществ, не менее 20 %.

При изучении влияния ЭККМ на уровень гликемии интактных животных выявлено, что в группе старых животных концентрация глюкозы в крови была статистически значимо выше

во все периоды наблюдения, таблица 1. В опытных группах концентрация глюкозы фонового периода наблюдения достоверно не отличались от показателей животных контрольных групп того же возраста. В группах с введением ЭККМ концентрация глюкозы в крови достоверно не отличалась от фоновых значений во все периоды наблюдения.

Полученные данные (таблица 1) свидетельствуют об отсутствии влияния ЭККМ на концентрацию глюкозы в крови, как молодых, так и старых интактных животных.

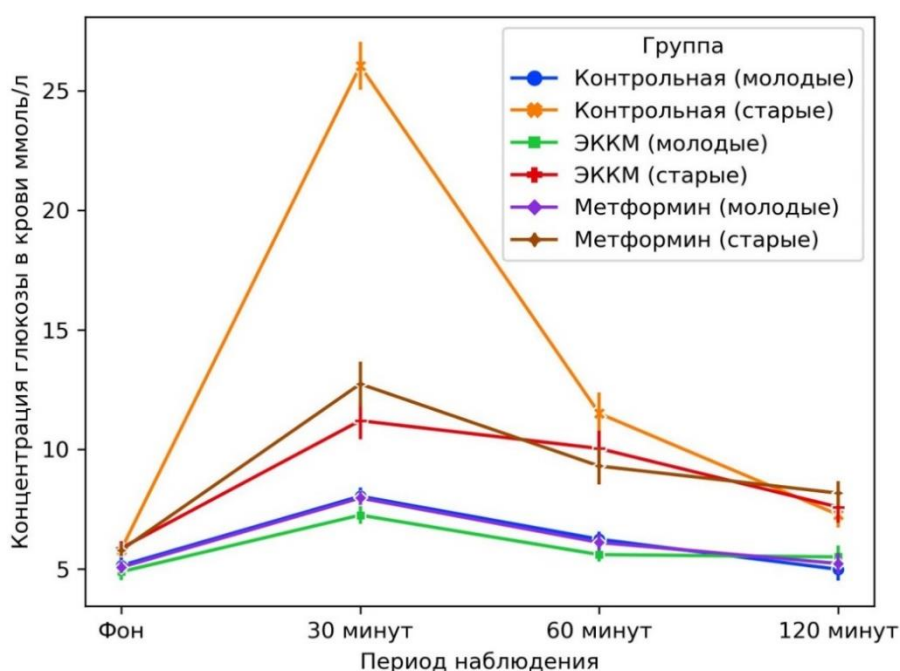
Таблица 1. Влияние ЭККМ на уровень гликемии интактных животных

Группа животных	Уровень глюкозы, ммоль/л			
	Фон	30 мин	60 мин	120 мин
1. Интактная (молодые)	4,9 ± 0,2	5,0 ± 0,6	5,5 ± 0,5	5,2 ± 0,5
2. Интактная (старые)	5,9 ± 0,1 * ¹	5,0 ± 0,1 * ¹	5,4 ± 0,3 * ¹	5,6 ± 0,4 * ¹
3. Опытная (молодые) ЭККМ	4,9 ± 0,3 * ²	5,3 ± 0,4 * ²	5,5 ± 0,4 * ²	5,0 ± 0,3 * ²
4. Опытная (старые) ЭККМ	5,5 ± 0,3 * ¹	5,1 ± 0,1 * ¹	5,2 ± 0,2 * ¹	5,5 ± 0,3 * ¹

Таблица 1 – Влияние сухого экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями на концентрацию глюкозы в крови молодых и старых крыс. Примечание: р < 0,05 *¹– в сравнении с контрольной группой (молодые); *²– в сравнении с контрольной группой (старые).

