

ОГЛАВЛЕНИЕ

Чупров А. Д., Ким С. М., Казакова Т. В., Треушников В. М. Участие $\Delta 9$ -десатураз в регуляции обменных процессов	1
Колгашкин А. Ю., Федоров М. В., Тетенова Е. Ю., Надеждин А. В., Кошкина Е. А., Кучеров Ю. Н., Надеждин С. А., Кошкин Е. А., Крицкий А. В., Доброскокин Л. Г., Бедина И. А., Бузик О. Ж., Копоров С. Г., Брюн Е. А. Текущая деятельность и перспективы развития интернет-ресурса медицинской организации на примере сайта ГБУЗ "МНПЦ наркологии ДЗМ"	18
Салагай О. О., Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2021 гг.	34
Барина А. Н., Лебедева А. А., Ладная Н. Н., Тайц Б. М., Зайцева Е. Е., Леонова О. Н., Плавинский С. Л. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации	48
Мальгин А. С., Андреев С. С., Царенко С. В., Петрушин М. А. Антибиотикорезистентность изолятов <i>Klebsiella pneumoniae</i> , выделенных из крови больных COVID-19	63
Дворская О. Н., Ножкина Н. Н. Совместное определение янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных методом градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии	75
Аглиуллина С. Т., Мухарямова Л. М., Хасанова Г. Р., Ситдикова Л. А. Тестирование и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции: некоторые аспекты проблемы	89
Голубова Т. Н., Овсянникова Н. М., Махамова З. Р., Ткаченко И. Ю. Множественный регрессионный анализ как подход в комплексной оценке показателей по туберкулезу в Республике Крым	100

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 2, 2021

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.
Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN 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. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)
Застрожин М. С. д.м.н.
Зубова Е. Ю. д.м.н.
МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)
Михайлов С. MBChB; MRN; MSc (Великобритания)
Мокина Н. А. д.м.н., профессор
Мыльников А. Г. д.м.н.
Немцов А. В. д.м.н., профессор
Пережогин Л. О. д.м.н.
Переходов С. Н. д.м.н.
Петухов А. Е. к.фарм.н.
Плавинский С. Л. д.м.н., профессор
Платонов Д. Ю. д.м.н.
Родионов А. А. к.м.н.
Савчук С. А. д.х.н.
Тетенова Е. Ю. к.м.н.
Тульчинский Т. Г. MD MPH (Израиль)
Шабашов А. Е. к.м.н.
Шамов С. А. д.м.н.
Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор
Белобородов В. Б. д.м.н., профессор
Бондарь И. В. д.м.н.
Боярский С. Г. к.м.н.
Брюн Е. А. д.м.н., профессор
Виноградов Н. А. д.м.н.
Газизова И. Р. д.м.н.
Гаспаршвили А. Т. к.философ.н.
Кошкина Е. А. д.м.н., профессор
Крупичкий Е. М. д.м.н., профессор
Лоскутов И. А. д.м.н.
Никифоров В. В. д.м.н.
Новиков Г. А. д.м.н.
Петров С. Ю. д.м.н.
Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор
Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор
Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор
Сахарова Г. М. д.м.н., профессор
Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии
Фролов М. Ю. к.м.н.

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

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», 2021

Участие $\Delta 9$ -десатураз в регуляции обменных процессов

Чупров А. Д.¹

профессор, доктор медицинских наук, директор

Ким С. М.¹

врач-офтальмолог, заведующая 4-м офтальмологическим отделением

Казакова Т. В.²

младший научный сотрудник

Треушников В. М.³

генеральный директор

1 – Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 460047, г. Оренбург, Россия

2 – Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, Россия

3 – ООО «Научно-производственное предприятие «Репер НН», 603003, г. Нижний Новгород, Россия

Автор для корреспонденции: Ким Светлана Михайловна; **e-mail:** nauka@mail.ofmntk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Помутнение хрусталика глаза – одна из наиболее сложных проблем в офтальмологии, которая приводит к развитию катаракты. Патофизиологические процессы развития катаракты далеко не полностью установлены. Несмотря на небольшое содержание липидов в хрусталике глаза, существует предположение, что именно они и их предшественники могут быть вовлечены в процесс развития данного заболевания. Учитывая многочисленные роли мононенасыщенных жирных кислот, можно ожидать, что вариации активности стеароил-КоА-десатуразы будут влиять на ряд ключевых физиологических процессов.

Ключевые слова: $\delta 9$ -десатуразы, стеароил-КоА-десатуразы, катаракта, липидный обмен, хрусталик глаза

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-1-17

Для цитирования: Чупров А. Д., Ким С. М., Казакова Т. В., Треушников В. М. Участие $\Delta 9$ -десатураз в регуляции обменных процессов. *Медицина* 2021; 9(2): 1-17.

Введение

Хрусталик представляет собой прозрачный аваскулярный орган оптической системы глаза, который отвечает за светопроведение и фокусировку изображения на сетчатке [55]. Осуществление таких функций является результатом клеточной и молекулярной организации, исключающей рассеяние света и позволяющей достичь высокого показателя преломления.

Нормальный биохимический состав хрусталика является ключевым фактором сохранения его основного свойства – прозрачности. В состав хрусталика входит большое количество

воды (60-65 %) и белков (35-40 %) [3]. Выделяют водорастворимые (80-90% сухой массы) и водонерастворимые белки (10-20% сухой массы) хрусталика. Среди водорастворимых белков наиболее распространенными являются кристаллины [26]. Предполагается, что прозрачность хрусталика глаза обусловлена пространственным упорядочением кристаллинов, позволяющим рассеивать свет [6]. Среди нерастворимых в воде белков выделяют мембранные (MIP70, MIP26) и цитоскелетные белки (актин, тубулин, виментин). В хрусталике содержатся углеводы и их производные, восстановители глутатиона, цистеина, аскорбиновой кислоты и т.д. [27]. Как и все другие органы, хрусталик нуждается в энергии. Основным источником энергии является аденозинтрифосфат (АТФ), 70% которого хрусталики получают из анаэробного гликолиза. В хрусталиках отмечается также наличие макроэлементов – натрия и калия, что связано с наличием калиевого насоса в мембране эпителиальных клеток. На долю липидов приходится 1% сухой массы хрусталика. При этом, около 80% липидов в хрусталике представлены холестерином и фосфолипидами, такими как лецитин, сфингомиелин и цефалин.

Патофизиологические процессы развития катаракты далеко не полностью установлены. Помутнение хрусталика глаза – одна из наиболее сложных проблем в офтальмологии, которая приводит к развитию катаракты. В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта ответственна за 33% нарушений зрения и 51% слепоты во всем мире [53].

Во всем мире интенсивно ведутся исследования причин и механизмов данного заболевания. Несмотря на небольшое содержание липидов в хрусталике глаза, существует предположение, что именно они могут быть вовлечены в процесс развития катаракты посредством перекисного окисления мембраносвязанных ненасыщенных жирных кислот, что приводит к нарушению функции клеток, апоптозу и некрозу. Также важную роль имеет дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и образованием антиоксидантных ферментов.

Липидный состав плазматической мембраны клеток хрусталика

Плазматическая мембрана клеток хрусталика взрослого человека является одной из наиболее насыщенных и упорядоченных мембран. Мембрана клеточных волокон хрусталика отличается высоким содержанием холестерина, которое не только насыщает фосфолипидный бислой, но и индуцирует образование чистых доменов холестерина. В процессе жизнедеятельности уровень холестерина увеличивается и в пожилом возрасте превышает порог растворимости, образуя кристаллы холестерина [44]. Помимо этого, отличительной особенностью является то, что мембрана хрусталика содержит высокий

уровень насыщенных дигидросфинголипидов. Также существует шесть основных классов глицерофосфолипидов, присутствующих в плазмолемме клеток хрусталика: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерин и фосфатидная кислота [58,62]. В результате такого необычного липидного состава и липидно-белковых взаимодействий мембраны клеток хрусталика имеют очень низкую текучесть.

Фосфолипидный состав существенно изменяется с возрастом – отмечается увеличение содержания сфинголипидов, насыщение ацильных цепей фосфолипидов и истощение фосфатидилхолина. Данные изменения способствуют увеличению стабильности и жесткости мембран, что усиливает защиту от окислительного повреждения [59,71]. Нарушение баланса между окислительными процессами и антиоксидантной защитой вызывает окислительный стресс, который может привести к повреждению липидов, а также белков, полисахаридов и нуклеиновых кислот [76]. Окислительные механизмы играют важную роль в патогенезе катаракты, наиболее важной причины нарушения зрения в пожилом возрасте [17].

Многочисленные исследования показывают, что плазматическая мембрана клеток хрусталика может быть вовлечена в катарактогенный процесс [36,66,74]. Согласно данным Douglas Borchman и соавторов, липидный состав клеточных мембран хрусталика резко меняется при катаракте – общее количество глицерофосфолипидов в помутневших хрусталиках значительно меньше по сравнению со здоровыми. Отмечается, что общее количество сфинголипидов также уменьшается в катарактальных хрусталиках, но в гораздо меньшей степени. Считается, что эти изменения обусловлены преимущественным окислением глицерофосфолипидов. Сфинголипиды содержат больше насыщенных жирных кислот, чем глицеролипиды и, следовательно, они сопротивляются окислению более эффективно, чем ненасыщенные липиды [11].

Таким образом, плазматическая мембрана клетки и ее липидный бислойный компонент, играют значительную роль в поддержании жизнеспособности клеток и гомеостаза хрусталика, предотвращая его помутнение и развитие катаракты [43].

Следует отметить, что не только деградация мембранных липидов важна для катарактогенеза, но и синтез липидов, необходимых для роста и восстановления, который может быть нарушен в катарактальных хрусталиках.

Необходимо изучить изменения в синтезе фосфолипидов и жирных кислот – предшественников глицеро- и сфингофосфолипидов в процессе катарактогенеза и установить являются ли эти изменения результатом вызванных повреждений.

Таким образом, выявление биохимических особенностей мембран хрусталиковых клеток, способствующих развитию катаракты, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и терапии катаракты.

Стеароил-Коа десатураза

Ключевым и высокорегулируемым ферментом, необходимым для биосинтеза моновенасыщенных жирных кислот, является стеароил-Коа десатураза ($\Delta 9$ -десатураза, SCD) [21,54]. $\Delta 9$ -десатураза катализирует превращение 12-18-углеродных насыщенных жирных кислот в моновенасыщенные жирные кислоты путем введения первой цис-двойной связи в $\Delta 9$ -положении [50].

В настоящее время у приматов и человека выделено две изоформы фермента (SCD-1 и SCD-5), а у мышей – четыре (SCD-1-4) [11]. Изоформа SCD-1 грызунов является ортологом SCD-1 человека, которые на 85% гомологичны [28,35].

SCD-1 представляет собой микросомальный фермент, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме. Стеароил-Коа десатураза-1 складывается вокруг плотного гидрофобного ядра, образованного из четырех длинных α -спиралей, которые предположительно функционируют как якорь, охватывающий мембрану эндоплазматического ретикулума. В активном центре фермент содержит 2 иона железа [63,70]. У человека ген SCD-1 расположен на хромосоме 10 и охватывает 24 КБ (kilobase), с шестью экзонами (10q24.31) [1,40].

Регуляция данного фермента осуществляется транскрипционными факторами группы SREBP (sterol regulatory element-binding protein), которые играют важную роль в регуляции транскрипции генов липидного метаболизма.

Стерол регулирующий элемент-связывающий белок 1 (SREBP-1) кодируется геном SREBF1 и играет важную роль в регуляции транскрипции SCD. Изоформа SREBP-1с регулирует гены, необходимые для метаболизма глюкозы и продукции жирной кислоты. Инсулин-простимулированный SREBP-1с увеличивает гликолиз путем активации фермента глюкокиназа и увеличивает липогенез [49,57].

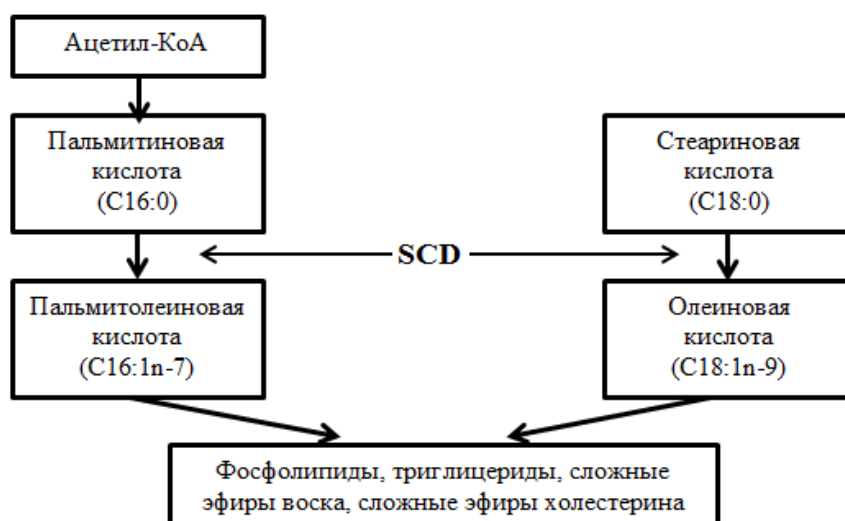
Ядерные рецепторы печени (The liver X receptor, LXRs), изоформы которых LXR α и LXR β являются также факторами транскрипции, в сочетании с SREBP-1с способствуют активации экспрессии SCD-1 [68,73].

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) являются еще одной группой ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции. Все изоформы PPARs образуют гетеродимер с LXRs, который связывается со специфическими участками ДНК гена-мишени [64].

SCD-1 является основным изоферментом, ответственным за биосинтез моновенасыщенных жирных кислот в большинстве тканей человека и грызунов, особенно в печени, жировой ткани и сальных железах [61,67].

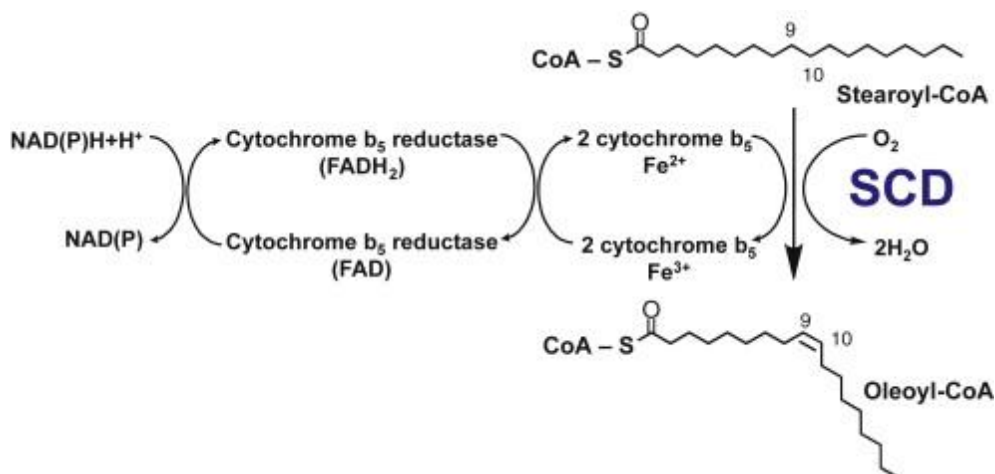
Реакции, катализируемые данными ферментами, называются реакциями десатурации. В результате реакции десатурации стеариновой и пальмитиновой насыщенных жирных кислот образуются олеиновая и пальмитолеиновая кислоты, которые являются основными мононенасыщенными жирными кислотами в жировых депо и мембранных фосфолипидах (рис. 1).

Рис. 1. Схема синтеза липидов.



Мононенасыщенные жирные кислоты синтезируются аэробным способом из насыщенных жирных ацильных предшественников с помощью трехкомпонентной ферментативной системы, включающей флавопротеин-НАДН-зависимую цитохром b_5 -редуктазу, цитохром b_5 и SCD [25] (рис. 2). Десатурация жирной кислоты представляет собой реакцию окисления, которая требует молекулярного кислорода и двух электронов, сам кислород не включается в цепь жирной кислоты, а высвобождается в виде воды [10].

Рис. 2. Десатурация стеароил-Коа, (2009, Chad M. Paton et al.)



Мононенасыщенные жирные кислоты являются важными субстратами для синтеза сложных липидов, включая триглицериды, сложные эфиры холестерина, сложные эфиры воска и фосфолипиды [19,61]. Считается, что соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот контролирует структурную целостность и текучесть мембран, влияя на широкий спектр физиологических функций [72].

Учитывая, что отношение стеариновой к олеиновой кислоте является одним из факторов влияния на текучесть мембраны, десатуразы, играющие ключевую роль в метаболизме данных кислот, необходимы для поддержания этого важнейшего свойства биомембран. Кроме того, из мононенасыщенных жирных кислот клетки формируют биологически активные гуморальные медиаторы, которые регулируют дифференцировку и взаимодействие клеток, реализацию биологических функций и реакций [4]. Также, было отмечено, что аминотерминальные последовательности $\Delta 9$ -десатураз играют роль в деградации белка [50].

Активность данного фермента чувствительна к изменениям в питании, гормональному дисбалансу, изменениям температуры, воздействию металлов и алкоголя, пероксисомным пролифераторам и фенольным соединениям [51].

Согласно исследованиям, лептин подавляет экспрессию и активность SCD-1 [16,39,46]. Американскими учеными было отмечено, что процентное содержание мононенасыщенных жиров было ниже в печени мышей, которым инъецировали лептин [52]. По данным ученых Техасского университета, эндогенная гиперлептинемия, вызванная диетой с высоким содержанием жиров, была причиной снижения печеночной экспрессии SCD-1 [33].

Инсулин и высокоуглеводные диеты индуцируют экспрессию гена SCD через активацию липогенных факторов транскрипции печеночного рецептора (LXR) и стерольного регуляторного элемента (SREBP-1c). Вместе SREBP и LXR приводят к индукции липогенных генов, включая печеночную пируваткиназу, ацетил-КоА карбоксилазу, синтазу жирных кислот и десатуразу. Так в экспериментах M.R. Prasad и V.C. Joshi было отмечено, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс печеночная активность фермента снижалась в 3,7 раза, а инсулиновая терапия увеличивала активность SCD в 7 раз [7,22,34,45]. Таким образом, инсулин является мощным активатором транскрипции SCD1.

Исследователями отмечается влияние рациона питания на активность десатураз [38]. Существует ряд работ, которые подтверждают влияние содержания углеводов в рационе на активность SCD1 [37,42,47]. Исследование на крысах линии Sprague-Dawley наглядно продемонстрировало, что увеличение количества пищевых углеводов заметно увеличивает активность SCD1 в печени и экспрессию мРНК [41]. В экспериментальных исследованиях было показано, что диеты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот ингибируют экспрессию гена SCD-1 [20,24,32].

Таким образом, воздействие различных экзо- и эндогенных факторов приводит к изменению активности Δ^9 -десатураз и, следовательно, к изменению липидного состава мембран. Учитывая многочисленные роли мононенасыщенных жирных кислот, можно ожидать, что вариации активности стеароил-КоА-десатуразы будут влиять на ряд ключевых физиологических процессов.

Это подтверждено рядом исследований, в которых наблюдалось изменение активности десатураз и соотношение жирных кислот при различных патологических состояниях, таких как диабет, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, ожирение, гипертония, иммунные расстройства, рак и старение [8,12,14,15,18].

В частности, согласно исследованиям, нарушение регуляции метаболизма жирных кислот и липидов влияет на сигнализацию инсулина на различных уровнях, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе, снижению окисления жирных кислот и синтеза гликогена и, наконец, приводит к резистентности к инсулину. Учитывая значительную роль SCD в регуляции липидного обмена, Pawel Dobrzyn и соавторы предположили, что SCD может быть важным фактором в поддержании чувствительности к инсулину [35]. В исследованиях американских ученых было показано, что печеночно-специфический дефицит SCD-1 вызывал тяжелые нарушения глюконеогенеза, приводящие к гипогликемии и истощению липогенных углеводных метаболитов, таких как глюкозо-6-фосфат и ксилулозо-5-фосфат [48].

В одном из исследований, концентрация пальмитолеата в плазме и жировой ткани коррелировала с повышенным риском ожирения, дислипидемией и инсулинорезистентностью [23]. Однако в других исследованиях было отмечено, напротив, что пальмитолеат снижает липогенез в печени и улучшает чувствительность к инсулину, в то время как олеат способствует накоплению эктопического жира [5]. В клинических исследованиях было отмечено, что риск и частота развития рака молочной железы и предстательной железы увеличивались при увеличении концентрации пальмитолеата в крови и тканях [56].

SCD является контрольной точкой в регуляции сывороточных уровней липопротеидов, так как олеиновая кислота является незаменимой жирной кислотой для печеночного синтеза триглицеридов и сложных эфиров холестерина, которые жизненно важны для сборки и секреции липопротеидов очень низкой плотности в печени [30,75]. Высокий уровень липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9].

За последние 5 лет было опубликовано более 2000 работ, посвященных изучению десатураз. Однако еще недостаточно изучены строение и физиологическая роль данных ферментов и их продуктов [2].

В настоящее время нет четкого понимания роли десатураз в обеспечении нормального функционирования зрительного анализатора и влияния изменения активности фермента на формирование патологии. Однако, в литературе встречаются данные, свидетельствующие о сопричастности изменения экспрессии SCD с офтальмологической патологией. Так, в исследованиях японских ученых было отмечено компенсаторное увеличение объема слезы и уровня муцина при дисфункции мейбомиевых желез, вызванной дефицитом стеароил-КоА десатуразы-1 (SCD-1) [30].

Согласно исследованиям американских ученых, у пациентов с мейбомиевым кератоконъюнктивитом уровень олеиновой кислоты, являющейся основным продуктом SCD, снижен, а у пациентов с мейбомиевой себореей – повышен [49,65].

В экспериментальных работах на лабораторных животных выявлено, что у мышей с системным нокаутом SCD1 наблюдались побочные глазные аномалии – косоглазие, узкая глазная щель [29,69].

Особый интерес представляет изучение роли десатураз в метаболизме хрусталика. Известно, что альбумин, содержащийся в водянистой влаге и стекловидном теле способствует транспорту жирных кислот в хрусталик. Это обеспечивает важную физиологическую роль в доставке жирных кислот к клеткам хрусталика для биосинтеза липидов и продукции высокоэнергетических промежуточных соединений. Таким образом, снижение поступления альбумина в хрусталик оказывает воздействие на липидный метаболизм, что приводит к потере нормальной мембранной функции. Альтернативно, избыточное поступление жирных кислот в хрусталик может оказывать вредное воздействие на эпителиальные клетки [48,60]. Так, согласно исследованиям немецких ученых, ненасыщенные свободные жирные кислоты могут быть катарактогенными факторами, особенно у людей, страдающих сахарным диабетом или ожирением, т.е. заболеваниями, для которых характерно повышение в крови свободных жирных кислот. Авторы предполагают, что увеличение комплексов жирных кислот с альбумином в водянистой влаге и их последующий транспорт приводит к накоплению липидов в клетках хрусталика, образованию пузырьков и ретракции клеток, что является ранними морфологическими признаками повреждения клеток хрусталика [31].