В тесте толерантности к глюкозе во всех исследуемых группах фоновые значения гликемии достоверно не различались, а через 30 минут после введения глюкозы наблюдали гипергликемический пик (рисунок 1), однако в группах старых животных концентрация глюкозы в крови была статистически значимо больше, чем у молодых.

Рисунок 1. Влияние сухого экстракта малины обыкновенной корневищ с корнями на концентрацию глюкозы в крови молодых и старых крыс в тесте толерантности к глюкозе



В контрольной группе молодых животных через 120 минут наблюдения были достигнуты фоновые значения концентрации глюкозы в крови, тогда как в контрольной группе старых животных данный показатель достоверно различался в фоновый и 120 минутный периоды. Введение ЭКМ молодым и старым животным привело к статистически значимому снижению гипергликемического пика через 30 минут в сравнении с контрольными группами, через 60 и 120 минут достоверных различий с контрольными группами не выявлено. При сравнении групп с введением ЭКМ и метформина не выявлено статистически значимых различий.

Обсуждение результатов

В тесте толерантности к глюкозе выявлено статистически значимое повышение концентрации глюкозы в крови у старых крыс в сравнении с молодыми, что свидетельствует об изменении углеводного обмена в зависимости от возраста, и согласуется с данными литературы. Возраст зависимые изменения углеводного обмена у старых крыс характеризуются, нарушением толерантности к углеводам, обусловленным снижением секреции инсулина [8, 11], и повышением концентрации глюкагона в крови [19].

В результате исследования было выявлено, что водный экстракт малины обыкновенной корневищ с корнями не влияет на концентрацию глюкозы в крови молодых и старых интактных животных. В условиях углеводной нагрузки ЭКМ улучшает углеводный обмен, достоверно снижая пиковый уровень глюкозы у старых и молодых животных по сравнению с контрольной группой.

Согласно литературным данным в корнях растений семейства *Rubus* присутствуют тритерпеноидные сапонины [17, 27] и эллаготанины [9]. Предполагаем, что данные группы биологически активных веществ обуславливают сахароснижающий эффект экстракта. Тритерпеновые сапонины, воздействуя на АМФ-активируемую протеинкиназу, активируют путь «инсулиновый рецептор – субстрат инсулинового рецептора-1 – фосфоинозитид-3-киназа – протеинкиназа В (Akt)» и стимулируют поглощение глюкозы клетками резистентными к инсулину [12]. Эллаготанины метаболизируются в кишечнике до уролитинов, которые усиливают секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, а также улучшают системную чувствительность к инсулину [6, 24].

Заключение

Сухой экстракт малины обыкновенной корневищ с корнями не влияет на концентрацию глюкозы в крови интактных молодых и старых крыс, а у старых животных улучшает показатели гликемии в тесте толерантности к глюкозе. Экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной перспективен для дальнейшего изучения в качестве антидиабетического средства.

Список литературы

1. Бузлама А.В., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие. М: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 383 с.
2. Гуляев Д.К., Бояршинов В.Д., Белоногова В.Д. и др. Средство, обладающее гипогликемическим действием, полученное из малины обыкновенной корневищ с корнями // Патент РФ на изобретение № 2793328. Опубликовано 31.03.2023. Бюллетень №10.
3. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. Проблемы эндокринологии 2022; 68(4). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dve-modeli-razvitiya-insulinorezistentnosti-i-strategiya-borby-s-vozzrastzavisimymi-zabolevaniyami-obzor-literatury?ysclid=m6sz8xhjb493740982>
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Том Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Чекина Н.А., Чукаев С.А., Николаев С.М. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация 2010; (12):71-78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-vozmozhnosti-farmakoterapii-s-ispolzovaniem-sredstv-rastitelnogo-proishozhdeniya> (дата обращения: 28.03.2025)
6. Bayle M., Neasta J., Dall'Asta M., Gautheron G., Virsolvy A., Quignard J.-F. et al. The ellagitannin metabolite urolithin C is a glucose-dependent regulator of insulin secretion through activation of L-type calcium channels. Br J Pharmacol 2019; 176(20): 4065-4078. doi: 10.1111/bph.14821 24
7. Cheang K., Nguyen T., Karjane N., Salley K. Raspberry Leaf and Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology 2016; 128(6): 1421-1424. doi: 10.1097/AOG.0000000000001757
8. De Ore K. D., Greig N.H., Holloway H. W., Wang Y., Perfetti R., Egan J.M. The effects of GLP-1 on insulin release in young and old rats in the fasting state and during an intravenous glucose tolerance test. The journals of gerontology: Series A 1997; 52A(5): B245-B249. doi: 10.1093/gerona/52a.5.b245
9. George B.P., Parimelazhagan T., Chandran R.. Evaluation of total phenolic content, antioxidant and analgesic potential of *Rubus fairholmianus* gard. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013; 5(3): 484-488.
10. HI R., Upashe S., Reyes D., Floriano J. Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Rubus apetalus* Poir. and *Rubus steudneri* Schweinf. Leaf Extract on Alloxan Induced Diabetes Mellitus. Journal of Bioanalysis and Biomedicine 2019; 11(2): 149-154.
11. Hruza Z., Jelínková M. Carbohydrate metabolism after epinephrine, glucose and stress in young and old rats. Experimental Gerontology 1965; 1(2): 139-147. doi: 10.1016/0531-5565(65)90017-3
12. Hu X., Wang S., Xu J., Wang D.-B., Chen Y., Yang G.-Z. Triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* ameliorate insulin resistance via the AMP-activated protein kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt pathways in insulin-resistant HepG2 cells. Int J Mol Sci 2014; 15(6):10446-10458. doi: 10.3390/ijms150610446
13. Ikegami H., Fujisawa T., Rakugi H., Kumahara Y., Ogihara T. Glucose tolerance and insulin resistance in the elderly. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 1997; 34(5):365-8. doi: 10.3143/geriatrics.34.359 (In Jap.)

14. Kim J., An J., Lee H., Kim K., Lee S.J., Choi H.R., et.al. Multifaceted Effect of *Rubus Occidentalis* on Hyperglycemia and Hypercholesterolemia in Mice with Diet-Induced Metabolic Diseases. *Nutrients* 2018; 10(12): 1846. doi: 10.3390/nu10121846
15. Kumar A., Verma S., Bansode H., Yadav V., Kumar U., Chaubey B., Kushwaha P. A Retrospective Assessment of the Safety Profile of Pioglitazone in T2DM Patients. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2022; 10(3): 70-77.
16. Lee H., Kim J., An J., Lee S., Kong H., Song Y. et. al. Amelioration of hyperglycemia by *Rubus occidentalis* (black raspberry) and increase in short-chain fatty acids producing bacteria. *Journal of Functional Foods* 2019; 54(10): 433-439. doi: 10.1016/j.jff.2019.01.045
17. Lei Y., Xu D., Wang Y., Guo S., Li L., Luo M. et. al. Triterpenoid saponins from *Rubus setchuenensis* roots and their anti-inflammatory activities in vitro. *Phytochemistry*. 2025; 233: 114403. doi: 10.1016/j.phytochem.2025.114403
18. Phillips D.I., Clark P.M., Hales C.N., Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*. 1994; (3):286-92. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00273.x
19. Poland J.L., Poland J.W., Honey R.N. Substrate changes during fasting and refeeding contrasted in old and young rats. *Gerontology* 1982; 28(2): 99-103. doi: 10.1159/000212517
20. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
21. Safaradz M., Marjani, A., Saghaeian Jazi M., Qujeq D., Mir S. M., Marjani M. Effect of *Rubus anatolicus* Leaf Extract on Glucose Metabolism in HepG2, CRI-D2 and C2C12 Cell Lines. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2020; 13: 1109 – 1116. doi: 10.2147/DMSO.S244850
22. Shinde P.S.. To Assess the Causality, Severity and Preventability of Adverse Drug Reactions of Metformin in Treatment of Diabetes. *International Journal of Science and Research* 2022; 11(8): 245-249. doi: 10.21275/mr22727124836
23. Sinha S., Khatua S. Effects and safety profile of commonly used herbal anti-diabetic preparations. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 2018; 4(2): 066-079. doi: 10.30574/gscbps.2018.4.2.0067
24. Toney A.M., Fan R., Xian Y., Chaidez V., Ramer-Tait A.E., Chung S. Urolithin A, a Gut Metabolite, Improves Insulin Sensitivity Through Augmentation of Mitochondrial Function and Biogenesis. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(4): 612-620. doi: 10.1002/oby.22404
25. Wang Q., Jokelainen J., Auvinen J., Puukka K., Keinänen-Kiukaanniemi S., Järvelin M.-R. et. al. Insulin resistance and systemic metabolic changes in oral glucose tolerance test in 5340 individuals: An interventional study. *BMC Medicine* 2019; 17(1): 217 doi: 10.1186/s12916-019-1440-4
26. World Health Organization. Ageing and health. 2021. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения: 28.03.2025)
27. Zhang X., Zhu Z.X., Wang J., Yang W.-Q., Su C., Li J. et al. Triterpenoids from the roots of *Rubus parvifolius*. *Chin J Nat Med*. 2016; 14(5): 377-381.