Таким образом, изучение влияния активности десатураз является, на наш взгляд, необходимым шагом в исследовании функционального состояния хрусталика.

Литература

1. База данных SCD stearyl-CoA desaturase [Homo sapiens (human)]. 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6319> (дата обращения: 08.02.2021).
2. База данных сайта Pubmed. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=desaturase> (дата обращения: 31.01.2021).

3. Королёва И.А., Егоров А.Е. Метаболизм хрусталика: особенности и пути коррекции. *РМЖ Клиническая Офтальмология* 2015; (4): 191-195.
4. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; (11): 16-26.
5. AlJohani A.M., Syed D.N., Ntambi J.M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; 28 (12): 831-842. doi:10.1016/j.tem.2017.10.003
6. Andley U.P. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26 (1): 78-98. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.10.003
7. Arbo I., Halle C., Malik D. et al. Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scandinavian Journal Of Clinical & Laboratory Investigation* 2011; 71(4):330-9. doi:10.3109/00365513.2011.566350
8. Ariel Igal R. Stearoyl CoA desaturase-1: New insights into a central regulator of cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861(12 Pt A):1865-1880. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.009
9. Bai Y., McCoy J.G., Levin E.J. et al. X-ray Structure of a Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Nature* 2015; 524(7564):252-6. doi: 10.1038/nature14549
10. Bond L.M., Miyazaki M., O'Neill L.M., Ding F., Ntambi J.M. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Sixth Edition) McLeod R.S., editor. Elsevier: Boston; 2016: 185-208.
11. Borchman D., Yappert M.C. Lipids and the ocular lens. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(9): 2473-2488. doi: 10.1194/jlr.R004119
12. Dobrzyn A., Ntambi J. Stearoyl-CoA desaturase: A therapeutic target of insulin resistance and diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008; 2 (2): 125-128.
13. Dobrzyn A., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obesity Reviews* 2005; 6 (2): 169-174.
14. Dobrzyn A., Ntambi J.M. The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Body Weight Regulation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2004; 14 (2): 77-81. doi: 10.1016/j.tcm.2003.12.005
15. Dobrzyn A., Ntambia J.M. The role of stearoyl-CoA desaturase in the control of metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):35-41. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.011
16. Dobrzyn P., Bednarski T., Dobrzyn A. Metabolic reprogramming of the heart through stearoyl-CoA desaturase. *Progress in Lipid Research* 2015; 57:1-12. doi: 10.1016/j.plipres.2014.11.003. Epub 2014 Dec 5.
17. Donma O., Yorulmaz E., Pekel H. et al. Blood and lens lipid peroxidation and antioxidant status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Current Eye Research* 2002; 25 (1): 9-16. doi: 10.1076/ceyr.25.1.9.9960
18. Ducheix S., Peres C., Härdfeldt J. et al. Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate. *Gastroenterology* 2018; 155(5):1524-1538.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.032
19. Dumas S., Ntambi J.M. Co-conspirators in a new mechanism for the degradation of Δ9-desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(49):19987-19988. doi: 10.1074/jbc.H117.801936
20. Engler M.M., Bellenger-Germain S.H., Engler M.B. et al. Dietary docosahexaenoic acid affects stearic acid desaturation in spontaneously hypertensive rats. *Lipids* 2000; (35): 1011-1015. doi:10.1007/s11745-000-0612-0
21. Flowers M.T., Ntambi J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19 (3): 248-256. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d
22. Flowers M.T., Ntambia J.M. Stearoyl-CoA Desaturase and its Relation to High-Carbohydrate Diets and Obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2009; 1791 (2): 85-91.
23. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Advances in Nutrition* 2017; 8 (1): 173S-181S. doi: 10.3945/an.115.011130

24. Fujita Y., Okada T., Abe Y. et al. Effect of cod liver oil supplementation on the stearoyl-CoA desaturase index in obese children: A pilot study. *Obesity Research & Clinical Practice* 2015; 9 (1): 31-34. doi: 10.1016/j.orcp.2014.01.004
25. Heinemann F.S., Ozols J. Stearoyl-CoA desaturase, a short-lived protein of endoplasmic reticulum with multiple control mechanisms. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68 (2): 123-33. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00262-4
26. Hejtmancik J.F., Riazuddin S.A., McGreal R. et al. Lens Biology and Biochemistry. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 169-201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007
27. Hejtmancik J.F., Shiels A. Overview of the Lens. *Progress In Molecular Biology And Translational Science* 2015; 134: 119-127. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.006
28. Hodson L., Fielding B.A. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Progress in Lipid Research* 2013; 52 (1): 15-42. doi: 10.1016/j.plipres.2012.08.002
29. Iida T., Ubukata M., Mitani I. et al. Discovery of potent liver-selective stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 158: 832-852. doi:10.1016/j.ejmech.2018.09.003
30. Inaba T., Tanaka Y., Tamaki S. et al. Compensatory increases in tear volume and mucin levels associated with meibomian gland dysfunction caused by stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency. *Scientific Reports* 2018; 3358.
31. Iwig M., Glaesser D., Fass U. et al. Fatty acid cytotoxicity to human lens epithelial cells. *Experimental Eye Research* 2004; 79 (5): 689-704. doi: 10.1016/j.exer.2004.07.009
32. Kajikawa S., Harada T., Kawashima A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(4):229-38. doi:10.1016/j.plefa.2009.02.004
33. Kakuma T., Lee Y., Unger R.H. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearoyl CoA desaturase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 297 (5): 1259-1263. doi:10.1016/s0006-291x(02)02375-6
34. Kamal S., Saleem A., Rehman S. et al. Protein engineering: Regulatory perspectives of stearoyl CoA desaturase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 114:692-699. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.171
35. Koeberle A., Löser K., Thürmer M. Stearoyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861 (11): 1719-1726. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.009
36. Li H., Estrada R., Yappert M.C. et al. Oxidation-induced changes in human lens epithelial cells: 1. Phospholipids. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; 41 (9): 1425-1432. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.022
37. Li J., Ke D., Yao L. et al. Response of genes involved in lipid metabolism in rat epididymal white adipose tissue to different fasting conditions after long-term fructose consumption. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 484 (2): 336-341. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.119
38. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M. et al. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(9):5637-44. doi: 10.1074/jbc.M807616200
39. Lin J., Y. Choi, D. L. Hartzell et al. CNS melanocortin and leptin effects on stearoyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 311 (2): 324-328. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.004
40. Linn F., Hallström B.M., Oksvold P. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics* 2014; 13 (2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600
41. Liu L., Wang S., Yao L. et al. Long-term fructose consumption prolongs hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 activity independent of upstream regulation in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 479(4):643-648. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.160

42. Liu X., Burhans M.S., Flowers M.T. et al. Hepatic oleate regulates liver stress response partially through PGC-1 α during high-carbohydrate feeding. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (1): 103-112. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.001
43. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Changes in the properties and organization of human lens lipid membranes occurring with age. *Current Eye Research* 2017; 42 (5): 721-731. doi:10.1080/02713683.2016.1231325
44. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Properties of membranes derived from the total lipids extracted from clear and cataractous lenses of 61-70-year-old human donors. *European Biophysics Journal* 2015; 44 (0): 91-102. doi: 10.1007/s00249-014-1004-7
45. Mauvoisin D., Mounier C. Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression. *Biochimie* 2011; 93 (1): 78-86. doi: 10.1016/j.biochi.2010.08.001
46. Mauvoisin D., Prévost M., Ducheix S. et al. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 319 (1-2): 116-128. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.027
47. Miyazaki M., Dobrzyn A., Man W.C. et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (24): 25164-25171. doi: 10.1074/jbc.M402781200
48. Miyazaki M., Flowers M.T., Sampath H. et al. Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metabolism* 2007; 6(6):484-96. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.014
49. Miyazaki M., Ntambia J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68(2):113-21. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00261-2
50. Nagao K., Murakami A., Umeda M. Structure and Function of Δ 9-Fatty Acid Desaturase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2019; 67 (4): 327-332. doi: 10.1248/cpb.c18-01001
51. Ntambi J.M. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research* 1999; 40 (9): 1549-1558.
52. Ntambi J.M., Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research* 2004; 43(2):91-104. doi: 10.1016/s0163-7827(03)00039-0
53. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
54. Paton C.M., Ntambi J.M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2009; 297(1): E28-37. doi:10.1152/ajpendo.90897.2008
55. Pescosolido N., Barbato A., Giannotti R. et al. Age-related changes in the kinetics of human lenses: prevention of the cataract. *International Ophthalmology* 2016; 9 (10): 1506-1517. doi:10.18240/ijo.2016.10.23
56. Pouchieu C., Chajes V., Laporte F. et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk – modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (2): e90442. doi:10.1371/journal.pone.0090442
57. Presler M., Wojtczyk-Miaskowska A., Schlichtholz B. et al. Increased expression of the gene encoding stearoyl-CoA desaturase 1 in human bladder cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2018; 447 (1): 217-224. doi: 10.1007/s11010-018-3306-z
58. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Lipid-Protein Interactions in Plasma Membranes of Fiber Cells Isolated from the Human Eye Lens. *Experimental Eye Research* 2014; (120): 138-151. doi:10.1016/j.exer.2014.01.018
59. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Amounts of phospholipids and cholesterol in lipid domains formed in intact lens membranes: methodology development and its application to studies of porcine lens membranes. *Experimental Eye Research* 2015; 140:179-186. doi: 10.1016/j.exer.2015.09.006
60. Sabah J., McConkey E., Welti R. et al. Role of albumin as a fatty acid carrier for biosynthesis of lens lipids. *Experimental Eye Research* 2005; 80 (1): 31-36.

61. Sampath H., Ntambi J.M. Role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Skin Integrity and Whole Body Energy Balance. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (5): 2482-2488. doi:10.1074/jbc.R113.516716
62. Seng J.A., Nealon J.R., Blanksby S.J. et al. Distribution of Glycerophospholipids in the Adult Human Lens. *Biomolecules* 2018; 8 (4): 156. doi: 10.3390/biom8040156
63. Shen J., Wu G., Tsai A. et al. Structure and Function of Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Biophysical Journal* 2018; 114 (3): 426.
64. Shi H.B., Luo J., Yao D.W. et al. Peroxisomeproliferator-activated receptor- γ stimulates the synthesis of monounsaturated fatty acids in dairy goat mammary epithelial cells via the control of stearyl-coenzyme A desaturase. *Journal of Dairy Science* 2013; 96(12):7844-53. doi: 10.3168/jds.2013-7105
65. Shine W.E., McCulley J.P. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 2000; 19 (1): 72-74. doi: 10.1097/00003226-200001000-00014
66. Subczynski W.K., Mainali L., Raguz M. et al. Organization of lipids in fiber-cell plasma membranes of the eye lens. *Experimental Eye Research* 2017; 156: 79-86. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.004
67. Ting T.C., Miyazaki M. Stearoyl-CoA Desaturase Genes in Lipid Metabolism. *Springer* 2013: P.73.
68. Ulven S.M., K.T. Dalen, Gustafsson J. et al. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):59-63. doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.009
69. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearyl CoA desaturase inhibitors. *Chemistry and Physics of Lipids* 2016; 197:3-12. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018
70. Wang H., Klein M.G., Levin I. Crystal structure of human stearyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nature Structural & Molecular Biology* 2015; 22: 581-585
71. Widomska J., Subczynski W. K., Mainali L. et al. Cholesterol Bilayer Domains in the Eye Lens Health: A Review. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2017; 75 (3): 387-398. doi: 10.1007/s12013-017-0812-7
72. William S., Kutty R.K. et al. Fenretinide induces ubiquitin-dependent proteasomal degradation of stearyl-CoA desaturase in human retinal pigment epithelial cells. *Journal Of Cellular Physiology* 2014; 229(8): 1028-1038. doi: 10.1002/jcp.24527
73. Xu H.F., Luo J., Zhang X.Y. et al. Activation of liver X receptor promotes fatty acid synthesis in goat mammary epithelial cells via modulation of SREBP1 expression. *Journal of Dairy Science* 2019; 102(4):3544-3555. doi: 10.3168/jds.2018-15538
74. Zelenka P.S. Lens lipids. *Current Eye Research* 1984; 3(11):1337-59. doi:10.3109/02713688409007421
75. Zhang S., Yang Y., Shi Y. Characterization of human SCD2, an oligomeric desaturase with improved stability and enzyme activity by cross-linking in intact cells. *Biochemical Journal* 2005; 388(Pt 1):135-42. doi: 10.1042/BJ20041554
76. Zorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2003; 131(3-4):137-42. doi:10.2298/sarh0304137z

$\Delta 9$ -desaturases in the regulation of exchange processes

Chuprov A. D.¹

Professor, Doctor of Medical Science, Director

Kim S. M.¹

Ophthalmologist, Head of the Ophthalmological Department

Kazakova T. V.²

junior researcher

Treushnikov V. M.³

General Director

1 – Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

2 – Federal Scientific Center for Biological Systems and Agricultural Technologies of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

3 – ООО «Research and Development enterprise “Reper-NN”», Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding Author: Kim Svetlana Mikhailovna, **e-mail:** nauka@mail.ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Lens opacity, which leads to cataract, is one of the most complicated issues in ophthalmology. Pathophysiology of cataract progression is far from being clearly established. Despite low lipid content in the lens of the eye, there is an assumption that they and their predecessors may be involved in the development of this disease. Given the many roles of monounsaturated fatty acids, it can be expected that variations in stearoyl-CoA desaturase activity will affect a number of key physiological processes.

Keywords: $\delta 9$ desaturases, stearoyl-CoA desaturase, cataract, lipid metabolism, eye lens

References

1. Data base SCD stearoyl-CoA desaturase [Homo sapiens (human)]. 2021 [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6319> (Retrieved: 08.02.2021).
2. Data base of Pubmed. [Electronic resource]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=desaturase> (Retrieved: 31.01.2021).
3. Koroleva I.A., Egorov A.E. Metabolizm khrustalika: osobennosti i puti korrektsii. [Lens metabolism: features and ways of correction]. *RMZh Klinicheskaya Oftal'mologiya [Russian Journal of Clinical Ophthalmology]* 2015; (4): 191-195. (In Russ.)
4. Titov V.N. Izofermenty stearyl-koenzim A-desaturazy i deystvie insulina v svete filogeneticheskoy teorii patologii. Oleinovaya zhirnaya kislota v realizatsii biologicheskikh funktsiy trofologii i lokomotsii. [Stearyl-coenzyme A-desaturase isozymes and insulin action in the light of the phylogenetic theory of pathology. Oleic fatty acid in the implementation of biological functions of trophology and locomotion]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2013; (11): 16-26. (In Russ.)
5. AlJohani A.M., Syed D.N., Ntambi J.M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; 28 (12): 831-842. doi:10.1016/j.tem.2017.10.003
6. Andley U.P. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26 (1): 78-98. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.10.003

7. Arbo I., Halle C., Malik D. et al. Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2011; 71(4):330-9. doi:10.3109/00365513.2011.566350
8. Ariel Igal R. Stearoyl CoA desaturase-1: New insights into a central regulator of cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861(12 Pt A):1865-1880. doi: 10.1016/j.bbali.2016.09.009
9. Bai Y., McCoy J.G., Levin E.J. et al. X-ray Structure of a Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Nature* 2015; 524(7564):252-6. doi: 10.1038/nature14549
10. Bond L.M., Miyazaki M., O'Neill L.M., Ding F., Ntambi J.M. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Sixth Edition) McLeod RS, editor. Elsevier: Boston; 2016: 185-208.
11. Borchman D., Yappert M.C. Lipids and the ocular lens. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(9): 2473-2488. doi: 10.1194/jlr.R004119
12. Dobrzyn A., Ntambi J. Stearoyl-CoA desaturase: A therapeutic target of insulin resistance and diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008; 2 (2): 125-128.
13. Dobrzyn A., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obesity Reviews* 2005; 6 (2): 169-174.
14. Dobrzyn A., Ntambi J.M. The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Body Weight Regulation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2004; 14 (2): 77-81. doi: 10.1016/j.tcm.2003.12.005
15. Dobrzyn A., Ntambia J.M. The role of stearyl-CoA desaturase in the control of metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):35-41. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.011
16. Dobrzyn P., Bednarski T., Dobrzyn A. Metabolic reprogramming of the heart through stearyl-CoA desaturase. *Progress in Lipid Research* 2015; 57:1-12. doi: 10.1016/j.plipres.2014.11.003. Epub 2014 Dec 5.
17. Donma O., Yorulmaz E., Pekel H. et al. Blood and lens lipid peroxidation and antioxidant status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Current Eye Research* 2002; 25 (1): 9-16. doi: 10.1076/ceyr.25.1.9.9960
18. Ducheix S., Peres C., Härdfeldt J. et al. Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate. *Gastroenterology* 2018; 155(5):1524-1538.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.032
19. Dumas S., Ntambi J.M. Co-conspirators in a new mechanism for the degradation of $\Delta 9$ -desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(49):19987-19988. doi: 10.1074/jbc.H117.801936
20. Engler M.M., Bellenger-Germain S.H., Engler M.B. et al. Dietary docosahexaenoic acid affects stearic acid desaturation in spontaneously hypertensive rats. *Lipids* 2000; (35): 1011-1015. doi:10.1007/s11745-000-0612-0
21. Flowers M.T., Ntambi J.M. Role of stearyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19 (3): 248-256. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d
22. Flowers M.T., Ntambia J.M. Stearoyl-CoA Desaturase and its Relation to High-Carbohydrate Diets and Obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2009; 1791 (2): 85-91.
23. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Advances in Nutrition* 2017; 8 (1): 173S-181S. doi: 10.3945/an.115.011130.
24. Fujita Y., Okada T., Abe Y. et al. Effect of cod liver oil supplementation on the stearyl-CoA desaturase index in obese children: A pilot study. *Obesity Research & Clinical Practice* 2015; 9 (1): 31-34. doi: 10.1016/j.orcp.2014.01.004
25. Heinemann F.S., Ozols J. Stearoyl-CoA desaturase, a short-lived protein of endoplasmic reticulum with multiple control mechanisms. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68 (2): 123-33. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00262-4
26. Hejtmancik J.F., Riazuddin S.A., McGreal R. et al. Lens Biology and Biochemistry. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 169-201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007
27. Hejtmancik J.F., Shiels A. Overview of the Lens. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 119-127. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.006

28. Hodson L., Fielding B.A. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Progress in Lipid Research* 2013; 52 (1): 15-42. doi: 10.1016/j.plipres.2012.08.002
29. Iida T., Ubukata M., Mitani I. et al. Discovery of potent liver-selective stearyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 158: 832-852. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.003
30. Inaba T., Tanaka Y., Tamaki S. et al. Compensatory increases in tear volume and mucin levels associated with meibomian gland dysfunction caused by stearyl-CoA desaturase-1 deficiency. *Scientific Reports* 2018; 3358.
31. Iwig M., Glaesser D., Fass U. et al. Fatty acid cytotoxicity to human lens epithelial cells. *Experimental Eye Research* 2004; 79 (5): 689-704. doi: 10.1016/j.exer.2004.07.009
32. Kajikawa S., Harada T., Kawashima A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(4):229-38. doi:10.1016/j.plefa.2009.02.004
33. Kakuma T., Lee Y., Unger R.H. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearyl CoA desaturase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 297 (5): 1259-1263. doi:10.1016/S0006-291X(02)02375-6
34. Kamal S., Saleem A., Rehman S. et al. Protein engineering: Regulatory perspectives of stearyl CoA desaturase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 114:692-699. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.171
35. Koeberle A., Löser K., Thürmer M. Stearyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861 (11): 1719-1726. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.009
36. Li H., Estrada R., Yappert M.C. et al. Oxidation-induced changes in human lens epithelial cells: 1. Phospholipids. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; 41 (9): 1425-1432. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.022
37. Li J., Ke D., Yao L. et al. Response of genes involved in lipid metabolism in rat epididymal white adipose tissue to different fasting conditions after long-term fructose consumption. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 484 (2): 336-341. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.119
38. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M. et al. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearyl-CoA desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(9):5637-44. doi: 10.1074/jbc.M807616200
39. Lin J., Y. Choi, D. L. Hartzell et al. CNS melanocortin and leptin effects on stearyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 311 (2): 324-328. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.004
40. Linn F., Hallström B.M., Oksvold P. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics* 2014; 13 (2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600
41. Liu L., Wang S., Yao L. et al. Long-term fructose consumption prolongs hepatic stearyl-CoA desaturase 1 activity independent of upstream regulation in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 479(4):643-648. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.160.
42. Liu X., Burhans M.S., Flowers M.T. et al. Hepatic oleate regulates liver stress response partially through PGC-1 α during high-carbohydrate feeding. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (1): 103-112. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.001
43. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Changes in the properties and organization of human lens lipid membranes occurring with age. *Current Eye Research* 2017; 42 (5): 721-731. doi:10.1080/02713683.2016.1231325
44. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Properties of membranes derived from the total lipids extracted from clear and cataractous lenses of 61-70-year-old human donors. *European Biophysics Journal* 2015; 44 (0): 91-102. doi: 10.1007/s00249-014-1004-7
45. Mauvoisin D., Mounier C. Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression. *Biochimie* 2011; 93 (1): 78-86. doi: 10.1016/j.biochi.2010.08.001