Study of the sugar-lowering activity of an aqueous extract of raspberry rhizomes with roots in young and old animals

Ponyakhina D. M.

5th year student¹

Boyarshinov V. D.

Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacology²

Gulyaev D. K.

Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy¹

Burlutskaya A. A.

Junior Researcher at the Clinical Department of the Central Research Laboratory²

Belonogova V. D.

Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Pharmacognosy¹

1 – Perm State Pharmaceutical Academy, Russia, 614990, Perm, Plevaya str., 2

2 – Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author: Dmitry Konstantinovich Gulyaev; **e-mail:** dkg2014@mail.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Abstract

Introduction. As a result of the aging of the population, age-related diseases are an urgent problem of modern medicine, the early manifestations of which include insulin resistance. To diagnose insulin resistance, one of the indirect methods is the glucose tolerance test (TSH). Since the use of oral hypoglycemic agents is limited due to the manifestation of clinically significant undesirable side effects, it is relevant to search for drugs among substances of plant origin that have a high safety profile. Plants of the genus *Rubus* (family Rosaceae) have antidiabetic potential, in particular *Rubus idaeus*, which has shown clinical efficacy in the treatment of gestational diabetes. **The aim of the study** is to study the sugar-lowering activity of an aqueous extract of raspberry rhizomes with roots in young and old animals. **Materials and methods of research.** A dry extract of rhizomes with raspberry roots (ECCM) was used as the object of the study. The raw materials for obtaining the extract were raspberry rhizomes with roots harvested in autumn. The assessment of the sugar-lowering activity of the studied extract was carried out by changing the concentration of glucose in the blood of intact animals and in TSH. The comparison drug was metformin. **The results of the study and their discussion.** When studying the effect of ECCM on the glycemia level of intact and experimental animals of different ages, the glucose concentration of the background observation period did not significantly differ from that of control animals of the same age, which indicates the absence of ECCM effect on blood glucose concentration. TSH revealed a statistically significant increase in blood glucose concentration in old rats compared with young ones, which indicates a change in carbohydrate metabolism. The administration of ECCM to young and old animals led to a statistically significant decrease in the hyperglycemic peak after 30 minutes compared with the control groups, after 60 and 120 minutes there were no significant differences with the control groups. **Conclusion.** The dried extract of raspberry rhizomes with roots does not affect the concentration of glucose in the blood of intact young and old rats, and in old animals it improves the indicators of glycemia in TSH. The extract of rhizomes with raspberry roots is promising for further study as an antidiabetic agent.