46. Mauvoisin D., Prévost M., Ducheix S. et al. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 319 (1-2): 116-128. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.027
47. Miyazaki M., Dobrzyn A., Man W.C. et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (24): 25164-25171. doi: 10.1074/jbc.M402781200.
48. Miyazaki M., Flowers M.T., Sampath H. et al. Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metabolism* 2007; 6(6):484-96. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.014.
49. Miyazaki M., Ntambia J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68(2):113-21. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00261-2.
50. Nagao K., Murakami A., Umeda M. Structure and Function of Δ 9-Fatty Acid Desaturase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2019; 67 (4): 327-332. doi: 10.1248/cpb.c18-01001
51. Ntambi J.M. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research* 1999; 40 (9): 1549-1518.
52. Ntambi J.M., Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research* 2004; 43(2):91-104. doi: 10.1016/s0163-7827(03)00039-0
53. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
54. Paton C.M., Ntambi J.M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2009; 297(1): E28-37. doi:10.1152/ajpendo.90897.2008
55. Pescosolido N., Barbato A., Giannotti R. et al. Age-related changes in the kinetics of human lenses: prevention of the cataract. *International Ophthalmology* 2016; 9 (10): 1506-1517. doi:10.18240/ijo.2016.10.23
56. Pouchieu C., Chajes V., Laporte F. et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk – modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (2): e90442. doi:10.1371/journal.pone.0090442
57. Presler M., Wojtczyk-Miaskowska A., Schlichtholz B. et al. Increased expression of the gene encoding stearoyl-CoA desaturase 1 in human bladder cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2018; 447 (1): 217-224. doi: 10.1007/s11010-018-3306-z
58. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Lipid-Protein Interactions in Plasma Membranes of Fiber Cells Isolated from the Human Eye Lens. *Experimental Eye Research* 2014; (120): 138-151. doi:10.1016/j.exer.2014.01.018
59. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Amounts of phospholipids and cholesterol in lipid domains formed in intact lens membranes: methodology development and its application to studies of porcine lens membranes. *Experimental Eye Research* 2015; 140:179-186. doi: 10.1016/j.exer.2015.09.006
60. Sabah J., McConkey E., Welti R. et al. Role of albumin as a fatty acid carrier for biosynthesis of lens lipids. *Experimental Eye Research* 2005; 80 (1): 31-36.
61. Sampath H., Ntambi J.M. Role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Skin Integrity and Whole Body Energy Balance. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (5): 2482-2488. doi:10.1074/jbc.R113.516716
62. Seng J.A., Nealon J.R., Blanksby S.J. et al. Distribution of Glycerophospholipids in the Adult Human Lens. *Biomolecules* 2018; 8 (4): 156. doi: 10.3390/biom8040156
63. Shen J., Wu G., Tsai A. et al. Structure and Function of Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Biophysical Journal* 2018; 114 (3): 426.
64. Shi H.B., Luo J., Yao D.W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ stimulates the synthesis of monounsaturated fatty acids in dairy goat mammary epithelial cells via the control of stearoyl-coenzyme A desaturase. *Journal of Dairy Science* 2013; 96(12):7844-53. doi: 10.3168/jds.2013-7105
65. Shine W.E., McCulley J.P. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 2000; 19 (1): 72-74. doi: 10.1097/00003226-200001000-00014

66. Subczynski W.K., Mainali L., Raguz M. et al. Organization of lipids in fiber-cell plasma membranes of the eye lens. *Experimental Eye Research* 2017; 156: 79-86. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.004
67. Ting T.C., Miyazaki M. Stearoyl-CoA Desaturase Genes in Lipid Metabolism. Springer 2013: P.73.
68. Ulven S.M., K.T. Dalen, Gustafsson J. et al. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):59-63. doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.009
69. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearoyl CoA desaturase inhibitors. *Chemistry and Physics of Lipids* 2016; 197:3-12. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018
70. Wang H., Klein M.G., Levin I. Crystal structure of human stearoyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nature Structural & Molecular Biology* 2015; 22: 581-585.
71. Widomska J., Subczynski W. K., Mainali L. et al. Cholesterol Bilayer Domains in the Eye Lens Health: A Review. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2017; 75 (3): 387-398. doi: 10.1007/s12013-017-0812-7
72. William S., Kutty R.K. et al. Fenretinide induces ubiquitin-dependent proteasomal degradation of stearoyl-CoA desaturase in human retinal pigment epithelial cells. *Journal of Cellular Physiology* 2014; 229(8): 1028-1038. doi: 10.1002/jcp.24527
73. Xu H.F., Luo J., Zhang X.Y. et al. Activation of liver X receptor promotes fatty acid synthesis in goat mammary epithelial cells via modulation of SREBP1 expression. *Journal of Dairy Science* 2019; 102(4): 3544-3555. doi: 10.3168/jds.2018-15538
74. Zelenka P.S. Lens lipids. *Current Eye Research* 1984; 3(11):1337-59. doi:10.3109/02713688409007421
75. Zhang S., Yang Y., Shi Y. Characterization of human SCD2, an oligomeric desaturase with improved stability and enzyme activity by cross-linking in intact cells. *Biochemical Journal* 2005; 388(Pt 1):135-42. doi: 10.1042/BJ20041554.
76. Zorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2003; 131(3-4):137-42. doi:10.2298/sarh0304137z.

Текущая деятельность и перспективы развития интернет-ресурса медицинской организации на примере сайта ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»

Колгашкин А. Ю.¹

С.Н.С.

ORCID 0000-0002-5592-4521

Федоров М. В.¹

М.Н.С.

Тетенова Е. Ю.¹

К.М.Н., в.н.с.;

ORCID 0000-0002-9390-621X

Надеждин А. В.^{1,2}

к.м.н., в.н.с.¹; доцент²

ORCID 0000-0003-3368-3170

Кошкина Е. А.¹

д.м.н., профессор

ORCID 0000-0001-7694-8533

Кучеров Ю. Н.¹

к.т.н., н.с.

Надеждин С. А.¹

лаборант-исследователь

Кошкин Е. А.^{1,3}

лаборант-исследователь¹; студент³

Крицкий А. В.¹

начальник отдела информационных технологий

Доброскокин Л. Г.¹

ведущий программист

Бедина И. А.¹

К.М.Н., в.н.с.

ORCID 0000-0002-9040-2913

Бузык О. Ж.^{1,2}

д.м.н., г.н.с.¹; доцент²

ORCID: 0000-0001-9470-6781

Копоров С. Г.¹

к.м.н., Директор

Брюн Е. А.^{1,2}

д.м.н., профессор, Президент¹; заведующий кафедрой наркологии²

ORCID: 0000-0002-8366-9732

1 – ГБУЗ МНПЦ наркологии ДЗМ

2 – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

3 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Автор для корреспонденции: Колгашкин Алексей Юрьевич; **e-mail:** krambol15@mail.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Анализируется текущее состояние и пользовательская аудитория интернет-сайта крупнейшего наркологического учреждения Российской Федерации. Описываются возможности фиксации и анализа активности посетителей проекта с помощью имеющихся сетевых инструментов. Делаются выводы о необходимости скорейшего внедрения в практику инструментов бесконтактного общения сотрудников медицинских организаций и пациентов, а также интеграции интернет-сайта в структуру информационных потоков организации. Ставится вопрос о необходимости исследовать соответствие социодемографических характеристик аудитории интернет-сайта и потребителей услуг клиники.

Ключевые слова: цифровые технологии, медицинская информация, аудитория сайта, информационные потоки, телемедицина

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-18-33

Для цитирования: Колгашкин А. Ю., Федоров М. В., Тетенкова Е. Ю., Надеждин А. В., Кошкина Е. А., Кучеров Ю. Н., Надеждин С. А., Кошкин Е. А., Крицкий А. В., Доброскокин Л. Г., Бедина И. А., Бузик О. Ж., Копоров С. Г., Брюн Е. А. Текущая деятельность и перспективы развития интернет-ресурса медицинской организации на примере сайта ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». *Медицина* 2021; 9(2): 18-33.

Цифровые технологии стали неотъемлемой частью жизни современного общества. По данным ежегодного аналитического отчета Digital 2021 из 145,9 миллионов жителей Российской Федерации Интернетом пользовалось 124 миллиона человек. За период с 2020 по 2021 год их число выросло на 6 миллионов (5,1%). Уровень проникновения Интернета в январе 2021 года составил 85,0%. При этом число подключенных к сети мобильных устройств достигло величины в 228,6 миллионов единиц, что соответствует 156,7% от общего числа жителей. Среднее время, проводимое в интернете пользователями в возрасте от 16 до 64 лет, составляет в нашей стране 7 часов 52 минуты, при этом 2 часа 28 минут тратится в социальных сетях [1].

В статье, опубликованной Fiksdal et al. (2014) еще до наступления пандемии COVID-19, приводились данные проведенного в США опроса Pew Internet Project, согласно которым 72% респондентов в течение истекшего года искали ту или иную информацию медицинского характера. В частности, пользователей интересовали конкретные заболевания или жалобы и методы лечения. Также проводился выбор конкретных специалистов [2]. По данным, приводимым Quinn et al. (2017), поиск медицинской информации является третьим по популярности видом сетевой активности [3]. Исследователями отмечается, что женщины в большей степени, чем мужчины, склонны к поиску информации о здоровье [4]. При этом приблизительно половина поисковых запросов делается в интересах родственника или знакомого [5].

По мнению ряда исследователей, Интернет, предоставляя простой доступ к медицинским услугам и актуальную информацию для пациентов превратился в важный элемент системы здравоохранения [6]. Позитивный эффект от онлайн-интервенций отмечается в

таких областях, как поддержание надлежащего уровня физической активности, правильное питание, борьба с потреблением табака и алкоголя [7].

В целом доступность медицинской информации зависит как от навыков пользователя, так и от организации сетевой платформы, на которой эта информация размещается [8]. При этом необходимо отметить, что одной из основных особенностей сети Интернет является то, что информация, в том числе и относящаяся к вопросам здравоохранения, может размещаться практически любым субъектом. Это ставит перед потенциальным пользователем информации задачу не только поиска, но и оценки большого объема неverified сведений [9].

Наиболее разумным пользовательским поведением в такой ситуации становится использование внушающих доверие источников, при этом, как показывают исследования, это в особенности справедливо для поиска медицинской информации [2]. В этой связи особую важность приобретают интернет-сайты государственных учреждений, как правило предлагающие своим посетителям в достаточной степени проверенные и научно обоснованные данные [10, 11].

Разработка и поддержание комплексного сайта медицинской организации, содержащего информацию для различных категорий пользователей (профессионалы здравоохранения, пациенты, их родные и близкие, представители СМИ, заинтересованная публика), который в то же время прост в навигации и использовании является достаточно сложной задачей [12].

Ситуация дополнительно осложняется тем, что виды информации, размещаемой на сайте медицинской организации, а также формат ее представления достаточно жестко регламентируются приказами федеральных и местных органов управления здравоохранением (Приказ Минздрава России № 0240 от 14.05.2015, Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 688 от 17.08.2015), а также внутренними приказами медицинского учреждения. При несомненных положительных моментах – например, запрете на рекламные объявления, это подчас приводит к необходимости размещения не полностью релевантной для конкретного медицинского учреждения информации. Следует отметить, что, по данным зарубежных исследователей, пользователи медицинского интернет-контента избегают сайтов, содержащих рекламные объявления или очевидно предназначенных для извлечения прибыли [2].

На момент написания настоящей статьи на официальном сайте МНПЦ наркологии ДЗМ накоплено 8,2 Гб текстовой и мультимедийной информации, размещенной на 4750 страницах, что по общему объему несколько превосходит четыре экземпляра широко известного справочника лекарственных средств Видаль (1120 стр.). Весь информационный массив проекта формируется из четырех типовых элементов: «публикация», «персоналия», «организационная структура» и «геолокация».

Элемент «публикация» является основным и позволяет размещать любые текстовые и мультимедийные материалы информационного, справочного и рекламно-аннотационного характера, ссылаясь, при необходимости, на объекты, размещенные в мультимедийном хранилище. Публикация может являться группирующим элементом, то есть быть структурно связанной с другими публикациями по какому-либо признаку.

Элементы «персоналия» содержат информацию о сотрудниках организации, позволяя централизованно вносить изменения и дополнения в их персональные данные и организационные статусы, формировать пулы персональных публикаций и фотоматериалов, а также автоматизировать процедуру построения персональных списков для организационных структур.

Элементы «организационная структура» описывают структурные подразделения, позволяя осуществлять централизованное управление представлением структуры организации на страницах интернет-ресурса и устанавливать связи между подразделениями и сотрудниками.

Элементы «геолокация» содержат информацию об адресах, имеющих отношение к организации, позволяя поддерживать целостность и актуальность данных о местоположении и схемах проезда.

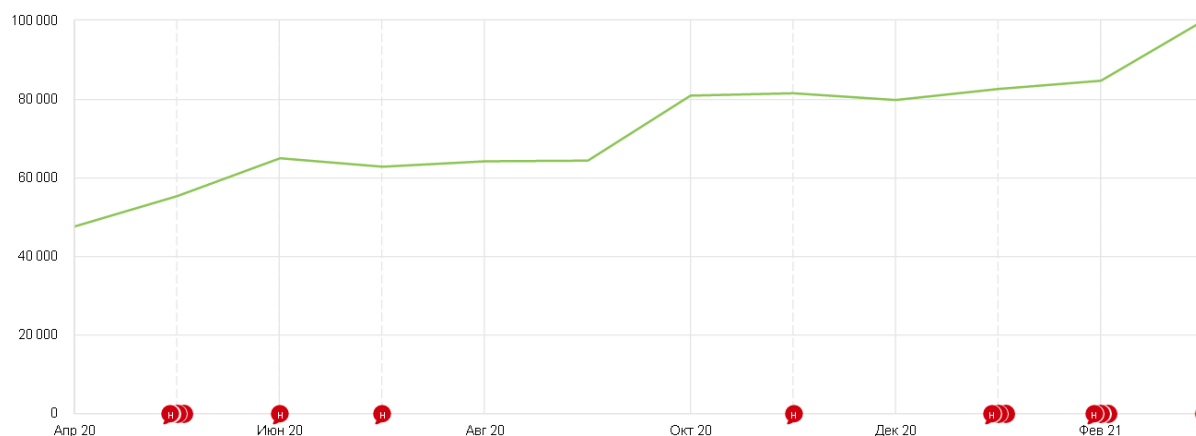
Таким образом, информационная система проекта позволяет обеспечить высокую степень связанности данных и реализовать все востребованные формы навигации для посетителей сайта.

Сложно непосредственно оценить воздействие контента, опубликованного в газете, переданного по радио или телевидению, а доступные косвенные методы могут быть достаточно дорогостоящими и не обеспечивать своевременное получение результата. С другой стороны, использование, воздействие и успех информации, размещенной на интернет-ресурсе может быть измерено значительно более просто – путем фиксации и анализа всех действий пользователей в режиме, близком к реальному времени [12]. Одним из инструментов, позволяющих провести подобные замеры, является сервис «Яндекс-Метрика», собирающий обезличенную информацию о визитах на сайт, учитывая посетителей по анонимным идентификаторам браузеров и представляя данные в наглядных отчетах. В основу настоящей статьи были положены сведения именно из этого источника.

В своем обзоре авторы решили остановиться на анализе показателей сайта за 12 месяцев – с апреля 2020 по март 2021 года. Этот период совпадает по времени со сроком проведения мероприятий по самоизоляции граждан, вызванной пандемией COVID-19, что, в частности, привело к резкому росту использования интернет-ресурсов и услуг. В частности, ежемесячная посещаемость сайта МНПЦ наркологии ДЗМ за этот период

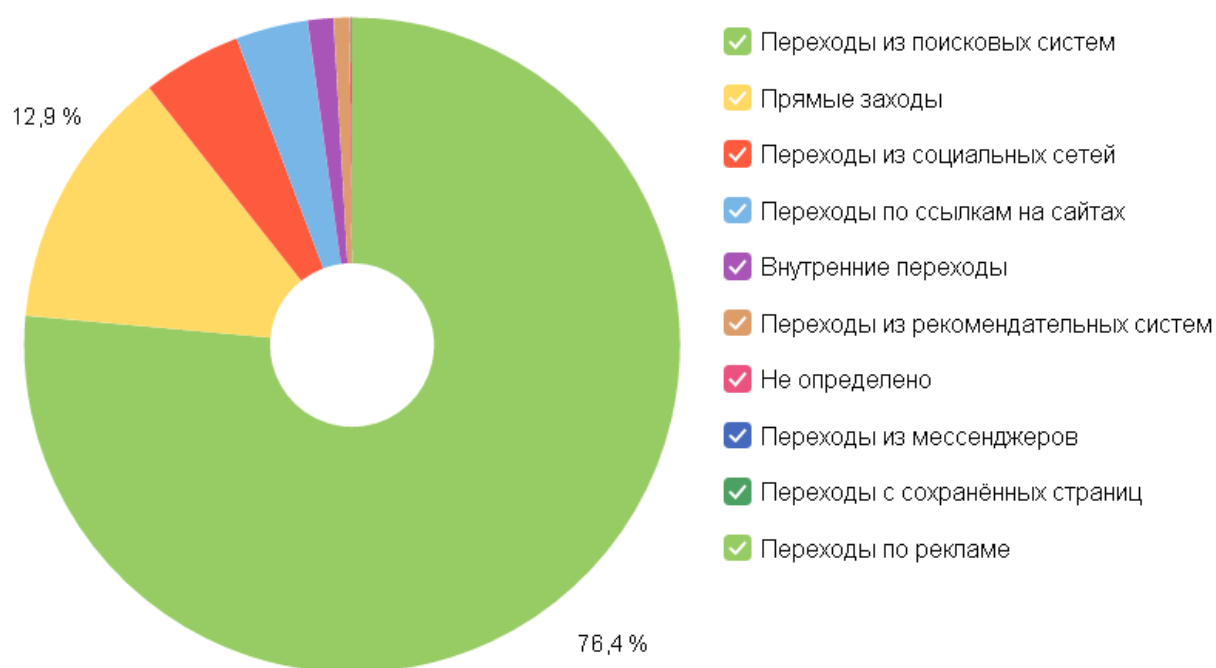
выросла в 2 раза – с 47 500 посетителей в апреле 2020 года до 100000 в марте 2021 года (рис. 1).

Рис. 1. Динамика посещений сайта: апрель 2020 – март 2021



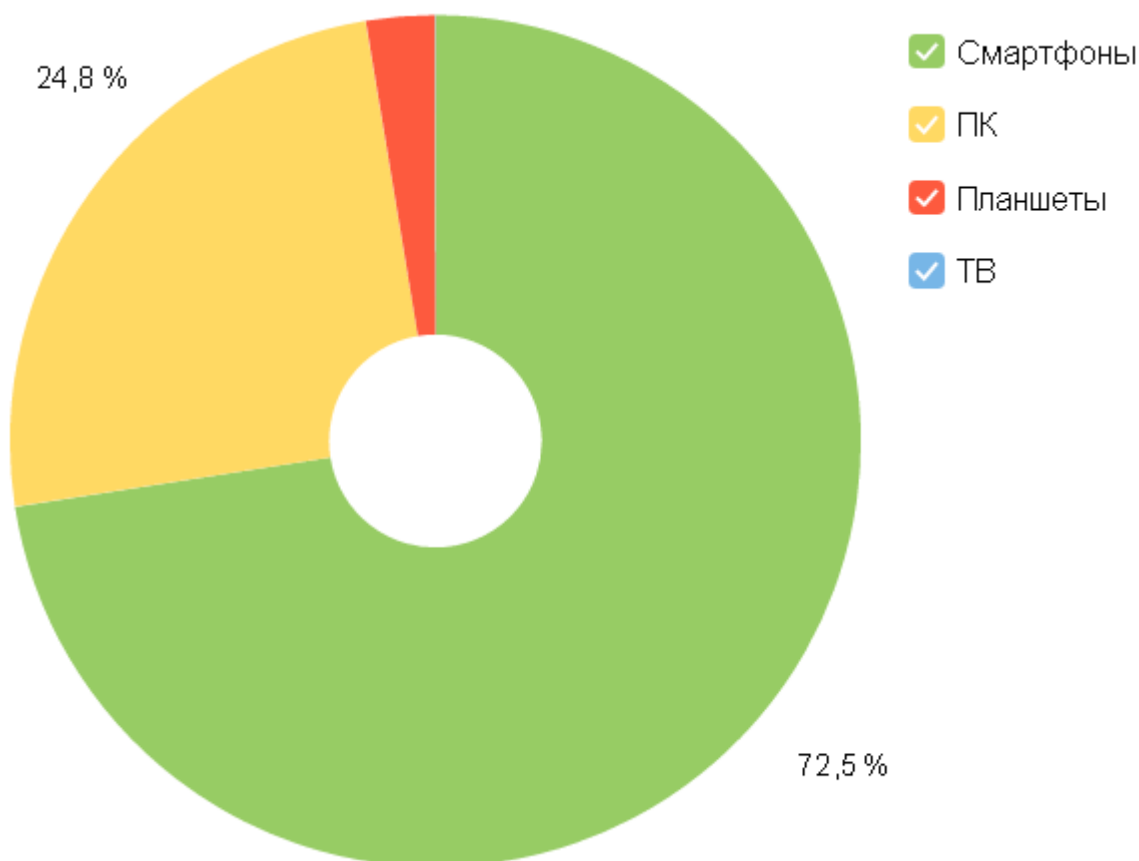
Подавляющее большинство посетителей (76%) попадало на сайт, используя предложения поисковых систем; 12,9% входило, непосредственно набрав имя ресурса; 5,97% перешло из социальных сетей, а 3,46% по ссылкам на внешних сайтах (рис. 2).

Рис. 2. Источники трафика: апрель 2020 – март 2021



Заходы на сайт производятся в основном со смартфонов (72,5%) или стационарных компьютеров (24,8%), незначительная доля посетителей пользуется планшетами (2,62%), а пренебрежимо малая - телевизорами (рис. 3).

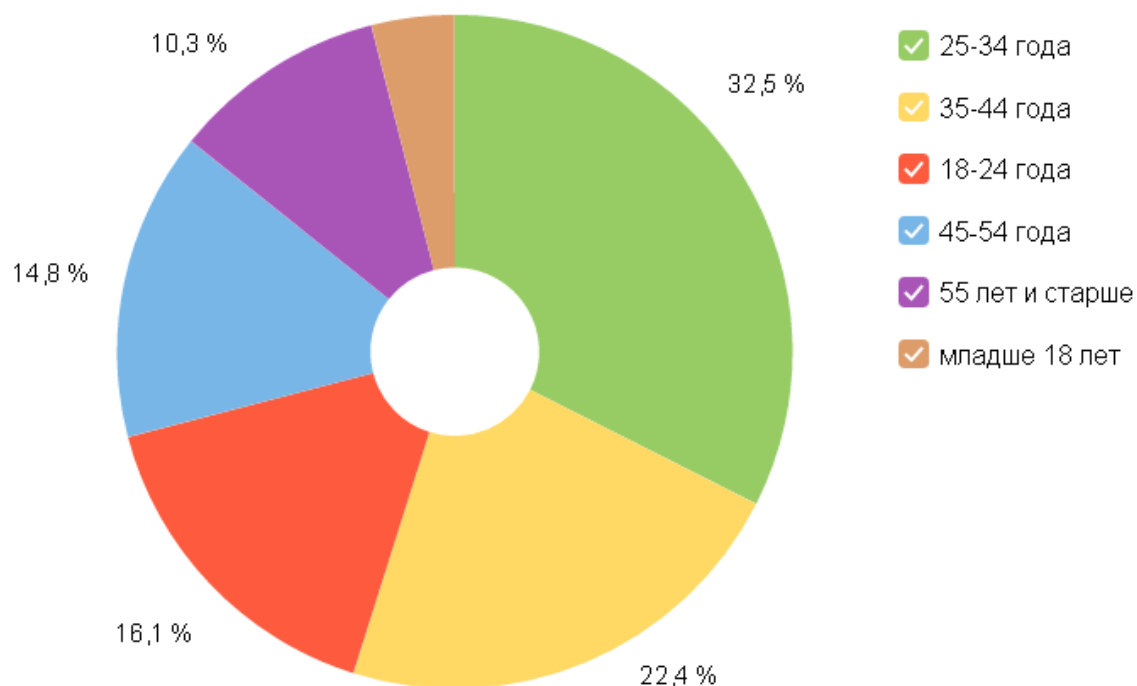
Рис. 3. Тип устройства, используемого для захода на сайт: апрель 2020 – март 2021



Это заставляет предположить, что основную массу посетителей ресурса составляют молодые люди, более склонные к использованию мобильных устройств. Свою роль может играть и ситуация, в которой пользователи обращаются к сайту. Если учитывать наиболее популярные запросы, речь идет об уточнении адресов и режимов работы диспансеров «на ходу», например, при оперативном решении задачи получения справки. Данные показатели до некоторой степени диссонируют с данными ежегодного аналитического отчета Digital 2021, согласно которому в целом в российском сегменте компьютерной сети Интернет на стационарные компьютеры приходится 72,9% сетевого трафика, а на мобильные устройства – 26% [1]. Однако следует принимать во внимание, что задачи, требующие больших объемов трафика, на смартфонах не решаются, поэтому прямое соотнесение этих данных может привести к определенным искажениям реальной картины пользовательской активности. При этом среди смартфонов посетителей сайта МНПЦ лидирует продукция фирмы Apple (207 881 посетитель), за ней следуют Xiaomi (136 879), Samsung (129 112) и Huawei (95 484).

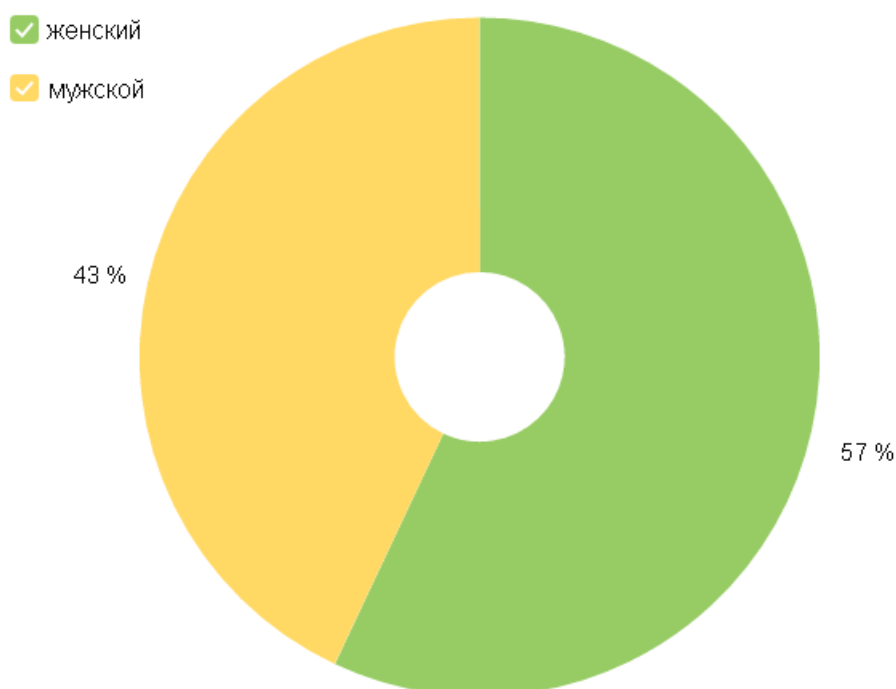
Высказанное выше предположение о характере аудитории подтверждается статистическими данными – 71% посетителей находится в возрасте 18-44 года: (16,1% 18-24 года; 32,5% 25-34 года; 22,4% 35-44 года; 14,8% 45-54 года и 10,3% 55 лет и старше) (рис. 4)

Рис. 4. Распределение посетителей сайта по возрастам: апрель 2020 – март 2021



Как было отмечено выше, женщины в большей степени, чем мужчины интересуются вопросами здоровья. Это подтверждается и графиком посещаемости интернет-представительства Центра: в течение всего года сохранялось преобладание женщин над мужчинами (рис. 5)

Рис. 5. Гендерное распределение посетителей сайта.



Следует отметить, что женщина чаще оказывается в положении активной стороны при решении наркологических проблем в семье, в том числе уточняя данные, которые потребуются для госпитализации родственника мужского пола, его лечения и реабилитации. Таким образом, можно предположить, что приведенный выше график до некоторой степени отражает и схему распределения социальных ролей среди посетителей ресурса.

Наиболее популярными браузерами среди пользователей сайта в рассматриваемый период были Chrome Mobile (413 552 визита), Mobile Safari (216 358 визитов), Google Chrome (160 902 визита), Яндекс.Браузер (71 777 визитов) и мобильное приложение Яндекс (30 727 визитов). Подобное распределение объясняется уже отмеченной нами популярностью ресурса среди пользователей мобильных устройств.

Чаще всего посетителями использовались операционные системы Google Android (438 947 случаев), iOS (212 510), Windows (183 557), Mac OS (13 040) и GNU/Linux (3 573).

Среди поисковых систем первое место ожидаемо занял Google (496 883 случая) более чем в два раза опередив поисковик Яндекс (140 418). Прочие поисковые системы показали результаты на два или три порядка ниже: Mail.ru (1171), DuckDuckGo (287), Rambler (135). В одном единственном случае 2 страницы в течение полутора минут просматривались после перехода из закрытой в настоящее время поисковой системы Спутник.

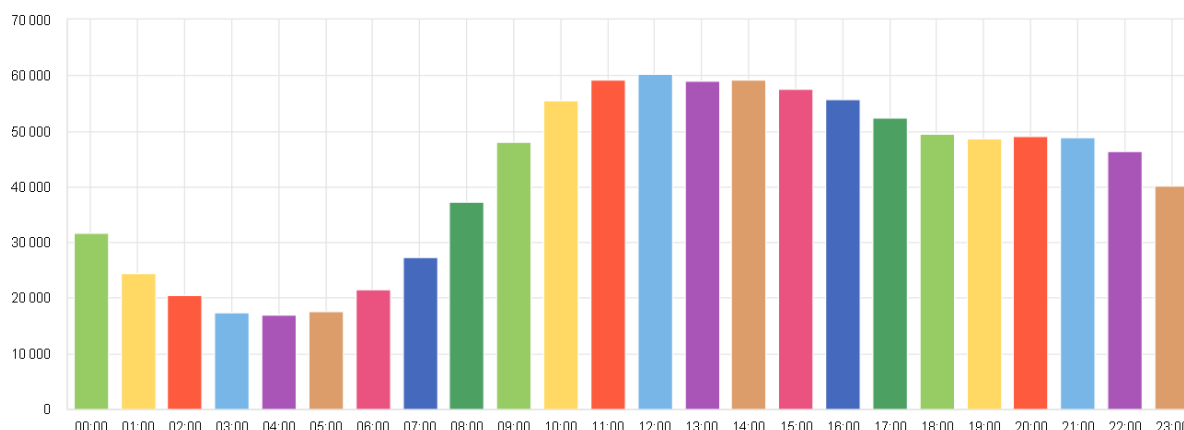
Средняя глубина просмотра составила 2,12 страницы, а среднее время, проведенное на сайте 1:30 мин., что может свидетельствовать о том, что пользователи обращались на ресурс за конкретной информацией, а получив ее покидали сайт. Следует отметить, что, согласно общепринятым критериям оптимального функционирования интернет-ресурсов, пользователь должен находить интересующие его сведения, посетив не более двух страниц сайта.

Глобальный характер компьютерной сети Интернет позволяет пользоваться ее ресурсами любому человеку вне зависимости от его местоположения. Несмотря на то, что Центр предназначен в первую очередь для медицинского обеспечения жителей Москвы, за год на его интернет-ресурсе были зафиксированы посетители из 58 субъектов Российской Федерации. Наибольшее число заходов пришлось на Москву и Московскую область (442 000), за ней следуют Санкт-Петербург и Ленинградская область (44 000), Краснодарский край (17 000), Свердловская область (13 000) и Республика Татарстан (10 000). Среди стран ближнего и дальнего зарубежья сайт пользуется популярностью среди жителей Беларуси (17 000 посетителей), Казахстана (15 000 посетителей), Украины (7 000 посетителей), Израиля (7 000 посетителей) и Германии (3 000 посетителей).

Среди поисковых запросов наиболее популярными были сочетания «мнпц наркологии»¹ (2273), «наркологический диспансер» (1602), «мнпц наркологии дзм москва официальный сайт контакты» (1507), «наркологический диспансер по адресу прописки москва» (1392). При анализе поисковых запросов следует обратить внимание еще на один измеряемый для сайта показатель – «отказы». Отказом считается визит, во время которого пользователь просмотрел всего одну страницу сайта не выполнил на ней ни одного действия (переход по внешней ссылке, загрузка файла) и пробыл на сайте менее 15 секунд. Средний уровень отказов для сайта МНПЦ в рассматриваемый период составил 16,1%. Если выделить наиболее популярные запросы, содержащие в своем составе слово «центр», можно увидеть следующую статистику отказов: «наркологический центр» (41,9% отказов), «наркологический реабилитационный центр» (30,3% отказов), «центр наркологии москва» (23,9% отказов), «наркологический центр москва» (36,6% отказов). Это может свидетельствовать о том, что интернет-пользователи испытывают определенное нежелание обращаться за услугами в учреждения государственной системы здравоохранения или же недостаточно информированы о спектре услуг, предоставляемых этими учреждениями.

Распределение визитов по времени суток демонстрирует высокий уровень посещаемости в интервале 9:00-21:00 МСК с приблизительно двукратным снижением в ночные часы (рис. 6). Учитывая круглосуточную доступность ресурса, можно предположить, что значительная часть ночных посещений производится пользователями из дальнего зарубежья.

Рис. 6. Распределение визитов на сайт по времени суток



Данные о том, с каких интернет-ресурсов посетители переходили на сайт МНПЦ показывают, что чаще всего это происходило из сервисов Яндекса (7810 зафиксированных посетителей), следующими по популярности являются сервисы <https://youtube.com/> (6286 посетителей) и <https://link.2gis.ru/> (3401 посетитель), далее следуют портал правительства Москвы <https://mos.ru/> (651 посетитель), сайты Российской наркологической лиги <http://r->

¹ Здесь и далее сохранена оригинальная орфография запросов

n-l.ru/ (475 посетителей) и Департамента здравоохранения города Москвы <https://mosgorzdrav.ru/> (593 посетителя). Среди социальных сетей наибольшее количество посетителей (11 166) для сайта Центра дала платформа ВКонтакте, за ней следуют Facebook (10 173), Одноклассники (9 626), [instagram.com](https://www.instagram.com/) (9 542) и Twitter (7 441).

Часть переходов на сайт обеспечили рекомендательные системы – программы, которые пытаются предсказать какие объекты будут интересны пользователю, имея определенную информацию о его профиле. Были зафиксированы посещения, организованные сервисами «Яндекс Дзен» (7 739), Google Discover (941), и «Мир тесен» (3).

Наиболее посещаемыми страницами сайта в рассматриваемый период стали главная (278 000 заходов), страница «Контакты» (74 000 заходов), «Ответы на вопросы» (48 000 заходов), «Информация для пациентов» (43 000 заходов), «Сотрудники» (43 000 заходов), а также страница 7 наркологического диспансера (38 000 заходов). Также большой интерес вызывали научно-популярные публикации о психоактивных веществах, подготовленные по материалам зарубежных СМИ.

Анализ карты кликов на главной странице ресурса наглядно продемонстрировал востребованность основных тематических блоков сайта: «Справка», «Реабилитация», «Лечение», «Образование», «Профилактика», «Наука» (расположены в порядке убывания популярности), информационного блока об учреждении, версии для слабовидящих. Пользователей интересует контактная информация об учреждении, предоставляемые платные услуги, данные о медицинских работниках и вакансиях. Популярен сервис ответов на вопросы. В то же время обращает на себя внимание сравнительно низкое число кликов в рубрике «Независимая оценка качества медицинских услуг». Практически игнорируются пользователями баннеры с призывами переболевшим COVID-19 стать донорами плазмы или скачать приложение ЕМИАС. Также не вызывают интереса «Навигатор системы московского здравоохранения», «Диктант по общественному здоровью», «Дни здоровья столицы» и «Путь медицинского волонтера». Можно предположить, что указанные сервисы нуждаются в более таргетированном размещении и не актуальны для ядра аудитории сайта МНПЦ.

Дискуссия

В 2020 году в специализированных медицинских изданиях появилось большое количество публикаций, посвященных проблемам психического здоровья, с которыми пришлось столкнуться в разных странах мира в условиях пандемии COVID-19. Значительная часть населения стала испытывать значительный психосоциальный стресс, вызванный длительным нахождением дома в условиях самоизоляции, депрессией и паническими настроениями, спровоцированными неясной природой нового заболевания,

опасениями заразиться и чувством собственной уязвимости [13], что может повлечь за собой рост потребления психоактивных веществ. В то же время практикуемые в настоящее время подходы к лечению болезней зависимости подразумевают не только медикаментозное лечение, но и активную социализацию, применение методов когнитивно-поведенческой терапии [14].

Принципиальным вопросом в новых условиях стала минимизация близких контактов пациентов и сотрудников медицинских и реабилитационных структур, что заставило пересмотреть порядок проведения многих процедур, ранее считавшийся само собой разумеющимся, перенеся их в бесконтактный (телефонная консультация) или онлайн-режим [15]. Это ставит вопрос об интеграции в существующие сервисы систем телемедицины, предоставляя возможность пациентам получать консультации в смешанном (онлайн/офлайн) режиме [16]. В то же время сохраняет актуальность вопрос о недоступности подобных систем для ряда целевых групп [17].

Следует полагать, что указанные тенденции будут способствовать дальнейшему расширению присутствия медицинских организаций в компьютерной сети Интернет. Это, несомненно, потребует решения проблем, уже стоящих перед администраторами сетевых ресурсов, а также поставит перед ними новые задачи. На сегодняшний день можно говорить о трех основных аспектах, касающихся развития сайта МНПЦ наркологии, которые, по мнению авторов, могут быть актуальны и для других интернет-ресурсов аналогичного профиля:

- Несмотря на наличие утвержденного регламента работы официального сайта Центра, необходимо более жесткое формирование структуры входящих информационных потоков;
- Актуализация публикуемых данных должна производиться ответственными лицами регулярно;
- Необходимо внедрять процессы, позволяющие пользователям наиболее эргономичным и автоматизированным путем извлекать требуемые им данные, например в форме электронного помощника по процедуре получения различных справок.

Причиной подобного положения является недостаточная определенность задач, решаемых интернет-ресурсом. Одной из его причин является тот факт, что интернет-ресурс бюджетной медицинской организации не играет ведущей роли в ее деятельности. Имея формальные признаки реализации представительской, информационной, справочной, рекламно-агитационной, экспертно-консультативной, контрольно-отчетной и организационной функций, в реальности интернет ресурс значимо реализует только контрольно-отчетный, представительский, а также номинально-справочный компоненты.

Исходя из вышесказанного, следует признать ошибочной идею придания интернет-ресурсу статуса интегрирующего инструмента и вовлечения широкого круга сотрудников в работу над всеми компонентами проекта. Напротив, одной из приоритетных задач администрации ресурса и IT-поддержки должна стать минимизация трудовых и временных затрат персонала учреждения на работу с сайтом. Примером такого подхода стала внедряемая на ресурсе система прямого оперативного внесения изменений в профили сотрудников, позволяющая назначенным лицам с минимальными затратами времени отражать происходящие в соответствующих подразделениях организационно-штатные новации.

Авторами также рассматривалась возможность внедрения автоматизированной системы внутриорганизационного взаимодействия (GitLab или аналогичной). Подобная система могла бы оказать и существенную помощь интернет-ресурсу – как в плане актуализации данных, так и в формировании структуры входящих информационных потоков. Однако она целесообразна только в статусе самостоятельного интегрирующего инструмента Центра, и избыточна в качестве элемента интернет-сайта.

Исходя из запросов посетителей сайта, представляется важным провести разработку и внедрение в его структуру интерактивного ассистента – графического интерфейса пользователя, представляющего собой последовательно сменяющие друг друга диалоговые окна, помогающие получать информацию в разделах «Справка», «Госпитализация», «Платные услуги».

Ограничения применимости результатов

Авторы отдают себе отчет в том, что предлагаемый материал представляет собой описание интернет-ресурса одной высокоспециализированной медицинской организации, имеющей большое количество филиалов и структурных подразделений в различных районах города Москвы. Это может затруднить экстраполяцию полученных данных на ситуацию в других учреждениях системы здравоохранения.

Заключение

Сравнительно недавно Rogers et al. (2017) отметили, что внедрение инноваций в сфере здравоохранения занимает в среднем 16 лет [18]. Следует заметить, что с тех пор ситуация в медицине претерпела достаточно серьезные изменения.

Эпидемия COVID-19 продемонстрировала необходимость скорейшего внедрения в практику инструментов бесконтактного общения сотрудников медицинских организаций и пациентов. В этой ситуации все большую роль начинают играть официальные сайты

лечебных и профилактических учреждений. Они становятся своего рода посредниками в системе «врач-пациент» и должны в максимально возможной степени адаптировать свой функционал и технические решения к новым задачам, не ограничиваясь оказанием исключительно справочно-информационных услуг.

Эффективность функционирования интернет-сайта учреждения зависит от степени его интеграции в структуру информационных потоков организации. Высокая интеграция минимизирует трудовые и временные затраты на работу с компонентами ресурса, а низкая – вызывает рост нецелевой нагрузки на сотрудников.

В будущих исследованиях представляется важным установить, насколько социодемографические характеристики посетителей сайта сходны с аналогичными характеристикам потребителей услуг Центра.

Список литературы

1. Digital 2021: the Russian Federation. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://datareportal.com/reports/digital-2021-russian-federation> (дата обращения: 12.05.2021)
2. Fiksdal A.S., 1, Kumbamu A., Jadhav A.S., Cocos C., Nelsen L.A., Pathak J., McCormick J.B. Evaluating the Process of Online Health Information Searching: A Qualitative Approach to Exploring Consumer Perspectives. *J Med Internet Res* 2014; 16(10): e224. doi: 10.2196/jmir.3341JMIR
3. Quinn S., Bond R., Nugent C. Quantifying health literacy and eHealth literacy using existing instruments and browser-based software for tracking online health information seeking behavior. *Computers in Human Behavior* 2017; 69: 256-267. doi: 10.1016/j.chb.2016.12.032
4. Atkinson N.L., Saperstein S.L., Pleis J. Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample. *J Med Internet Res* 2009; 11(1): e4. doi: 10.2196/jmir.1035
5. Sadasivam R.S., Kinney R.L., Lemon S.C., Shimada S.L., Allison J.J., Houston T.K. Internet health information seeking is a team sport: analysis of the Pew Internet Survey. *Int J Med Inform* 2013 Mar; 82(3): 193-200. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2012.09.008
6. Shaw T., McGregor D., Brunner M., Keep M., Janssen A., Barnet S. What is eHealth (6)? Development of a Conceptual Model for eHealth: Qualitative Study with Key Informants *J Med Internet Res* 2017; 19(10): e324. doi: 10.2196/jmir.8106
7. Schneider F., van Osch L., de Vries H. Identifying factors for optimal development of health-related websites: a delphi study among experts and potential future users. *J Med Internet Res*. 2012; Feb 14; 14(1): e18. doi: 10.2196/jmir.1863
8. Kayser L., Kushniruk A., Osborne R.H., Norgaard O., Turner P. (2015). Enhancing the effectiveness of consumer-focused health information technology systems through eHealth literacy: A framework for understanding users' needs. *JMIR Human Factors* 2015; 2(1), e9. doi: 10.2196/humanfactors.3696
9. Flanagan A.J., Metzger M.J.. Digital Media and Youth: Unparalleled Opportunity and Unprecedented Responsibility. In: Metzger M.J., Flanagan A.J., editors. Digital Media, Youth, Credibility. The John D. Catherine T. MacArthur Foundation Series on Digital Media and Learning. Cambridge, MA: The MIT Press; 2008:5.
10. Колгашкин А.Ю., Кучеров Ю.Н., Тетенова Е.Ю., Надеждин А.В. Информация в сети Интернет о государственных наркологических учреждениях. Критический анализ. *Наркология* 2015; 14(9): 11-17.
11. Надеждин А.В., Колгашкин А.Ю., Тетенова Е.Ю., Кучеров Ю.Н. Информация в сети Интернет о негосударственных наркологических клиниках, предоставляемых услугах и методиках лечения. Критический анализ. *Наркология* 2015; 14(5): 34-41.

12. Ogle J.A. Improving Web Site Performance Using Commercially Available Analytical Tools. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468, 2604–2611. doi: 10.1007/s11999-010-1333-5
13. Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S., Nunes J.V.A.O., Saraiva J.S., de Souza R.I., da Silva C.G.L., Neto M.L.R. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.* 2020 May; 287:112915. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112915
14. Dubey M.J., Ghosh R., Chatterjee S., Biswas P., Chatterjee S., Dubey S. COVID-19 and addiction. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(5): 817–823. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.008
15. Columb D., Hussain R., O'Gara C. Addiction psychiatry and COVID-19: impact on patients and service provision. *Ir J Psychol Med.* 2020; 37(3):164–168. doi:10.1017/ipm.2020.47
16. Wind T.R., Rijkeboer M., Andersson G., Riper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv.* 2020 Apr; 20: 100317. doi:10.1016/j.invent.2020.100317
17. Moreno C., Wykes T., Galderisi S., Nordentoft M., Crossley N., Jones N., Cannon M., Correll C.U., Byrne L., Carr S., Chen E.Y.H., Gorwood P., Johnson S., Kärkkäinen H., Krystal J.H., Lee J., Lieberman J., López-Jaramillo C., Männikkö M., Phillips M.R., Uchida H., Vieta E., Vita A., Arango C. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020 Sep; 7(9): 813–824. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30307-2
18. Rogers H., Madathil K.C., Agnisarman S., Narasimha S., Ashok A., Nair A., Welch B.M., McElligott J.T. A Systematic Review of the Implementation Challenges of Telemedicine Systems in Ambulances. *Telemed J E Health* 2017 Sep; 23(9): 707–717. doi: 10.1089/tmj.2016.0248

Current activities and prospects for the development of the Internet resource of a medical organization. Example of the web-site of the Moscow Scientific and Practical Center for Addictions

Kolgashkin A. J.¹

Senior Researcher

ORCID 0000-0002-5592-4521

Fyodorov M. V.¹

Junior Researcher

Tetenova E. J.¹

MD, PhD, Leading Researcher

ORCID 0000-0002-9390-621X

Nadezhdin A. V.^{1,2}

MD, PhD, Leading Researcher¹; Assistant Professor²

ORCID 0000-0003-3368-3170

Koshkina E. A.¹

Doctor of Medicine, Professor

ORCID 0000-0001-7694-8533

Kucherov Yu. N.¹

PhD, Researcher

Nadezhdin S. A.¹

Research Assistant

Koshkin E. A.^{1,3}

Research Assistant¹; Student³

Kritsky A. V.¹
Head, IT Department

Dobroskokin L. G.¹
Lead Programmer

Bedina I. A.¹
MD, PhD, Leading Researcher
ORCID 0000-0002-9040-2913

Buzik O. Zh.^{1,2}
Doctor of Medicine, Head Researcher¹; Assistant Professor²
ORCID: 0000-0001-9470-6781

Koporov S. G.¹
MD, PhD, Director

Bryun E. A.^{1,2}
Doctor of Medicine, Professor, President¹; Head, Chair for Addictions²
ORCID: 0000-0002-8366-9732

1 – Moscow Research and Practical Centre for Addictions

2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

3 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Corresponding author: Kolgashkin Alexey; **e-mail:** krambol15@mail.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

The current state and user audience of the website of the largest drug treatment clinic in the Russian Federation is analyzed. The possibilities of monitoring and analyzing the activity of project users by means of the existing network tools are described. Conclusions are made about the need for the earliest possible introduction of means for contactless communication between employees of medical organizations and patients, as well as the integration of the website into the structure of information flows of the organization. The question is raised about the need to investigate the correspondence between the sociodemographic characteristics of the audience of the website and the consumers of the clinic's services.