Keywords: insulin resistance, raspberry, rhizomes with roots, extract, glucose tolerance test

References

1. Buzlama A.V., Nikolaevskij V.A., Chernov Yu.N., Slivkin A.I. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyh veshchestv: uchebnoe posobie. [Preclinical studies of medicinal substances: a textbook].* Moscow: «GEOTAR-Media», 2017. – 383 s. (In Russ.)
2. Gulyaev D.K., Boyarshinov V.D., Belonogova V.D. i dr. *Sredstvo, obladayushchee gipoglikemicheskim dejstviem, poluchennoe iz maliny obyknovenoj kornevishch s kornyami. [A remedy with a hypoglycemic effect, obtained from raspberry rhizomes with roots].* // Patent RF na izobretenie № 2793328. Opublikovano 31.03.2023. Byulleten' №10. (In Russ.)

3. Martynushev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savickaya N.G. Dve modeli razvitiya insulinorezistentnosti i strategiya bor'by s vozrastzavisimymi zabolevaniyami: obzor literatury. [Two models for the development of insulin resistance and a strategy for combating age-related diseases: a literature review] *Problemy endokrinologii [Problems of endocrinology]*. 2022; 68(4). Available et: <https://cyberleninka.ru/article/n/dve-modeli-razvitiya-insulinorezistentnosti-i-strategiya-borby-s-vozrastzavisimymi-zabolevaniyami-obzor-literatury?ysclid=m6sz8xhjbd493740982> (In Russ.)
4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines] / Nauchnyy centr ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya Minzdravsocrazvitiya Rossii. Tom Chast' 1. – M.: Grif i K, 2012. – 944 s. (In Russ.)
5. Chekina N.A., Chukaev S.A., Nikolaev S.M. Saharnyy diabet: vozmozhnosti farmakoterapii s ispol'zovaniem sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya. [Diabetes mellitus: the possibilities of pharmacotherapy using herbal remedies]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina i farmaciya. [Bulletin of the Buryat State University. Medicine and Pharmacy]*. 2010; (12):71-78. Available et: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-vozmozhnosti-farmakoterapii-s-ispolzovaniem-sredstv-rastitelnogo-proishozhdeniya> Accessed: 28.03.2025 (In Russ.)
6. Bayle M., Neasta J., Dall'Asta M., Gautheron G., Virsolvy A., Quignard J.-F. et al. The ellagitannin metabolite urolithin C is a glucose-dependent regulator of insulin secretion through activation of L-type calcium channels. *Br J Pharmacol* 2019; 176(20): 4065-4078. doi: 10.1111/bph.14821 24
7. Cheang K., Nguyen T., Karjane N., Salley K. Raspberry Leaf and Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology* 2016; 128(6): 1421-1424. doi: 10.1097/AOG.0000000000001757
8. De Ore K. D., Greig N.H., Holloway H. W., Wang Y., Perfetti R., Egan J.M. The effects of GLP-1 on insulin release in young and old rats in the fasting state and during an intravenous glucose tolerance test. *The journals of gerontology: Series A* 1997; 52A(5): B245-B249. doi: 10.1093/gerona/52a.5.b245
9. George B.P., Parimelazhagan T., Chandran R.. Evaluation of total phenolic content, antioxidant and analgesic potential of *Rubus fairholmianus* gard. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013; 5(3): 484-488.
10. HI R., Upashe S., Reyes D., Floriano J. Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Rubus apetalus* Poir. and *Rubus steudneri* Schweinf. Leaf Extract on Alloxan Induced Diabetes Mellitus. *Journal of Bioanalysis and Biomedicine* 2019; 11(2): 149-154.
11. Hrůza Z., Jelínková M. Carbohydrate metabolism after epinephrine, glucose and stress in young and old rats. *Experimental Gerontology* 1965; 1(2): 139-147. doi: 10.1016/0531-5565(65)90017-3
12. Hu X., Wang S., Xu J., Wang D.-B., Chen Y., Yang G.-Z. Triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* ameliorate insulin resistance via the AMP-activated protein kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt pathways in insulin-resistant HepG2 cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6):10446-10458. doi: 10.3390/ijms150610446
13. Ikegami H., Fujisawa T., Rakugi H., Kumahara Y., Ogihara T. Glucose tolerance and insulin resistance in the elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1997; 34(5):365-8. doi: 10.3143/geriatrics.34.359 (In Jap.)
14. Kim J., An J., Lee H., Kim K., Lee S.J., Choi H.R., et.al. Multifaceted Effect of *Rubus Occidentalis* on Hyperglycemia and Hypercholesterolemia in Mice with Diet-Induced Metabolic Diseases. *Nutrients* 2018; 10(12): 1846. doi: 10.3390/nu10121846
15. Kumar A., Verma S., Bansode H., Yadav V., Kumar U., Chaubey B., Kushwaha P. A Retrospective Assessment of the Safety Profile of Pioglitazone in T2DM Patients. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2022; 10(3): 70-77.