Key words: digital technologies, medical information, website audience, information flows, telemedicine

References

1. Digital 2021: the Russian Federation. Available at: <https://datareportal.com/reports/digital-2021-russian-federation> (assessed: 12.05.2021)
2. Fiksdal A.S., 1, Kumbamu A., Jadhav A.S., Cocos C., Nelsen L.A., Pathak J., McCormick J.B. Evaluating the Process of Online Health Information Searching: A Qualitative Approach to Exploring Consumer Perspectives. *J Med Internet Res* 2014; 16(10): e224. doi: 10.2196/jmir.3341JMIR
3. Quinn S., Bond R., Nugent C. Quantifying health literacy and eHealth literacy using existing instruments and browser-based software for tracking online health information seeking behavior. *Computers in Human Behavior* 2017; 69: 256-267. doi: 10.1016/j.chb.2016.12.032
4. Atkinson N.L., Saperstein S.L., Pleis J. Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample. *J Med Internet Res* 2009; 11(1): e4. doi: 10.2196/jmir.1035

5. Sadasivam R.S., Kinney R.L., Lemon S.C., Shimada S.L., Allison J.J., Houston T.K. Internet health information seeking is a team sport: analysis of the Pew Internet Survey. *Int J Med Inform* 2013 Mar; 82(3): 193-200. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2012.09.008
6. Shaw T., McGregor D., Brunner M., Keep M., Janssen A., Barnet S. What is eHealth (6)? Development of a Conceptual Model for eHealth: Qualitative Study with Key Informants *J Med Internet Res* 2017; 19(10): e324. doi: 10.2196/jmir.8106
7. Schneider F., van Osch L., de Vries H. Identifying factors for optimal development of health-related websites: a delphi study among experts and potential future users. *J Med Internet Res*. 2012; Feb 14; 14(1): e18. doi: 10.2196/jmir.1863
8. Kayser L., Kushniruk A., Osborne R.H., Norgaard O., Turner P. (2015). Enhancing the effectiveness of consumer-focused health information technology systems through eHealth literacy: A framework for understanding users' needs. *JMIR Human Factors* 2015; 2(1), e9. doi: 10.2196/humanfactors.3696
9. Flanagan A.J., Metzger M.J.. Digital Media and Youth: Unparalleled Opportunity and Unprecedented Responsibility. In: Metzger M.J., Flanagan A.J., editors. Digital Media, Youth, Credibility. The John D. Catherine T. MacArthur Foundation Series on Digital Media and Learning. Cambridge, MA: The MIT Press; 2008:5.
10. Kolgashkin A.Yu., Kucherov Yu.N., Tetenova E.Yu., Nadezhdin A.V. Informaciya v seti Internet o gosudarstvennyh narkologicheskikh uchrezhdeniyah. Kriticheskij analiz. [Information on state addiction clinics on the Internet. Critical analysis.] *Narkologiya [Narcology]* 2015; 14(9): 11-17. (In Russ.)
11. Nadezhdin A.V., Kolgashkin A.Yu., Tetenova E.Yu., Kucherov Yu.N. Informaciya v seti Internet o negosudarstvennyh narkologicheskikh klinikah, predostavlyayemyh uslugah i metodikah lecheniya. Kriticheskij analiz. [Information on the Internet on private addiction clinics, provided services and methods of treatment. Critical analysis.] *Narkologiya [Narcology]* 2015; 14(5): 34-41. (In Russ.)
12. Ogle J.A. Improving Web Site Performance Using Commercially Available Analytical Tools. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468, 2604–2611. doi: 10.1007/s11999-010-1333-5
13. Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I.A.A.S., Nunes J.V.A.O., Saraiva J.S., de Souza R.I., da Silva C.G.L., Neto M.L.R. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020 May; 287:112915. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112915
14. Dubey M.J., Ghosh R., Chatterjee S., Biswas P., Chatterjee S., Dubey S. COVID-19 and addiction. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(5): 817-823. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.008
15. Columb D., Hussain R., O'Gara C. Addiction psychiatry and COVID-19: impact on patients and service provision. *Ir J Psychol Med*. 2020; 37(3):164-168. doi:10.1017/ipm.2020.47
16. Wind T.R., Rijkeboer M., Andersson G., Riper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv*. 2020 Apr; 20: 100317. doi:10.1016/j.invent.2020.100317
17. Moreno C., Wykes T., Galderisi S., Nordentoft M., Crossley N., Jones N., Cannon M., Correll C.U., Byrne L., Carr S., Chen E.Y.H., Gorwood P., Johnson S., Kärkkäinen H., Krystal J.H., Lee J., Lieberman J., López-Jaramillo C., Männikkö M., Phillips M.R., Uchida H., Vieta E., Vita A., Arango C. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020 Sep; 7(9): 813-824. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30307-2
18. Rogers H., Madathil K.C., Agnisarman S., Narasimha S., Ashok A., Nair A., Welch B.M., McElligott J.T. A Systematic Review of the Implementation Challenges of Telemedicine Systems in Ambulances. *Telemed J E Health* 2017 Sep; 23(9): 707-717. doi: 10.1089/tmj.2016.0248

Динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2021 гг.

Салагай О. О.¹

к.м.н., заместитель Министра

Сахарова Г. М.^{2,3}

д.м.н., профессор, г.н.с., отдел общественного здоровья и демографии²; в.н.с.³

Антонов Н. С.^{2,3}

д.м.н., профессор, г.н.с., отдел общественного здоровья и демографии²; в.н.с.³

1 – Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

2 – ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

3 – ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия.

Автор для корреспонденции: Сахарова Галина Михайловна; e-mail: pulmotmail@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В статье рассматриваются результаты трехлетнего мониторинга общественного мнения об осведомленности населения о мерах по снижению распространенности потребления табачной продукции в Российской Федерации, который проводился на базе Интернет-опросов (SLOP-исследование) с использованием опросника, разработанного в соответствии с целями исследования, в 2019-2021 годах. Опросник также включал вопросы о потреблении табачных и никотинсодержащих изделий. Целью мониторинга являлось выявление трендов и новых тенденций в потреблении табака и никотина, в осведомленности и источниках информирования населения. В данной статье описывается исследование динамики потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди респондентов опроса, а также проводится анализ предпочтений в потреблении этих изделий и их комбинаций в зависимости от возраста и пола.

Ключевые слова: табак, никотин, потребление табачных продуктов, потребление никотинсодержащих продуктов, динамика потребления табака в Российской Федерации, мониторинг потребления табака, опрос о потреблении табака, потребление табака и никотина среди молодежи, потребление электронных сигарет, потребление вейпов

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-34-47

Для цитирования: Салагай О. О., Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2021 гг. *Медицина* 2021; 9(2): 34-47.

В последние два десятилетия наблюдается существенное расширение видов продукции, разработанной для доставки никотина в организм, за счет появления на рынке электронных средств нагревания табака (ЭСНТ) и электронных средств доставки никотина (ЭСДН) (далее – электронные сигареты) [1,2]. Производители рекламируют эти изделия как инновационные, безопасные для здоровья по сравнению с табачными изделиями и применимыми для отказа от употребления табака. После принятия Федерального закона от 23 февраля 2013 г. «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего

табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» (далее – ФЗ № 15-ФЗ), который ввел запрет на употребление курительных табачных изделий в закрытых общественных местах [3], наблюдалось увеличение предложения кальянов без табака в кафе и ресторанах и увеличение распространения потребления этих изделий, особенно среди женщин [4]. Это произошло за счет увеличении рекламы кальянов без табака, как более безопасных продуктов по сравнению с курительными табачными изделиями. В настоящее время накоплено много доказательств того, что употребление всех форм табака, никотина и продуктов, не являющихся никотином, вредны для здоровья и являются опасными [5].

Для выработки оптимальных стратегий борьбы против табака необходимо отслеживать масштабы и характер табачной эпидемии. Мониторинг употребления табачных и никотинсодержащих изделий путем проведения национальных репрезентативных исследований среди взрослого населения и молодежи, которые периодически проводятся в Российской Федерации, начиная с 2006 г. (Глобальное исследование потребления табака среди молодежи в Российской Федерации (GYTS) в 2006 г. и 2015 г., Глобальное исследование потребления табака среди взрослого населения в Российской Федерации (GATS) в 2009 г. и в 2016 г.) позволил выявить тенденции табачной эпидемии и обосновать необходимость дальнейшего усиления мер по борьбе против табака. В 2020 г. был принят Федеральный закон от 31.07.2020 № 303-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции» (далее ФЗ № 303-ФЗ), который унифицировал регулирование табачных и никотинсодержащих изделий, а также кальянов без никотина [6]. Национальные репрезентативные исследования рекомендуется проводить один раз в 5 лет. Однако для оперативной оценки динамики табачной/никотиновой эпидемии, выявлению новых возможных трендов в потреблении табака/никотина, необходимо получать оценочную ежегодную статистическую информацию. В связи с этим, начиная с 2019 г., в Российской Федерации проводится Интернет-опрос для анализа динамики структуры потребления табачной и никотинсодержащей продукции и уровня осведомленности населения о мерах, направленных на снижение распространенности потребления табака и никотина.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение тенденций в структуре потребления табачной и никотинсодержащей продукции в различных возрастных группах населения, среди мужчин и женщин в Российской Федерации в период 2019-2021 гг.

Материалы и методы

Анализ динамики структуры потребления табачной и никотинсодержащей продукции проводился по результатам ежегодных Интернет-опросов (SLOP-исследование) общественного мнения об осведомленности населения о мерах по снижению распространенности потребления табачной продукции, которые проводились ежегодно в декабре-январе, начиная с 2018 года. Таким образом, в данном исследовании были проанализированы результаты трех опросов, которые были завершены в 2019 г., 2020 г. и 2021 г.

Во всех трех опросах использовался один и тот же опросник, который был разработан и валидизирован при подготовке опроса 2019 г. [7]. В соответствии с целями исследования опросник содержал 6 разделов: социально-демографический блок, блок вопросов о потреблении табачной и никотинсодержащей продукции, блок вопросов об осведомленности о мерах, направленных на ограничение потребления табачной и никотинсодержащей продукции, блок вопросов об антитабачной рекламе, ответственности за нарушение антитабачного законодательства, блок вопросов, посвященных обороту табачной и никотинсодержащей продукции. Всего опросник содержал 26 вопросов.

В исследовании проводился сравнительный анализ данных опросов 2019-2021 гг. по следующим показателям:

1. Распределение респондентов по потреблению табачной и/или никотинсодержащей продукции среди всех респондентов;
2. Распределение потребителей табака/никотина по употреблению различных видов табачной и никотинсодержащей продукции среди всех респондентов;
3. Распределение потребителей табака/никотина по употреблению различных видов табачной и никотинсодержащей продукции (отдельно и в комбинации) в зависимости от возраста и пола.

При анализе проводилось сравнение значений долей респондентов трех опросов, указавших определенные ответы на вопросы блока опросника о потреблении табачной и никотинсодержащей продукции. Для оценки трендов и прогноза динамики потребления продукции использовался метод линейной аппроксимации с расчетом критерия достоверности R^2 .

В опросе 2019 г. приняло участие 3181 респондент, среди которых было 36% женщин, в опросе 2020 г. – 1281 респондент (65% женщин) и в 2021 г. – 1053 респондента (72% женщин). В связи с тем, что опросы проводились среди пользователей социальных сетей, возрастной и половой состав респондентов отражал общую картину популярности

социальных сетей среди пользователей Интернета. Для выявления динамики предпочтений в потреблении табачной и никотинсодержащей продукции среди респондентов разного возраста были выделены возрастные группы 19-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет и 50-59 лет.

Результаты и обсуждение

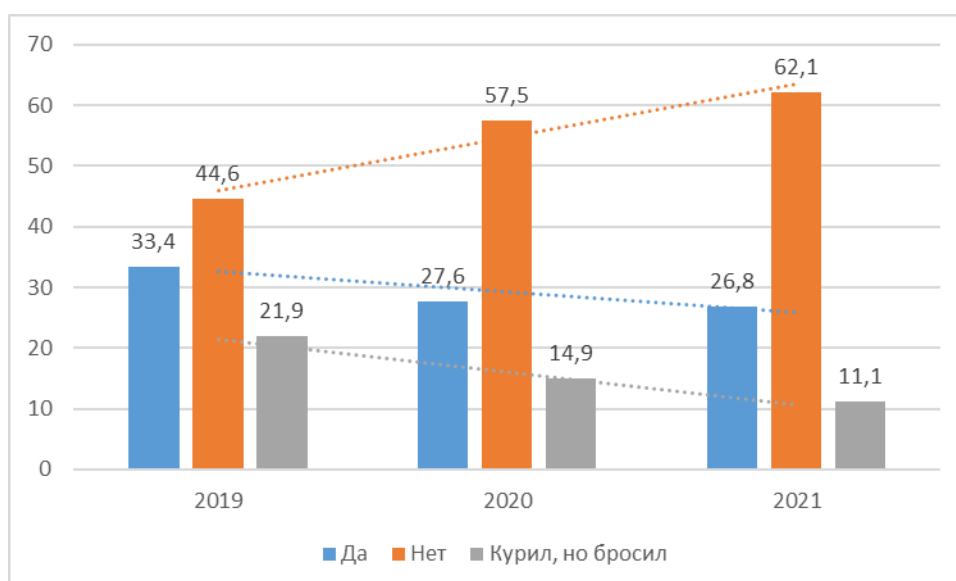
Распределение респондентов по потреблению табачной и/или никотинсодержащей продукции оценивалось по ответам на вопрос: «Вы употребляете, хоть иногда, любую табачную или никотинсодержащую продукцию, кальяны?». Процентное распределение респондентов по ответам на данный вопрос представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение респондентов по потреблению табачной и/или никотинсодержащей продукции опросов 2019, 2020 и 2021 гг.

	2019	2020	2021
Да (%)	33,4	27,6	26,8
Нет (%)	44,6	57,5	62,1
Курил, но бросил (%)	21,9	14,9	11,1

Как видно из таблицы 1, доля респондентов, употребляющих табачные и/или никотинсодержащие изделия, включая кальяны, ежегодно уменьшалась и снизилась с 33,4% в 2019 г. до 26,8%, также снизилась доля респондентов, которые бросили их употреблять, с 21,9% до 11,1%. Возрасла доля респондентов, которые не употребляли эти изделия. Линейная аппроксимация динамики этих трех параметров представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Линии трендов долей респондентов опросов 2019г, 2020 г. и 2021 г., которые употребляли табачные и/или никотинсодержащие изделия, не употребляли их и бросили употреблять.



Как видно из рисунка 1, линия тренда доли респондентов, употребляющих табачные и/или никотинсодержащие изделия, отображает стабильное снижение употребления табака/никотина с 2019 по 2021 год. Величина достоверности аппроксимации R^2 равняется 0,8394, что свидетельствует о высокой достоверности аппроксимации и следует ожидать дальнейшего снижения этой доли респондентов. Линия тренда доли респондентов, которые не употребляли табачные и/или никотинсодержащие изделия отображает стабильное увеличение этой доли с 2019 по 2021 год. Величина достоверности аппроксимации R^2 равняется 0,9302, что свидетельствует об очень высокой достоверности аппроксимации и следует ожидать дальнейшего увеличения этой доли. Отрицательный тренд с очень высокой достоверностью аппроксимации ($R^2=0,9716$) выявлен для доли респондентов, которые бросили употреблять табачные и/или никотинсодержащие изделия.

Доли респондентов, употреблявших различные виды табачных и никотинсодержащих изделий, представлены в таблице 2.

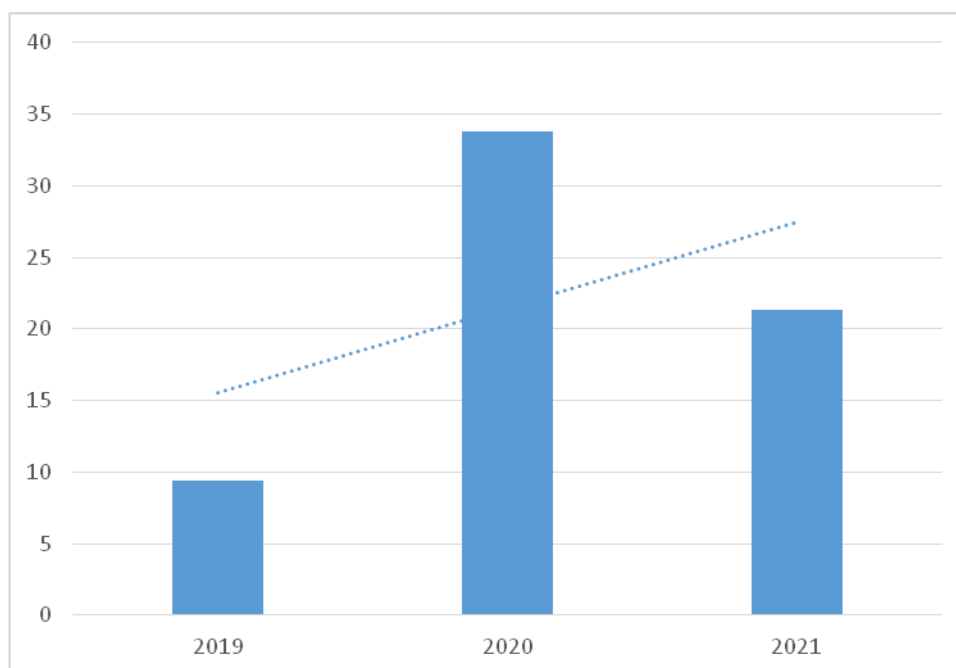
Таблица 2. Распределение потребителей табака по употреблению различных табачных и никотинсодержащих продуктов, опросы в 2019, 2020 и 2021 гг.

	2019	2020	2021
Курительный табак (сигареты, сигары, сигариллы, сигары, трубки, самокрутки) (%)	72,7	57,6	71,3
Жевательный (ротовой) табак (снюс, насвай) (%)	1,5	4,63	1,1
Нюхательный табак (%)	1,3	1,2	1,1
Кальян, в том числе без табака (%)	9,4	33,8	21,3
Электронные сигареты, вейпы, содержащие никотин (%)	7,7	14,4	7,4
Электронные средства нагревания табака (iQOS,glo) (%)	7,4	19,8	17

Как видно из таблицы 2, уровень потребления курительного табака оставался на достаточно высоком уровне, более 70% респондентов в 2019 и 2020 годах ответили, что они употребляли курительный табак. Уровень употребления жевательного и нюхательного табака также не изменился, чуть более 1% респондентов в 2021 году ответили, что они употребляли разные формы бездымного табака. Отсутствие тренда по результатам трех опросов выявлено для доли респондентов, употреблявших электронные сигареты.

На рисунке 2 представлена линия тренда долей респондентов, употреблявших кальян.

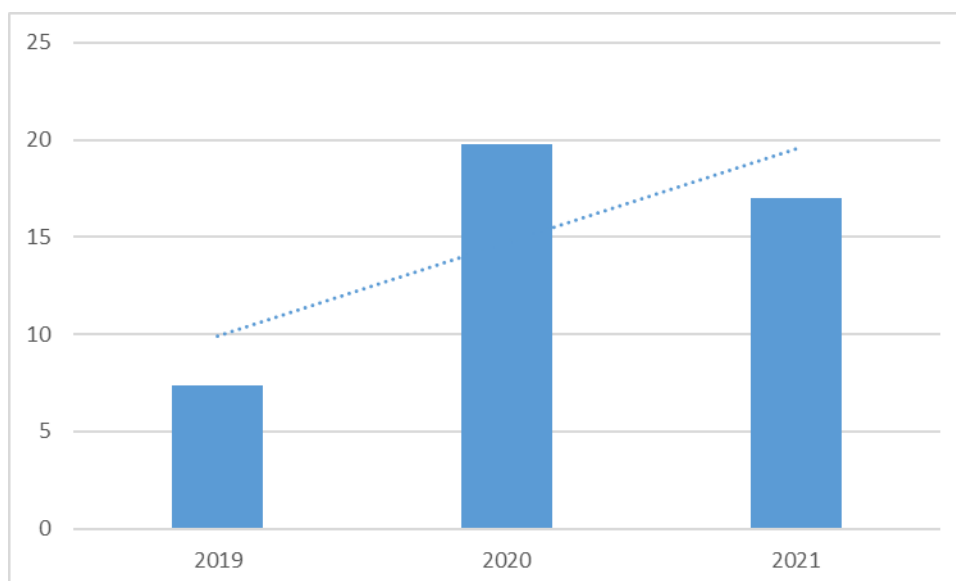
Рис. 2. Линия тренда доли респондентов, принявших участие в опросах 2019 г., 2020 г. и 2021 г., употреблявших кальян.



Как видно из рисунка 2, тренд доли респондентов, употреблявших кальян, по результатам опросов 2019-2021 гг. имел тенденцию к увеличению. Однако, достоверность аппроксимации слабая ($R^2=0,2878$) и дальнейший прогноз неопределенный.

На рисунке 3 представлена линия тренда доли респондентов, употреблявших электронные средства нагревания табака.

Рис. 3. Линия тренда доли респондентов, принявших участие в опросах 2019 – 2021 гг., употреблявших электронные средства нагревания табака.



Как видно из рисунка 3, тренд доли респондентов, употреблявших электронные средства нагревания табака, по результатам опросов 2019-2021 гг. имел тенденцию к увеличению. Достоверность аппроксимации ($R^2=0,5448$) средняя и возможно данный тренд сохранится в будущем.

По данным опросов 2019 г. и 2020 г. выявлялась существенная разница в возрастных предпочтениях по употреблению различных видов табачных и никотинсодержащих изделий [4]. Процентное распределение респондентов различных возрастных групп, мужчин и женщин опроса 2021 г., употребляющих табак/никотин, приведено в таблице 3.

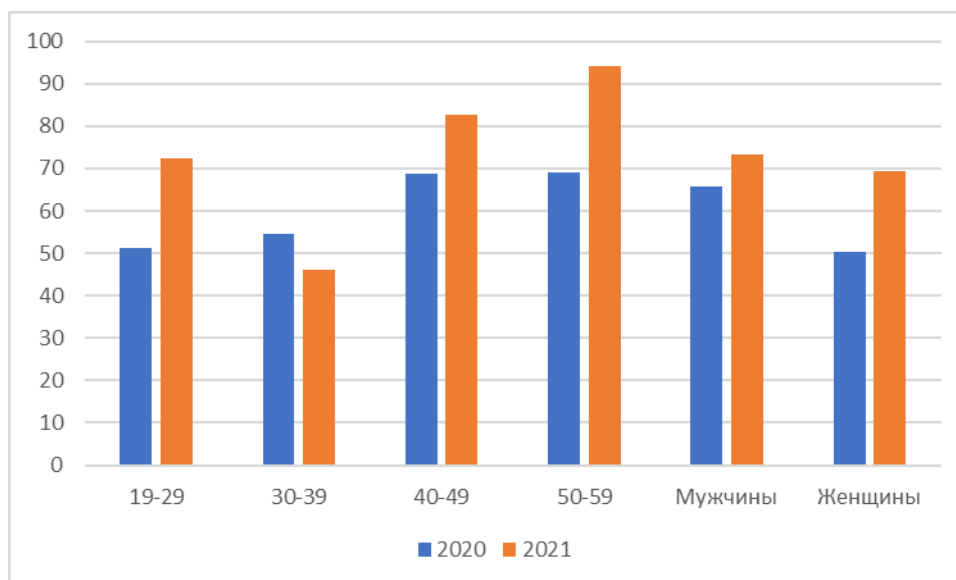
Таблица 3. Распределение потребителей табака по употреблению различных видов табачных и никотинсодержащих изделий в зависимости от возраста и пола (2021 г.)

Изделие	Все респонденты n= (%)	Возраст				Пол	
		19-29 лет n= (%)	30-39 лет n= (%)	40-49 лет n= (%)	50-59 лет n= (%)	Мужчины n= (%)	Женщины n= (%)
Курительный табак (сигареты, сигары, сигариллы, сигары, трубки, самокрутки) (%)	71,3	72,7	46,2	82,7	94,1	73,3	69,4
Бездымный табак (%)	2,2	4,5	3,8	0	0	2,23	0
Кальян (%)	21,3	31,8	30,8	13,0	5,9	4,4	36,7
Электронные сигареты (ЭСДН, ЭСНТ), в том числе:							
- электронные сигареты, вейпы, содержащие никотин (%)	7,4	18,2	11,5	0	0	11,1	4,1
- электронные средства нагревания табака (iQOS,glo) (%)	17,0	9,1	30,8	13,0	17,6	13,3	20,4

Как видно из таблицы 3, среди респондентов опроса 2021 г., употребляющих табак/никотин, выявлялись существенные различия в предпочтениях употребления разных видов табачных и никотинсодержащих изделий за исключением курительного табака. Употребление курительного табака оставалось на высоком уровне распространения среди всех возрастных групп потребителей табака/никотина. Употребление бездымного табака, ЭСНТ и электронных сигарет, вейпов было выше среди молодых потребителей табака/никотина в возрасте моложе 40 лет. По сравнению с результатами опроса 2020 г. процентное распределение потребителей различных видов табачных и никотинсодержащих изделий среди респондентов разных возрастных групп в

2021 г. осталось практически без изменения. На рисунке 4 представлена динамика доли респондентов, употреблявших курительные табачные изделия в 2020 г. и 2021 г.

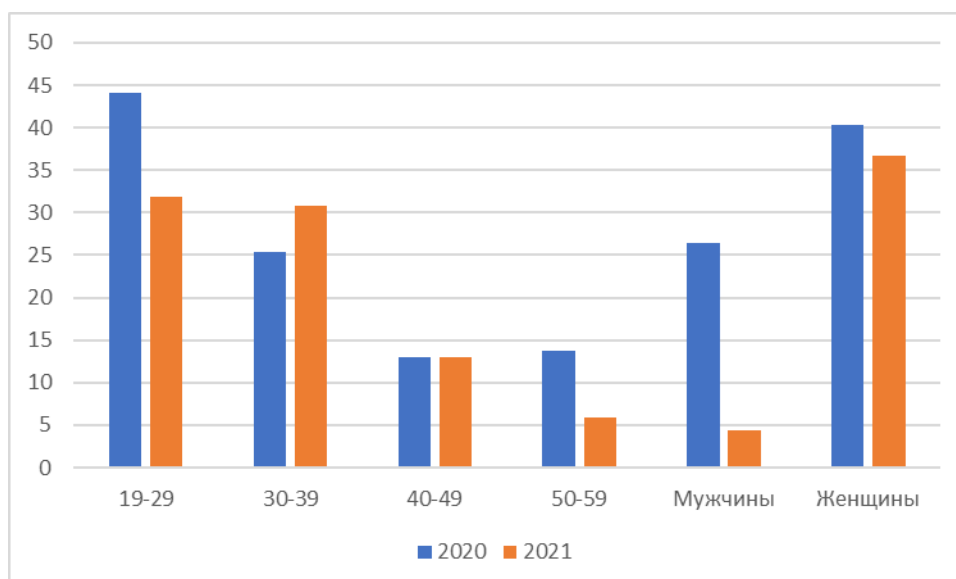
Рис. 4. Динамика употребления курительных табачных изделий среди респондентов-потребителей табака/никотина разных возрастных групп, мужчин и женщин в 2020 г. и 2021 г.



Как видно из рисунка 4, более 50% потребителей табака/никотина, во всех возрастных группах, мужчин и женщин в 2020 г. и 2021 г. употребляли курительные табачные изделия. Доля потребителей курительных табачных изделий по результатам опросов 2020 г. и 2021 г. была выше в возрастных группах респондентов старше 40 лет по сравнению с более молодыми респондентами.

На рисунке 5 представлена динамика доли респондентов, употребляющих табак/никотин, которые использовали кальян в 2020 г. и 2021 г.

Рис. 5. Динамика употребления кальяна среди респондентов-потребителей табака/никотина разных возрастных групп, мужчин и женщин в 2020 г. и 2021 г.



Как видно из рисунка 5, структура употребления кальяна в 2021 г. среди различных возрастных групп, мужчин и женщин осталась без изменения по сравнению с 2020 годом. Доля потребителей кальяна была выше среди более молодых респондентов в возрасте моложе 40 лет, а также среди женщин по сравнению с мужчинами. Потребители табака/никотина в возрасте старше 40 лет более чем в 3 раза реже употребляли кальян по сравнению с более молодыми потребителями.

Динамика использования электронных сигарет, вейпов по результатам опросов 2020 г. и 2021 г. представлена на рисунке 6.

Рис. 6. Динамика употребления электронных сигарет, вейпов среди респондентов-потребителей табака/никотина разных возрастных групп, мужчин и женщин в 2020 г. и 2021 г.

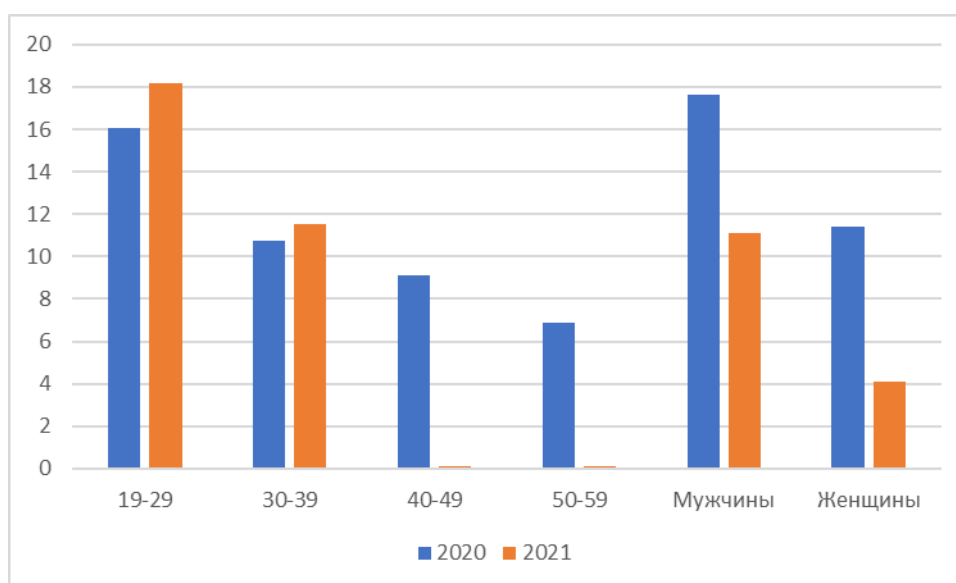
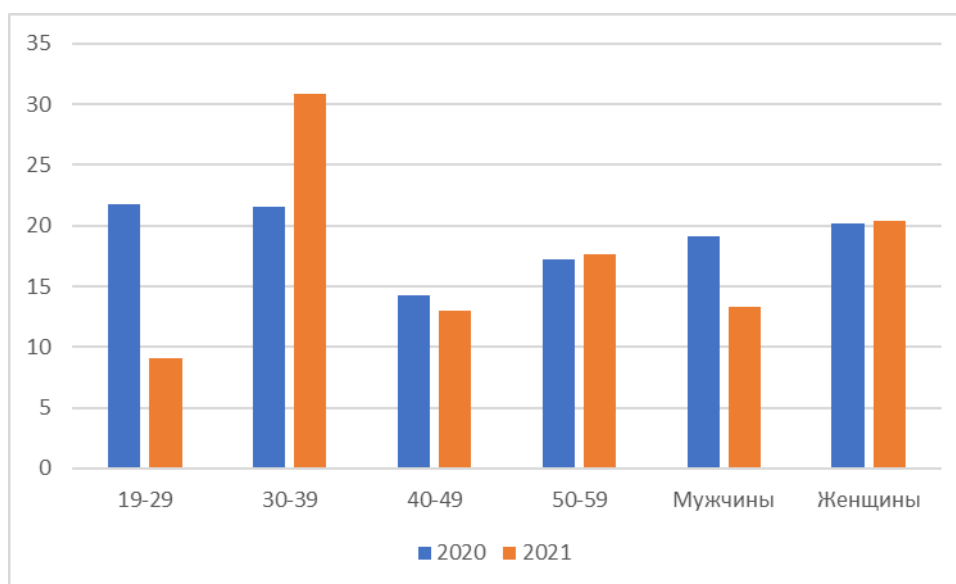


Рис. 7. Динамика употребления электронных средств нагревания табака среди респондентов-потребителей табака/никотина разных возрастных групп, мужчин и женщин в 2020 г. и 2021 г.



Как видно из рисунка 6, употребление электронных сигарет, вейпов, как в 2020 г., так и в 2021 г., было наиболее распространено среди потребителей в возрасте моложе 30 лет, а также среди мужчин, по сравнению с женщинами, и не превышало 20% в каждой возрастной группе потребителей.

На рисунке 7 представлена динамика употребления ЭСНТ в 2020 г. и 2021 г. Доля потребителей, использующих ЭСНТ, в каждой возрастной группе, среди мужчин и женщин составляет около 20%, за исключением потребителей в возрасте 30-39 лет в 2021 г. Таким образом, электронные сигареты, вейпы были более привлекательны для лиц молодого возраста до 30 лет, а ЭСНТ – для лиц более старшего возраста, 40 лет и старше. Женщины предпочитали ЭСНТ, а мужчины – электронные сигареты, вейпы.

Для оценки риска для здоровья важно оценить распространенность комплексного употребления табачных и никотинсодержащих изделий, поскольку при таком употреблении риски суммируются [8]. В таблице 4 представлена динамика употребления различных видов табачных и никотинсодержащих изделий по одному продукту и в комбинации по результатам опросов 2020 г. и 2021 г. среди потребителей разных возрастных групп, а в таблице 5 – среди мужчин и женщин, потребляющих табак/никотин.

Таблица 4. Распределение потребителей табака/никотина по употреблению различных видов табачных и никотинсодержащих продуктов и их комбинации в зависимости от возраста в 2020 г. и 2021 г.

Потребляемая продукция	Все потребители		Возрастные группы							
			19 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59	
	2020 г.	2021 г.	2020 г.	2021 г.	2020 г.	2021 г.	2020 г.	2021 г.	2020 г.	2021 г.
Только курительные табачные изделия (%)	40,52	60,6	25,0	54,6	44,6	34,6	61,03	82,4	58,63	82,4
Только бездымный табак (%)	0,69	1,1	0	0	0,77	3,9	2,6	0	3,45	0
Только кальян (%)	20,83	16,0	30,13	22,7	19,23	13,1	11,69	13,1	13,8	0
Только электронные сигареты (%)	16,88	11,7	12,18	30,8	23,08	13,0	16,88	0	13,79	11,0
Различные комбинации продуктов (%)	20,83	11,7	32,69	27,3	12,31	11,5	7,79	0	10,34	11,8

Таблица 5. Распределение потребителей табака/никотина по употреблению различных табачных и никотинсодержащих продуктов и их комбинаций в 2020 и 2021 гг.

Изделие	2020			2021		
	Все потребители n= (%)	Пол		Все потребители n= (%)	Пол	
		Мужчины n= (%)	Женщины n= (%)		Мужчины n= (%)	Женщины n= (%)
Только курительный табак (сигареты, сигары, сигариллы, сигары, трубки, самокрутки) (%)	40,5	46,6	35,1	60,6	64,5	57,2
Только бездымный табак (%)	1,2	1,9	0,4	1,1	2,23	0
Только кальян (%)	20,8	12,8	28,1	16,0	2,1	28,6
Только электронные сигареты (%)	16,7	16,2	17,1	11,7	11,0	12,0
Различные комбинации продуктов (%)	20,8	22,5	19,3	11,7	8,9	14,3

Как видно из таблиц 4 и 5, предпочтения в употреблении отдельных табачных и никотинсодержащих изделий в 2020 г. и 2021 г. потребителями разных возрастных групп, мужчин и женщин практически не изменились. Среди потребителей всех возрастных групп, как в 2020 г., так и в 2021 г., выявлен высокий уровень употребления курительных табачных изделий. Увеличение доли потребителей, употребляющих только курительные табачные изделия, в 2021 г. произошло во всех возрастных группах, за исключением 30-39 лет. Потребление бездымных табачных изделий в течение двух лет оставалось на низком уровне во всех возрастных группах. В 2021 г. потребители в возрасте моложе 30 лет в 2 раза чаще использовали только кальян, чем более старшие потребители. Так же как и в 2020 г., употребление только кальяна среди женщин в 2021 г. находилось на очень высоком уровне по сравнению с мужчинами. Потребление электронных сигарет в течение двух лет оставалось выше среди потребителей моложе 40 лет. В 2021 г. наблюдалось увеличение потребления электронных сигарет, как единственного продукта, более, чем в 2 раза среди потребителей моложе 30 лет. Доля потребителей, использующих различные комбинации табачных и никотинсодержащих изделий, в 2021 г. снизилась по сравнению с 2020 г. за счет потребителей старше 40 лет. В три раза чаще различные комбинации в 2020-2021 гг. употребляли потребители моложе 30 лет.

Заключение

В течение 2019-2021 гг. наблюдался тренд по снижению потребления табачной и никотинсодержащей продукции, включая кальяны, достоверность которого высокая и следует ожидать его сохранения в ближайшем будущем. Среди наиболее распространенных видов табачной и никотинсодержащей продукции в 2019-2021 гг. были выявлены курительные табачные изделия, кальяны и электронные сигареты. Уровень потребления курительных табачных изделий среди потребителей различных возрастов, мужчин и женщин, существенно превышал потребление других видов изделий, но тренды на увеличение или снижение их потребления не выявлялись. Был выявлен тренд на увеличение распространения употребления электронных сигарет со средней достоверностью и, возможно, данный тренд сохранится в будущем. Выявленный тренд увеличения распространения употребления кальянов имел слабую достоверность, поэтому дальнейший прогноз неопределенный. Возможно, это связано с введением в 2020 г. запрета на использование кальянов и электронных сигарет в закрытых общественных местах. Однако необходимо отметить, что уровень употребления кальяна среди потребителей табака/никотина молодого возраста и женщин, а также электронных сигарет среди потребителей моложе 30 лет, оставался высоким и требуется дальнейшее внедрение мер, направленных на снижение их потребления. Негативной тенденцией является сохранение во всех трех опросах 2019-2021 гг. высокого уровня распространения употребления нескольких видов табачной и никотинсодержащей продукции потребителями моложе 30 лет, а также увеличение уровня потребления электронных сигарет молодыми потребителями. Снижение уровня использования электронных сигарет в 2021 г. по сравнению с 2020 г. среди потребителей старше 40 лет возможно связано с введением запрета на их употребление в закрытых общественных местах.

Проведенное исследование не выявляет истинную распространенность употребления табачной и никотинсодержащей продукции в популяции. Однако для целей практического принятия и оценки эффективности мер по борьбе против табака истинная распространенность потребления табака/никотина не является важным определяющим фактором. Для регулятора важным является получение оперативной информации, выявление трендов и новых тенденций в употреблении табачной и никотинсодержащей продукции, особенно в условиях появления ее новых форм и рекламных технологий. Предложенный в данном исследовании подход позволяет регулятору получать необходимую оперативную информацию в короткие сроки, что будет способствовать принятию быстрых и эффективных решений.

Литература

1. Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS). Report by WHO, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control Seventh session Delhi, India, 7-12 November 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_EN.pdf
2. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы. *Наркология* 2019; 18(9): 77-100.

3. Федеральный закон от 23.02.2013 N 15-ФЗ (ред. от 30.12.2020) "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.04.2021). [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/
4. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди населения Российской Федерации. *Пульмонология* 2020; 30 (4): 453-462. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-453-462
5. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В., Старовойтов М.Л., Драпкина О.М., Бойцов С.А., Салагай О.О. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть II. Потребление электронных сигарет в России: связь с демографическими факторами, рекламой и продвижением, курением табака и попытками бросить курить. Результаты репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ. *Профилактическая медицина* 2019; 22 (6): Вып. 2:14-27. doi:10.17116/profmed20192206214
6. Федеральный закон от 31.07.2020 № 303-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции". Официальный интернет-портал правовой информации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>
7. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Смирнов К.А. Анализ осведомленности населения о мерах по снижению распространенности потребления табачной продукции в Российской Федерации. *Наркология* 2020; 19 (9): 18-38.
8. Mohammadi I., Derakhshadeh R., Han D.D., et. al. Relative endothelial toxicity of tobacco smoke and E-cigarette aerosol: *Circulation* 2018; 138 (Suppl. 1): A16844. doi: 10.1161/circ.138.suppl_1.16844

Dynamics of Consumption of Tobacco and Nicotine-Containing Products in the Russian Federation in 2019-2021

Salagay O. O.¹

MD, PhD, Deputy Minister

Sakharova G. M.^{2,3}

Doctor of Medicine, Professor, Head Researcher, Department of Public Health and Demography²; Leading Researcher³

Antonov N. S.^{2,3}

Doctor of Medicine, Professor, Head Researcher, Department of Public Health and Demography²; Leading Researcher³

1 – Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

2 – Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

3 – Central TB research institute, Moscow, Russia;

Corresponding Author: Sakharova Galina; pulmomail@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article examines the results of a three-year monitoring of public opinion on public awareness about measures to reduce the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation, which was conducted on the basis of Internet surveys (SLOP research) using a questionnaire developed in accordance with the objectives of the study in 2019-2021 years. The questionnaire also included questions about the consumption of tobacco and nicotine-

containing products. The purpose of the monitoring was to identify existing and emerging trends in the consumption of tobacco and nicotine, in the awareness of the population and information sources. This article describes the study of the dynamics of consumption of tobacco and nicotine-containing products among the survey respondents, as well as analyzes the preferences in the consumption of these products and their combinations depending on age and gender.

Keywords: tobacco, nicotine, consumption of tobacco products, consumption of nicotine-containing products, dynamics of tobacco consumption in the Russian Federation, monitoring of tobacco consumption, survey on tobacco consumption, consumption of tobacco and nicotine among young people, consumption of electronic cigarettes, consumption of vapes

References

1. Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS). Report by WHO, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control Seventh session Delhi, India, 7-12 November 2016. Available at: https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_EN.pdf
2. Salagaj O.O., Saharova G.M., Antonov N.S. Elektronnye sistemy dostavki nikotina i nagrevaniya tabaka (elektronnye sigarety): obzor literatury. [Electronic systems for the delivery of nicotine and heating of tobacco (e-cigarettes): a literature review.] *Narkologiya [Narcology]* 2019; 18(9): 77-100. (In Russ.)
3. Federal'nyy zakon ot 23.02.2013 N 15-FZ (red. ot 30.12.2020) "Ob ohrane zdorov'ya grazhdan ot vozdeystviya okruzhayushchego tabachnogo dyma, posledstviy potrebleniya tabaka ili potrebleniya nikotinsoderzhashchey produktsii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.04.2021). [Federal Law of 23.02.2013 N 15-FZ (as amended on 30.12.2020) "On protecting the health of citizens from exposure to second hand tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or consumption of nicotine-containing products" (as amended and supplemented, entered into force on 04/01/2021)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/ (In Russ.)
4. Salagaj O.O., Saharova G.M., Antonov N.S. Struktura potrebleniya tabachnykh i nikotinsoderzhashchikh izdelij sredi naseleniya Rossijskoj Federacii. [The structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products among the population of the Russian Federation] *Pul'monologiya [Pulmonology]* 2020; 30 (4): 453-462. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-453-462 (In Russ.)
5. Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Popovich M.V., Starovojtov M.L., Drapkina O.M., Bojcov S.A., Salagaj O.O. Vsyay pravda ob elektronnykh sigaretah: rossijskaya real'nost'. Chast' II. Potreblenie elektronnykh sigaret v Rossii: svyaz' s demograficheskimi faktorami, reklamoi i prodvizheniem, kureniiem tabaka i popytkami brosit' kurit'. Rezul'taty reprezentativnogo oprosa vzroslogo naseleniya EPOHA-RF. [The whole truth about electronic cigarettes: Russian reality. Part II. E-cigarette consumption in Russia: links with demographics, advertising and promotion, tobacco smoking and quitting attempts. Results of a representative survey of the adult population of EPOCH-RF] *Profilakticheskaya medicina [Prevention medicine]* 2019; 22 (6): Vyp. 2:14-27. doi: 10.17116/profmed20192206214 (In Russ.)
6. Federal'nyy zakon ot 31.07.2020 № 303-FZ "O vnesenii izmenenij v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossijskoj Federacii po voprosu ohrany zdorov'ya grazhdan ot posledstviy potrebleniya nikotinsoderzhashchey produktsii". [Federal Law of July 31, 2020 No. 303-FZ "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Protection of Citizens' Health from the Consequences of Consuming Nicotine-Containing Products". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007310084>. (In Russ.)
7. Salagaj O.O., Antonov N.S., Saharova G.M., Smirnov K.A. Analiz osvedomlennosti naseleniya o merah po snizheniyu rasprostranennosti potrebleniya tabachnoy produktsii v Rossijskoj Federacii. [Analysis of public awareness of measures to reduce the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation] *Narkologiya [Narcology]* 2020; 19 (9): 18-38. (In Russ.)
8. Mohammadi I., Derakhshadeh R., Han D.D., et. al. Relative endothelial toxicity of tobacco smoke and E-cigarette aerosol: *Circulation* 2018; 138 (Suppl. 1): A16844. doi: 10.1161/circ.138.suppl_1.16844

Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации

Барина А. Н.¹

д.м.н., профессор, кафедра общественного здоровья и управления здравоохранением,
ORCID 0000-0002-8180-9340, SPIN-код: 2010-4354

Лебедева А. А.¹

аспирант, кафедра общественного здоровья и управления здравоохранением

Ладная Н. Н.²

С.Н.С.