16. Lee H., Kim J., An J., Lee S., Kong H., Song Y. et. al. Amelioration of hyperglycemia by *Rubus occidentalis* (black raspberry) and increase in short-chain fatty acids producing bacteria. *Journal of Functional Foods* 2019; 54(10): 433-439. doi: 10.1016/j.jff.2019.01.045
17. Lei Y., Xu D., Wang Y., Guo S., Li L., Luo M. et. al. Triterpenoid saponins from *Rubus setchuenensis* roots and their anti-inflammatory activities in vitro. *Phytochemistry*. 2025; 233: 114403. doi: 10.1016/j.phytochem.2025.114403
18. Phillips D.I., Clark P.M., Hales C.N., Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*. 1994; (3):286-92. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00273.x
19. Poland J.L., Poland J.W., Honey R.N. Substrate changes during fasting and refeeding contrasted in old and young rats. *Gerontology* 1982; 28(2): 99-103. doi: 10.1159/000212517
20. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
21. Safarad M., Marjani, A., Saghaeian Jazi M., Qujeq D., Mir S. M., Marjani M. Effect of *Rubus anatolicus* Leaf Extract on Glucose Metabolism in HepG2, CRI-D2 and C2C12 Cell Lines. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2020; 13: 1109 – 1116. doi: 10.2147/DMSO.S244850
22. Shinde P.S.. To Assess the Causality, Severity and Preventability of Adverse Drug Reactions of Metformin in Treatment of Diabetes. *International Journal of Science and Research* 2022; 11(8): 245-249. doi: 10.21275/mr22727124836
23. Sinha S., Khatua S. Effects and safety profile of commonly used herbal anti-diabetic preparations. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 2018; 4(2): 066-079. doi: 10.30574/gscbps.2018.4.2.0067
24. Toney A.M., Fan R., Xian Y., Chaidez V., Ramer-Tait A.E., Chung S. Urolithin A, a Gut Metabolite, Improves Insulin Sensitivity Through Augmentation of Mitochondrial Function and Biogenesis. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(4): 612-620. doi: 10.1002/oby.22404
25. Wang Q., Jokelainen J., Auvinen J., Puukka K., Keinänen-Kiukaanniemi S., Järvelin M.-R. et. al. Insulin resistance and systemic metabolic changes in oral glucose tolerance test in 5340 individuals: An interventional study. *BMC Medicine* 2019; 17(1): 217 doi: 10.1186/s12916-019-1440-4
26. World Health Organization. Ageing and health. 2021. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения: 28.03.2025)
27. Zhang X., Zhu Z.X., Wang J., Yang W.-Q., Su C., Li J. et al. Triterpenoids from the roots of *Rubus parvifolius*. *Chin J Nat Med*. 2016; 14(5): 377-381.