Тайц Б. М.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра общественного здоровья и управления здравоохранением,
SPIN-код: 1579-4967

Зайцева Е. Е.³

программный директор

Леонова О. Н.⁴

к.м.н., доцент, кафедра социально значимых инфекций,
ORCID 0000-0002-4661-5591, SPIN-код: 8842-3610

Плавинский С. Л.¹

д.м.н., профессор, кафедра педагогики, философии и права,
ORCID 0000-0001-9159-6177, SPIN-код: 5660-4661

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

2 – ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

3 – Фонд «Открытый Институт здоровья населения», Москва, Российская Федерация

4 – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Плавинский Святослав Леонидович; **e-mail:** s.plavinskij@szgmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Описанный на заре эпидемии ВИЧ-инфекции в США синдром (или синдемия) совместного выявления злоупотребления психоактивными веществами, насилия и СПИД (SAVA) продолжает оставаться важным фактором риска заражения ВИЧ-инфекцией. Целью данного исследования было изучить взаимосвязь между SAVA и перенесенными ИППП, а также новыми случаями ВИЧ-инфекции среди ПИН в шести городах Российской Федерации. **Материал и методы.** Анализ базируется на данных биоповеденческого исследования, проведенного в шести городах Российской Федерации с использованием

выборки, формируемой респондентами. **Результаты.** Установлено, что статистически достоверной связи между SAVA и перенесенными ИППП при коррекции на характер выборки не прослеживается, однако, если коррекция не проводится, то распространенность ИППП в группе без SAVA составляет 4,1%, а в группе с SAVA и ударным потреблением алкоголя 9,2% ($p=0,04$). Стратифицированный анализ показал, что объединять данные мужчин и женщин нельзя и при разделении по полу статистически значимая связь между ИППП и SAVA имеется у женщин ($p=0,027$). Анализ показал, что при коррекции по месту проведения опроса, полу и возрасту, наличие SAVA в сочетании с ударным потреблением алкоголя значимо повышает риск перенесения ИППП (ОШ=2,69 [95%ДИ=1,21... 5,99], $p=0,016$). При анализе связи компонентов SAVA с новыми случаями ВИЧ-инфекции показано, что опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя приводит к повышению риска заражения ВИЧ (результаты с коррекцией на место проведения опроса, пол, возраст, совместное использование игл, образование и занятие секс-работой: ОШ=4,03 [95%ДИ=1,19...13,69], $p=0,026$). Опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя был значимо связан с такими факторами заражения ВИЧ-инфекцией, как совместное использование игл и шприцев при употреблении наркотиков (ОШ=3,07 [95% ДИ=1,02...9,24], $p=0,046$) и занятие секс-работой (ОШ=17,29 [95%ДИ=3,83...77,96], $p<0,001$). **Выводы.** Существование SAVA надо принимать во внимание при организации профилактических мероприятий в Российской Федерации и дополнять программы комплексной профилактики мероприятиями, направленными на устранение последствий неблагоприятного сочетания факторов.

Ключевые слова: синдемия, синдром SAVA, ПИН, насилие, ВИЧ-инфекция

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-48-62

Для цитирования: Баринаева А. Н., Лебедева А. А., Ладная Н. Н., Тайц Б. М., Зайцева Е. Е., Леонова О. Н., Плавинский С. Л. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации. *Медицина* 2021; 9(2): 48-62.

В связи с начавшейся пандемией заболевания, вызванного SARS-CoV-2 (Covid-19), некоторые исследователи начали говорить о прецизионном (точном) общественном здоровье, под которым понимается использование больших объемов популяционных данных для того, чтобы предоставить правильные вмешательства нуждающимся в них группам населения в то время, когда это необходимо [1,2]. Примером является американская инициатива «покончить с ВИЧ инфекцией», которая базируется на программах в 48 графствах, Пуэрто-Рико, Сан-Хуане и Вашингтоне, где возникает 50% новых случаев ВИЧ-инфекции [3]. В этой связи очень полезной для определения подгрупп, в которых надо проводить вмешательства и для определения нужных типов вмешательств является концепция синдемий. Под синдемиями понимают сочетание заболеваний и социальных обстоятельств, которые повышают вероятность заболевания или вред от него. Анализ с позиции существования синдемий был первоначально предложен для объяснения распространенности ВИЧ/СПИДа на популяционном уровне среди определенных групп населения, которые непропорционально сильно страдают от своего социально-экономического положения, социальной маргинализации, гендерного насилия и других проблем социального и иного характера [4].

Теория синдемий – это уникальный подход в медицине и общественном здоровье, потому что она требует четкого определения конкретных местных социокультурных, экономических, экологических и географических условий, влияющих на взаимодействие двух или более состояний здоровья. Синдемическая теория выросла из антропологических наблюдений в 1990-х годах о том, что СПИД был более распространен в городских условиях, где употребление психоактивных веществ и насилие

сгруппировались вместе – это стало известно как синдром злоупотребления психоактивными веществами, насилия и СПИДа (SAVA).

Синдемическая теория помогает описать тех, кто наиболее уязвим для социально-этнических факторов риска. Синдемия «SUMIC» (т.е. употребление психоактивных веществ, психические заболевания и семейные конфликты, которые не обсуждаются) подвергает афроамериканцев и особенно афроамериканских женщин высокому риску смерти и/или инвалидности, связанной с ВИЧ/СПИДом в США. Во-первых, люди, употребляющие инъекционные наркотики, подвергаются повышенному риску заражения ВИЧ по сравнению с лицами, не употребляющими наркотики, поскольку инъекционное употребление наркотиков является более значимым путем передачи ВИЧ, чем незащищенный секс. Психические заболевания часто возникают одновременно с употреблением психоактивных веществ, и оба этих фактора могут прогнозировать повышенный риск отрицательных исходов в связи с ВИЧ.

Следовательно, многие потребители психоактивных веществ сообщают, что у них диагностировали и их лечили от депрессии, шизофрении, маниакально-депрессивного расстройства и других серьезных психических заболеваний.

Наконец, отказ от разрешения семейных конфликтов может быть обычным явлением среди людей, живущих с ВИЧ, и таких синдемических факторов, как употребление психоактивных веществ и психические заболевания. Семейный конфликт – это любое открытое разногласие между членами семьи, которое может быть острым или хроническим и может быть прямо или косвенно связано с ВИЧ-инфицированным человеком и уходом за ним.

Многочисленные исследования подтверждают, что лица с тяжелыми психическими заболеваниями имеют более высокую пораженность ВИЧ-инфекцией, чем в общей популяции. При этом у них наблюдается более опасное (с точки зрения заражения) сексуальное поведение, такое как оказание секс-услуг, множественные половые партнеры и незащищенные половые контакты [5].

Поскольку влияние синдрома SAVA на риск заражения ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации пока изучено недостаточно, целью данной работы было изучить связь между данной синдемией и риском заражения инфекциями, передающимися половым путем и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах России.

Материал и методы

Методология формирования выборки и особенности исследования детально описаны ранее [6,7]. Были опрошены и обследованы потребители инъекционных наркотиков в 6

городах Российской Федерации (Екатеринбург, Кемерово, Красноярск, Пермь, Санкт-Петербург, Томск), причем участники привлекались в исследование с помощью метода выборки, формируемой респондентами (ВФР), что позволяет получить большую репрезентативность данных, близкую к случайной выборке, но в отсутствие основы выборки [8].

Для определения наличия синдрома SAVA был использован следующий подход: по определению считалось, что все респонденты злоупотребляют психоактивными веществами. Для оценки второго компонента – насилия использовались ответы на вопрос о том, подвергался ли респондент физическому или сексуальному насилию. Положительный тест на ВИЧ характеризовал последний компонент. Наличие всех трех компонентов обозначалось как полный синдром SAVA. В том случае, если ВИЧ-инфекции не было, то такой вариант обозначался как неполный синдром SAVA, в определение которого еще включалось психологическое, вербальное/психологическое насилие (крики и ругань в отношении респондента). Кроме того, рассчитывалась суммарная шкала SAVA, которая учитывала еще положительный ответ на вопрос о еженедельном или ежедневном ударном потреблении алкоголя и непостоянном использовании презервативов. Существуют данные о том, что в рамках синдрома SAVA с риском насилия больше связано употребление кокаина и алкоголя [9], поэтому дополнительно был рассчитан и учтен в анализе влияния на распространенность ИППП показатель SAVA, который в определение включал частое (еженедельное или ежедневное) ударное употребление алкоголя (более 6 алкогольных доз или 80 мл чистого спирта за раз).

У ряда респондентов отсутствовала информация о возрасте, либо о возрасте начала употребления наркотиков, либо были отсутствующие или маловероятные данные о количестве половых партнеров за последние 6 месяцев (например, 600), которые давали вознаграждение за секс или предоставляли секс в обмен на защиту¹. Чтобы не терять в анализе этих респондентов отсутствующие данные были замещены на средние значения по всему массиву данных.

Методика оценки новых случаев ВИЧ была описана ранее [10] и базировалась на сопоставлении результатов последнего теста на ВИЧ-инфекцию, который был выполнен респонденту с результатами тестирования в данном исследовании. При анализе влияния на частоту новых случаев синдрома SAVA использовать информацию о результатах тестирования на ВИЧ-инфекцию было нельзя, поэтому использовались компоненты полного синдрома SAVA без информации о наличии ВИЧ-инфекции, неполный SAVA и компоненты полного SAVA в сочетании с информацией о частом ударном потреблении алкоголя.

Следует отметить, что сложный характер выборки требовал не вполне обычных подходов при анализе данных. Обычные доли и средние значения, которые рассчитываются при

¹ Определение секс-работы

использовании простой случайной выборки и характеризуют как выборочные показатели, так и являются оценками популяционных значений. А в ВФР каждый включенный в выборку имеет различную вероятность быть в нее включенным: лица с большими сетями знакомых имеют большую вероятность быть включенными в выборку в сравнении с теми, у кого круг знакомых меньше.

Поэтому для анализа данных, полученных методом ВФР, был использован подход, предложенный Selvaraj и соавт. [11]. Метод коррекции выборочных оценок для получения популяционных, предложенный этими авторами носит название RDS-MOD. Для использования этого метода вначале из базы данных были удалены результаты всех первичных респондентов, и установлены цепочки всех респондентов, связанные с респондентами первой волны. Каждая такая цепочка рассматривалась как кластер (связанные наблюдения). Весовые коэффициенты были рассчитаны путем взятия величины, обратной размеру сети знакомых данной группы. Далее весовой коэффициент умножался на отношение количества респондентов к сумме весовых коэффициентов так, чтобы окончательная сумма весовых коэффициентов была бы равна количеству респондентов [12].

Этот весовой коэффициент соответствует оценкам RDS-II. Соответственно, популяционные оценки рассчитывались при помощи процедур, предназначенных для анализа сложных выборочных планов (PROC SURVEYFREQ, SURVEYLOGISTIC) системы SAS с указанием в качестве весового коэффициента величины, обратной размеру сети знакомых и кластерной переменной в виде цепочки респондентов, связанных с респондентами первой волны. Город проведения исследования использовался в качестве стратификационной переменной. Для оценки наличия связи между переменными в таблицах использовался тест χ^2 Рао-Скотта второго порядка. Также использовался стратифицированный анализ без коррекции долей с проверкой гомогенности страт по Бреслоу-Дэю (PROC FREQ).

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SAS OnDemand for Academics (SAS Institutes Inc., Cary, NC, USA).

Результаты

Данные литературы указывают, что 32% женщин с ВИЧ-инфекцией в исследовании в США являлись жертвами сексуального насилия [13] и при этом женщины с ВИЧ-инфекцией испытывают более высокий уровень психологического стресса и депрессии от насилия [14]. Поэтому вначале был проведен анализ взаимосвязи синдрома SAVA с перенесенными ИППП. В этом анализе учитывалось еще два связанных с полным синдромом SAVA варианта ответов. Во-первых, учитывалось большое число компонентов SAVA (5/6), включая сексуальное, физическое и психологическое насилие, а также частое

ударное потребление алкоголя, но не учитывались результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию. Таких респондентов было выявлено 81 из 2104 человек, откорректированная на сложный характер выборки распространенность составила 3,24% (95% ДИ=2,19-4,28%). Во-вторых, при анализе полного синдрома SAVA дополнительно учитывалось частое ударное потребление алкоголя. Таких респондентов было 65, что давало откорректированную в связи с особенностями формирования выборки распространенность в 2,53% (95% ДИ=1,52-3,55%). Результаты унивариантного анализа всех показателей синдрома SAVA представлены в таблице 1.

Таблица 1. Взаимосвязь между наличием синдрома SAVA и перенесенным ИППП

SAVA	Нет SAVA/ No SAVA		Есть SAVA/ SAVA		p
	n/N	% (95% ДИ/ 95%CI)	n/N	% (95% ДИ/95%CI)	
Полный/ Full	71/1843	3,57% [2,57...4,58%]	14/261	4,18% [1,84...6,53%]	0,639
Неполный/ Incomplete*	21/688	3,05% [1,33...4,77%]	64/1416	3,96% [2,71...5,20%]	0,435
Высокие баллы SAVA/ High SAVA Score (5/6)	78/2023	3,60% [2,61...4,59%]	7/81	9,23% [0,07...15,21%]	0,320
Полный + ударное потребление алкоголя/ Full SAVA + binge drinking	83/2039	3,63% [2,72...4,54%]	6/65	9,48% [3,59...15,36]	0,103

* означает отсутствие результатов HIV+

Доли без коррекции: Нет SAVA – 3,9%, есть – 6,9%, $p=0,24$; для неполного SAVA – 3,2% и 4,7%, соответственно; $p=0,12$. Для высоких баллов SAVA – 4,0% и 9,9%, соответственно, $p=0,04$. Для полного SAVA с частым ударным потреблением алкоголя – 4,06% и 9,23% соответственно, $p=0,04$.

Как видно из этой таблицы, по всем анализируемым формам SAVA частота перенесенных в последние 12 месяцев ИППП была выше, чем у лиц без SAVA. Однако различия не достигали уровня статистической значимости, при этом следует помнить, что доли были откорректированы на сложный характер выборки с учетом размеров персональной сети контактов респондента среди ПИН. Кроме того, не учитывался пол опрошенных. Для получения более полной картины был проведен расчет доли лиц, перенесших ИППП без коррекции на сложный характер выборки, и оценено наличие связи изучаемых показателей. Доля лиц с ИППП была выше среди тех, кто был отнесен к группе, имеющей признаки SAVA. Однако, если для полного и неполного синдромов SAVA различия не достигали уровня статистической значимости, то для высоких баллов SAVA – наличия 5 или 6 признаков (из числа сексуального, физического или психологического насилия, ударного потребления алкоголя и потребления психоактивных веществ) доля лиц с ИППП составила 9,9% против 4,0% с другим числом баллов и различия были статистически достоверными ($p=0,04$). Также достоверными были различия для полного синдрома SAVA, когда респонденты еще сообщали о частом (еженедельном и чаще) ударном потреблении алкоголя – соответствующие доли составили 9,2% в сравнении с 4,1%, p составила 0,04.

Далее был проведен стратифицированный по полу анализ (также без коррекции долей). Анализ в случае полного синдрома SAVA показал, что объединять мужчин и женщин в анализе нельзя, поскольку тест Бреслоу-Дэя на гомогенность отношений шансов был значимым ($p=0,035$). Рассмотрение таблиц для мужчин и женщин отдельно указало на отсутствие достоверных связей у мужчин ($p=0,827$): доля респондентов, которые переносили ИППП составила 2,7% в группе SAVA и 3,5% в группе без SAVA, что могло быть связано с меньшим числом сексуальных контактов у мужчин с ВИЧ-инфекцией. В то же время у женщин различия были высоко достоверными ($p=0,027$) с долей сообщивших о наличии ИППП в течение прошлого года в 11,7% среди лиц с полным синдромом SAVA и 4,6% среди тех, у кого его не было. Аналогичная ситуация наблюдалась при анализе неполного синдрома SAVA: тест Бреслоу-Дэя указывал на необходимость учета различий данных, полученных у мужчин и женщин ($p=0,004$). У мужчин различия между группами с SAVA и без него были не достоверными (3,2% и 3,8%, $p=0,644$), а вот у женщин статистически значимыми (7,2 и 1,4%, $p=0,001$). В случае высоких оценок по шкале SAVA тест Бреслоу-Дэя показывал, что объединять данные можно ($p=0,167$) и хотя индивидуальные данные для мужчин были не достоверными ($p=0,524$), с учетом достоверно различающихся данных для женщин (16,7% в сравнении с 4,9%, $p=0,018$), суммарные данные достигали уровня значимости и показывали, что с коррекцией по полу можно было говорить о практически двукратном повышении шансов заболевания ИППП при наличии высоких оценок по шкале SAVA (ОШ=2,3, 95% ДИ=1,03-5,23, $p=0,038$). Анализ частоты перенесенных ИППП в связи с наличием полного синдрома SAVA с включением в определение частого ударного потребления алкоголя показал, что его лучше выполнять с учетом пола. Тест Бреслоу-Дэя показал наличие доказательств против гомогенности отношений шансов ($p=0,047$). У мужчин различия были не достоверными (4% в группе с SAVA и 3,4% в группе без SAVA, $p=0,686$, однако надо учитывать небольшую численность группы мужчин с таким определением SAVA – 50 человек). У женщин численность также была небольшой (15 человек), однако учитывая большую разницу в доле переносивших ИППП (26,7% и 4,9%), различия достигали уровня значимости.

Проведенный анализ показал, что для полного понимания картины необходимо проводить анализ на всем массиве данных, однако учитывать при этом пол и сложный характер выборки. Для этого была выполнена логистическая регрессия с учетом пола, возраста и места проведения опроса (табл. 2).

Таблица 2. Результаты анализа взаимосвязи между перенесенным ИППП и синдромом SAVA (логистическая регрессия с учетом места проведения опроса, пола и возраста).

Тип SAVA/ SAVA type	ОШ/OR [95% ДИ/ 95% CI]	p
Полный/ Full SAVA	1,33 [0,68...2,58]	0,404
Неполный/ Incomplete SAVA	1,25 [0,60...2,58]	0,549
Высокие баллы SAVA/ High SAVA score (5/6)	1,71 [0,57...5,19]	0,335
Полный + ударное потребление алкоголя/ Full SAVA + Binge Drinking	2,69 [1,21... 5,99]	0,016

Взаимосвязь между SAVA и рисками заражения ИППП была выявлена и в других исследованиях. Chen и соавт. [15] показали, что факторы, образующие SAVA, включая аресты и изнасилования, коррелируют с наличием симптомов ИППП у секс работников, обслуживающих водителей-дальнобойщиков на пути из Мексики в США. Senn и соавт. описали синдром, состоящую из насилия со стороны партнера, употребления психоактивных веществ, депрессии и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), среди пациентов, посещающих городскую клинику по лечению ИППП в США [16].

Далее был проведен анализ связи между компонентами синдрома SAVA и новыми случаями ВИЧ-инфекции. Под новыми случаями понимались такие результаты тестирования на наличие ВИЧ-инфекции, когда респондент тестировался в течение прошедшего года и результат теста был отрицательным, а при тестировании в рамках данного исследования результат был положительным (метод ретроспективной когорты). Так как включение в определение SAVA наличия ВИЧ-инфекции делало бы анализ невозможным (поскольку, по определению, отсутствие ВИЧ-инфекции исключает появление новых случаев ВИЧ у респондентов без SAVA и, соответственно, приводит к тому, что все новые случаи находятся в группе с SAVA), анализировались компоненты полного SAVA – опыт сексуального и/или физического насилия, а также опыт сексуального и/или физического насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя. Лиц с опытом сексуального и/или физического насилия было 436 из 2104 человек, что давало откорректированную на сложный характер выборки распространенность 19,96% (95% ДИ=16,86-23,07%). Лиц с опытом сексуального и/или физического насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя было 117 человек, что давало откорректированную на сложный характер выборки распространенность в 4,71% (95% ДИ=3,47-5,94%). Кроме того, анализировались, как и в случае ИППП, неполный синдром SAVA (опыт физического, сексуального или психологического насилия вне зависимости от результатов тестирования на наличие ВИЧ-инфекции) и высокие баллы SAVA, под которыми понимались 5-6 баллов из числа признаков SAVA – злоупотребления психоактивными веществами и насилия по отношению к респонденту.

Поскольку разные факторы могли влиять на взаимосвязь перечисленных выше компонентов и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, анализ выполнялся с помощью логистической регрессии, где показатели связи корректировались на пол респондента, возраст, место проведения опроса, факт совместного использования игл, образования и фактов занятия секс-работой. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, компоненты полного синдрома SAVA – инъекционное потребление наркотиков (все респонденты) и опыт физического и/или сексуального насилия не были связаны с новыми случаями ВИЧ-инфекции, так же, как и неполный SAVA (где добавлялся еще компонент психологического насилия) и высокие баллы SAVA. В тоже время, если анализировались компоненты полного синдрома SAVA в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя, то такая ассоциация присутствовала ($p=0,026$).

Таблица 3. Результаты анализа взаимосвязи между компонентами синдрома SAVA (логистическая регрессия с учетом места проведения опроса, пола, возраста, совместного использования игл, образования и занятия секс-работой) и новыми случаями ВИЧ-инфекции.

Индикатор/ Variable	ОШ/ OR [95%ДИ/ 95%CI]	p
Опыт физического и/или сексуального насилия/ Physical and/or sexual victimization	0,75 [0,31...1,77]	0,499
Неполный SAVA/ Incomplete SAVA score	0,70 [0,35...1,39]	0,301
Высокие баллы SAVA/ High SAVA (5/6)	1,47 [0,28...7,64]	0,643
Опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя/ Physical and/or sexual victimization with frequent binge drinking	4,03 [1,19...13,69]	0,026

Необходимо обратить внимание на то, что с новыми случаями ВИЧ-инфекции была связана именно синдемия насилия, потребления наркотиков и алкоголя, поскольку при использовании логистической регрессионной модели, где сочетание всех компонентов (опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя) заменялось только на частое ударное потребление алкоголя, связь становилась недостоверной (ОШ=1,88; 95% ДИ=0,88-4,00, p=0,100).

Было важно также установить, какое поведение риска могло опосредовать взаимосвязь между компонентами SAVA и новыми случаями ВИЧ-инфекции. Результаты этого анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты анализа взаимосвязи между компонентами синдрома SAVA (логистическая регрессия с учетом места проведения опроса, пола, возраста и образования) и рядом факторов риска ВИЧ-инфекции у лиц, считавших, что у них ВИЧ-инфекции нет.

Индикатор/ Variable	Совместное использование игл и шприцев/ Sharing needles and syringes	Занятие секс-работой/ Participation in sex work	Непостоянное использование презервативов/ Impermanent use of condoms
Опыт физического и/или сексуального насилия/ Physical and/or sexual victimization	1,75 [1,06...2,88], p=0,028	2,73 [0,59...12,64], p=0,195	1,01 [0,56...1,80], p=0,995
Неполный SAVA/ Incomplete SAVA	2,25 [1,36...3,71], p=0,002	3,50 [1,02...12,01], p=0,047	1,11 [0,66...1,87], p=0,699
Высокие баллы SAVA /High SAVA scores (5/6)	7,41 [2,24...24,45], p=0,001	16,05 [2,31...111,40], p=0,006	13,37 [3,13...57,07], p=0,001
Опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя/ Physical and or sexual victimization with frequent binge drinking	3,07 [1,02...9,24], p=0,046	17,29 [3,83...77,96], p<0,001	1,30 [0,53...3,16], p=0,563

Примечание. В ячейках таблицы: ОШ [95% ДИ], значение p.

Как видно из таблицы, действительно опыт физического и/или сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя был значимо связан с такими факторами заражения ВИЧ-инфекцией, как совместное использование игл и шприцев при употреблении наркотиков ($ОШ=3,07$ [95% ДИ=1,02...9,24], $p=0,046$) и занятие секс-работой ($ОШ=17,29$ [95% ДИ=3,83...77,96], $p<0,001$). При этом данный набор синдемических факторов не был связан с непостоянным использованием презервативов. В то же время высокие баллы SAVA были связаны со всеми тремя анализировавшимися типами рискованного поведения. Как видно из предыдущей таблицы, с новыми случаями ВИЧ-инфекции высокие баллы SAVA связаны не были ($ОШ=1,47$ [95% ДИ=0,28...7,64], $p=0,643$). Аналогичным образом, признаки неполного SAVA имели связь с совместным употреблением игл и шприцев и секс-работой, но не с новыми случаями ВИЧ. Это показывает, что предположение о том, что связь варианта SAVA в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя с новыми случаями ВИЧ-инфекции вряд ли опосредуется изученными в исследовании факторами риска, а представляет собой пример истинного синдемического усиления различных факторов, играющих роль в развитии ВИЧ-инфекции и ее неблагоприятных исходах. По этой причине существование SAVA надо принимать во внимание при организации профилактических мероприятий в Российской Федерации и дополнять программы комплексной профилактики мероприятиями, направленными на устранение последствий неблагоприятного сочетания факторов.

Для борьбы с SAVA предлагается использовать ряд вмешательств, для которых есть доказательства эффективности: скрининг на насилие со стороны партнеров и направление на консультирование и предоставление дополнительных услуг, что может быть интегрировано с программами тестирования на ВИЧ-инфекцию или программами комплексной профилактики ВИЧ-инфекции; интегрированные программы профилактики ВИЧ-инфекции и домашнего насилия; расширение мероприятий в области профилактики ВИЧ-инфекции или увеличения приверженности терапии с охватом проблем психологической травмы; структурные мероприятия и первичная профилактика насилия и употребления наркотиков, направленные на определенные группы населения [9].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показывает, что если данные анализировались с учетом сложного характера выборки, то ни одна комбинация не была достоверно связана с большей частотой ИППП. Однако если коррекция не выполнялась, то присутствие 5-6 компонент SAVA из 6 анализировавшихся и полный синдром SAVA при наличии частого ударного потребления алкоголя оказывались связанными с частотой ИППП. Выполненный (также без коррекции) стратифицированный анализ показал, что в случае ИППП объединять данные мужчин и женщин нельзя, поскольку у женщин с SAVA такая связь в ряде групп присутствовала. По этой причине была выполнена логистическая регрессия,

которая позволяла учитывать и сложный характер выборки, и провести коррекцию данных по полу и возрасту, используя полный массив данных. Ее результаты показали, что с ИППП был связан полный синдром SAVA, но если респонденты сообщают о частом ударном потреблении алкоголя. Поскольку связь SAVA и ИППП была подтверждена, далее была предпринята попытка оценить связь этой синдемии и новых случаев ВИЧ-инфекции. Этот анализ показал, что опыт перенесенного физического/сексуального насилия в сочетании с частым ударным потреблением алкоголя – по результатам логистической регрессии с учетом места проведения опроса, пола, возраста, совместного использования игл, образования и занятия секс-работой – связан с большей частотой новых случаев ВИЧ-инфекции. При этом само по себе ударное потребление алкоголя не было связано с резко повышенной частотой новых случаев ВИЧ-инфекции и, в данном случае, можно было говорить о синдемичных взаимодействиях. Подтверждением этому служило также и то, что когда был выполнен анализ связи ряда факторов риска (занятие секс-работой, совместное использование игл и шприцев при употреблении наркотиков, непостоянное применение презервативов) с компонентами SAVA, было установлено, что такая связь существует, а вот с новыми случаями ВИЧ-инфекции связи не было, но у новых случаев ВИЧ-инфекции была связь с опытом виктимизации и ударного потребления алкоголя. Таким образом, при проведении профилактической работы надо усиливать акцент на структурных факторах риска заражения ВИЧ-инфекцией среди ПИН (насилие и стигматизация), а также обратить особое внимание на сочетание опыта перенесенного насилия, потребления наркотических веществ и алкоголя, это сочетание, в данной группе, представляет собой синдемию. Синдемия может очень дорого обойтись обществу, что показывает пример Нью-Йорка, где возникновение синдемии ВИЧ, туберкулеза и убийств, после фискального кризиса 1975 года, когда в результате сокращения бюджета был ограничен доступ к социальным услугам и системе здравоохранения, произошло ухудшение жилищных условий, продолжавшееся на протяжении почти 20 лет, что привело к необходимости потратить на лечение более 50 млрд. долларов, а выигрыш бюджета составил менее 10 млрд. долларов [17].

Вклад авторов в подготовку статьи

1. Вклад в концепцию и план исследования – А. Н. Баринаова, Н. Н. Ладная, С. Л. Плавинский.
2. Вклад в сбор данных – Е. Е. Зайцева, Н. Н. Ладная.
3. Вклад в анализ данных и выводы – А. А. Лебедева, А. Н. Баринаова, Б. М. Тайц, О. Н. Леонова, С. Л. Плавинский, С. Л. Данишевский.
4. Вклад в подготовку рукописи – А. А. Лебедева, А. Н. Баринаова, Б. М. Тайц, О. Н. Леонова.

Литература

1. Rasmussen S.A., Khoury M.J., del Rio C. Precision Public Health as a Key Tool in the COVID-19 Response. *JAMA*. 2020 Sep 8;324(10):933-934. doi: 10.1001/jama.2020.14992
2. Khoury M.J., Engelgau M., Chambers D.A., Mensah G.A. Beyond Public Health Genomics: Can Big Data and Predictive Analytics Deliver Precision Public Health? *Public Health Genomics* 2018; 21(5-6): 244-250.
3. Katz I., Jha A.K. HIV in the United States: Getting to Zero Transmissions by 2030. *JAMA* 2019 Mar; 321(12): 1153-1154.
4. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inquiry in Creative Sociology* 1996; 24(2): 99-110.
5. Senn T.E., Carey M.P. HIV, STD, and Sexual Risk Reduction for Individuals with a Severe Mental Illness: Review of the Intervention Literature. *Curr Psychiatry Rev.* 2008 May; 4(2): 87-100.
6. Плавинский С.Л., Ладная Н.Н., Баринаева А.Н., Зайцева Е.Е. Эпидемиологический надзор II поколения за ВИЧ-инфекцией. Распространенность ВИЧ-инфекции и рискованного поведения среди уязвимых групп населения в 7 регионах Российской Федерации, результаты био-поведенческого исследования, 2017. ОИЗ; 2018.
7. Плавинский С.Л., Ладная Н.Н., Зайцева Е.Е., Баринаева А.Н. Пораженность ВИЧ-инфекцией среди уязвимых групп населения в России – результаты интегрированного биоповеденческого исследования в 2017 г. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; (6): 10-18.
8. Heckathorn D.D. Respondent-driven sampling: a new approach to the study of hidden populations. *Social problems* 1997; 44(2): 174-199.
9. Gilbert L., Raj A., Hien D., Stockman J., Terlikbayeva A., Wyatt G. Targeting the SAVA (Substance Abuse, Violence, and AIDS) Syndemic Among Women and Girls: A Global Review of Epidemiology and Integrated Interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jun; 69 Suppl 2: S118-127.
10. Плавинский С.Л., Бобрик А.В., Баринаева А.Н., Ерошина К.М., Новожилов А.В. Эффективность программ снижения вреда для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Российский семейный врач* 2009; 13(2): 20-24.
11. Selvaraj V., Boopathi K., Paranjape R., Mehendale S. A single weighting approach to analyze respondent-driven sampling data. *Indian J Med Res.* 2016 Sep; 144(3): 447-459.
12. Carballo-Dieguez A., Balan I., Marone R., Pando M.A., Dolezal C., Barreda V., et al. Use of respondent driven sampling (RDS) generates a very diverse sample of men who have sex with men (MSM) in Buenos Aires, Argentina. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27447.
13. Bedimo A.L., Kissinger P., Bessinger R. History of sexual abuse among HIV-infected women. *Int J STD AIDS* 1997; 8(5): 332-335.
14. Meyer J.P., Springer S.A., Altice F.L. Substance abuse, violence, and HIV in women: a literature review of the syndemic. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 Jul; 20(7): 991-1006.
15. Chen N.E., Strathdee S.A., Uribe-Salas F.J., Patterson T.L., Rangel M.G., Rosen P., et al. Correlates of STI symptoms among female sex workers with truck driver clients in two Mexican border towns. *BMC Public Health* 2012; 12:1000.
16. Senn T.E., Carey M.P., Venable P.A. The intersection of violence, substance use, depression, and STDs: testing of a syndemic pattern among patients attending an urban STD clinic. *J Natl Med Assoc.* 2010 Jul; 102(7): 614-620.
17. Freudenberg N., Fahs M., Galea S., Greenberg A. The impact of New York City's 1975 fiscal crisis on the tuberculosis, HIV, and homicide syndemic. *Am J Public Health* 2006 Mar; 96(3): 424-434.

Association of Substance Abuse, Violence, HIV/AIDS (SAVA) Syndrome with STI and HIV-Infection Among Injecting Drug Users in Six Cities of Russian Federation

Barinova A. N.¹

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Public Health and Health Administration,
ORCID 0000-0002-8180-9340, SPIN-code: 2010-4354*

Lebedeva A. A.¹

Postgraduate, Chair for Public Health and Health Administration

Ladnaya N. N.²

Chief Researcher

Tayts B. M.¹

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Public Health and Health Administration,
SPIN-code: 1579-4967*

Zaytseva E. E.³

Program Director

Leonova O. N.⁴

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Socially Significant Infections,
ORCID 0000-0002-4661-5591, SPIN-code: 8842-3610*

Plavinskii S. L.¹

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Teaching, Philosophy and Law,
ORCID 0000-0001-9159-6177, SPIN-code: 5660-4661*

1 – Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Training «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

2 – Federal Budget Institution of Science «Central research institute of epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

3 – Open Health Institute Foundation, Moscow, Russia

4 – Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Training «First Saint-Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding Author: Sviatoslav Plavinskij; **e-mail:** s.plavinskij@szgmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction. Described at the beginning of HIV epidemics in the USA syndrome (or syndemia) of substance abuse, violence and AIDS (SAVA) still continue to be an important risk factor for HIV-infection acquisition. The goal of this study was to analyze association between SAVA and STI and also new cases of HIV infection among IDU in six cities in Russian Federation. **Materials and methods.** Analysis is based on the data from bio-behavioral survey conducted in six Russian cities with help of respondent-driven sampling. **Results.** It was found no statistically significant association between SAVA and STI after correction for sampling, but without correction STI prevalence in group without SAVA was 4.1% and in group with SAVA and binge drinking - 9,2% ($p=0.04$). Stratified analysis showed that it is impossible to combine data from males and females and in case of separate analysis statistically significant association between SAVA and STI exists in females ($p=0.027$). Analysis with adjustment for interview site, gender and age SAVA with binge drinking significantly elevates STI risk ($OR=2.69$ [95%CI=1.21... 5.99], $p=0.016$). Study of association between SAVA components and new cases of HIV found that experience of physical and/or sexual violence combined with binge drinking increase risk of HIV acquisition (adjusted for interview site, gender, age, needle/syringe sharing, education and sex work $OR=4.03$ [95%CI=1.19...13.69], $p=0.026$). Experience of physical and/or sexual violence combined with binge drinking was significantly associated with such HIV risk factors as

needle and syringe sharing (OR=3.07 [95%CI=1.02...9.24], $p=0.046$) and sex work (OR=17.29 [95%CI=3.83...77.96], $p<0.001$). **Conclusion.** SAVA existence should be taken into account when planning preventive measures in Russian Federation and existing programs of comprehensive prevention should have components designed to decrease consequences of syndemia.

Keywords: syndemics, SAVA syndrome, IDU, violence, HIV-infection

References

1. Rasmussen S.A., Khoury M.J., del Rio C. Precision Public Health as a Key Tool in the COVID-19 Response. *JAMA*. 2020 Sep 8;324(10):933-934. doi: 10.1001/jama.2020.14992
2. Khoury M.J., Engelgau M., Chambers D.A., Mensah G.A. Beyond Public Health Genomics: Can Big Data and Predictive Analytics Deliver Precision Public Health? *Public Health Genomics* 2018; 21(5-6): 244-250.
3. Katz I., Jha A.K. HIV in the United States: Getting to Zero Transmissions by 2030. *JAMA* 2019 Mar; 321(12): 1153-1154.
4. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inquiry in Creative Sociology* 1996; 24(2): 99-110.
5. Senn T.E., Carey M.P. HIV, STD, and Sexual Risk Reduction for Individuals with a Severe Mental Illness: Review of the Intervention Literature. *Curr Psychiatry Rev.* 2008 May; 4(2): 87-100.
6. Plavinskij S.L., Ladnaya N.N., Barinova A.N., Zajceva E.E. Epidemiologicheskij nadzor II pokoleniya za VICH-infekcij. Rasprostranennost' VICH-infekcii i riskovannogo povedeniya sredi uyazvimykh grupp naseleniya v 7 regionah Rossijskoj Federacii, rezul'taty bio-povedencheskogo issledovaniya. [Epidemiological surveillance of the second generation for HIV infection. Prevalence of HIV infection and risk behavior among vulnerable groups of the population in 7 regions of the Russian Federation, results of a bio-behavioral study.] 2017. OIZ; 2018. (In Russ.)
7. Plavinskij S.L., Ladnaya N.N., Zajceva E.E., Barinova A.N. Porazhennost' VICH-infekcij sredi uyazvimykh grupp naseleniya v Rossii – rezul'taty integrirovannogo biopovedencheskogo issledovaniya v 2017 g. [Prevalence of HIV infection among vulnerable populations in Russia – the results of an integrated biobehavioral study in 2017.] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]* 2018; (6): 10-18. (In Russ.)
8. Heckathorn D.D. Respondent-driven sampling: a new approach to the study of hidden populations. *Social problems* 1997; 44(2): 174-199.
9. Gilbert L., Raj A., Hien D., Stockman J., Terlikbayeva A., Wyatt G. Targeting the SAVA (Substance Abuse, Violence, and AIDS) Syndemic Among Women and Girls: A Global Review of Epidemiology and Integrated Interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Jun; 69 Suppl 2: S118-127.
10. Plavinskij S.L., Bobrik A.V., Barinova A.N., Eroshina K.M., Novozhilov A.V. Effektivnost' programm snizheniya vreda dlya predotvrashcheniya rasprostraneniya VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii. [Effectiveness of harm reduction programs to prevent the spread of HIV infection in the Russian Federation.] *Rossiiskij semejnyj vrach [Russian family doctor]* 2009; 13(2): 20-24. (In Russ.)
11. Selvaraj V., Boopathi K., Paranjape R., Mehendale S. A single weighting approach to analyze respondent-driven sampling data. *Indian J Med Res.* 2016 Sep; 144(3): 447-459.
12. Carballo-Dieguez A., Balan I., Marone R., Pando M.A., Dolezal C., Barreda V., et al. Use of respondent driven sampling (RDS) generates a very diverse sample of men who have sex with men (MSM) in Buenos Aires, Argentina. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27447.

13. Bedimo A.L., Kissinger P., Bessinger R. History of sexual abuse among HIV-infected women. *Int J STD AIDS* 1997; 8(5): 332-335.
14. Meyer J.P., Springer S.A., Altice F.L. Substance abuse, violence, and HIV in women: a literature review of the syndemic. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 Jul; 20(7): 991-1006.
15. Chen N.E., Strathdee S.A., Uribe-Salas F.J., Patterson T.L., Rangel M.G., Rosen P., et al. Correlates of STI symptoms among female sex workers with truck driver clients in two Mexican border towns. *BMC Public Health* 2012; 12:1000.
16. Senn T.E., Carey M.P., Venable P.A. The intersection of violence, substance use, depression, and STDs: testing of a syndemic pattern among patients attending an urban STD clinic. *J Natl Med Assoc.* 2010 Jul; 102(7): 614-620.
17. Freudenberg N., Fahs M., Galea S., Greenberg A. The impact of New York City's 1975 fiscal crisis on the tuberculosis, HIV, and homicide syndemic. *Am J Public Health* 2006 Mar; 96(3): 424-434.

Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19

Малыгин А. С.¹

врач-клинический фармаколог

Андреев С. С.¹

заведующий, отделение клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог

Царенко С. В.^{2,1}

д.м.н., профессор, факультет фундаментальной медицины², анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации¹

Петрушин М. А.³

врач-анестезиолог-реаниматолог, руководитель реанимационной службы

1 – ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

3 – ГБУЗ «Тверская областная клиническая больница», г. Тверь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Малыгин Александр Сергеевич; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и результатов микробиологического исследования крови пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в инфекционном госпитале городской клинической больницы № 52 города Москвы в 2020 году. Для каждого изолята *Klebsiella pneumoniae* определена чувствительность к основным антибактериальным средствам, охарактеризован фенотип возбудителя (MDR, XDR, PDR). Результаты исследования обработаны статистически и оформлены в виде реестра случаев бактериемии. Большинство изолятов патогенов (79%) было выделено из крови пациентов, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В структуре бактериемии *Klebsiella pneumoniae* занимала первое место, частота встречаемости патогена составила 41,1% (282/686). Чувствительными к антибиотикам были только 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, встречаемость антибиотикорезистентных штаммов по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Большинство выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* были карбапенем-резистентными (85,4%), 11,1% – колистин-резистентными, 10,6% изолятов были продуцентами β-лактамаз расширенного спектра.

Ключевые слова: бактериемия, антибиотикорезистентность, *Klebsiella pneumoniae*, COVID-19

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-63-74

Для цитирования: Малыгин А. С., Андреев С. С., Царенко С. В., Петрушин М. А.

Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19. Медицина 2021; 9(2): 63-74.

Введение

Бактериальные и грибковые инфекции являются наиболее частыми осложнениями вирусных пневмоний. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, длительным пребыванием в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) подвержены

высокому риску развития вторичных инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью [1-2]. Оценка риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами необходима для принятия решения о своевременной и эффективной эмпирической антибактериальной терапии [3].

Распространение энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) представляет глобальную угрозу для здравоохранения ввиду узкого спектра терапевтических опций [4] и повышенной ассоциацией с неблагоприятными клиническими исходами [5]. Предпосылками для возникновения штаммов с МЛУ послужило широкое применение цефалоспоринов и фторхинолонов, что привело к появлению энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [6]. Увеличение частоты использования карбапенемов стимулировало распространение карбапенем-резистентных энтеробактерий (англ. carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) [7]. Появление микроорганизмов, обладающих геном *mcr*, привело к формированию устойчивости к полимиксинам [8-9], что представляет глобальную угрозу для здравоохранения ввиду потери возможности лечения инфекций, вызванных CRE [10].

Механизмы резистентности энтеробактерий к карбапенемам включают гиперпродукцию хромосомных β -лактамаз Amp C или БЛРС в сочетании с нарушением проницаемости клеточной стенки, потерей пориновых каналов, а также ферментативную инактивацию антибиотика за счет продукции карбапенемаз [11]. Наиболее распространенный возбудитель гнойно-септических осложнений из семейства энтеробактерий, *Klebsiella pneumoniae*, является «коллектором» генов антибиотикорезистентности [12], продуцентом множества карбапенемаз, в частности OXA-48, NDM-1, KPC, VIM типов [13]. Бактериемии, вызванные устойчивыми к карбапенемам изолятами, ассоциированы с высокой летальностью [14-17].

Профиль резистентности энтеробактерий вариабелен в зависимости от региона и стационара. Осуществление локального микробиологического мониторинга необходимо для своевременной разработки и коррекции протоколов антибактериальной терапии [18].

Цель исследования

Цель исследования – оценить антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в инфекционном госпитале.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и результатов микробиологического исследования крови пациентов с COVID-19, проходивших лечение в инфекционном

госпитале городской клинической больницы №52 города Москвы в 2020 году. Диагноз коронавирусной инфекции был подтвержден результатами ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка. У всех включенных в исследование пациентов имелись признаки вторичной бактериальной инфекции и в крови была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. В работе проанализирована частота клебсиеллезной бактериемии. Исследована структура назначений антибактериальных средств эмпирической и этиотропной терапии.

Для всех изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19 была проведена оценка антибиотикорезистентности. Идентификацию возбудителей проводили с использованием MALDI-TOF масс-спектрометра и программно-аппаратного комплекса MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность к антибиотикам исследовали на автоматическом бактериологическом анализаторе Phoenix-100 (Becton Dickinson, США) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [19] и протоколом клинических лабораторных стандартов [20]. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли [21] для следующих антибактериальных средств: цефалоспорины (цефотаксим, цефепим, цефтазидим), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), карбапенемы (имипенем, меропенем), полимиксины (колистин), антибиотики разных групп (азтреонам, фосфомицин, тигециклин), сульфаниламиды (ко-тримоксазол), фторхинолоны (левофлоксацин). Для приготовления рабочих растворов использовали субстанции антибактериальных средств (Molekula GmbH; Германия). Способность *Klebsiella pneumoniae* продуцировать β -лактамазы расширенного действия (БЛРС) определяли согласно протоколу [20].

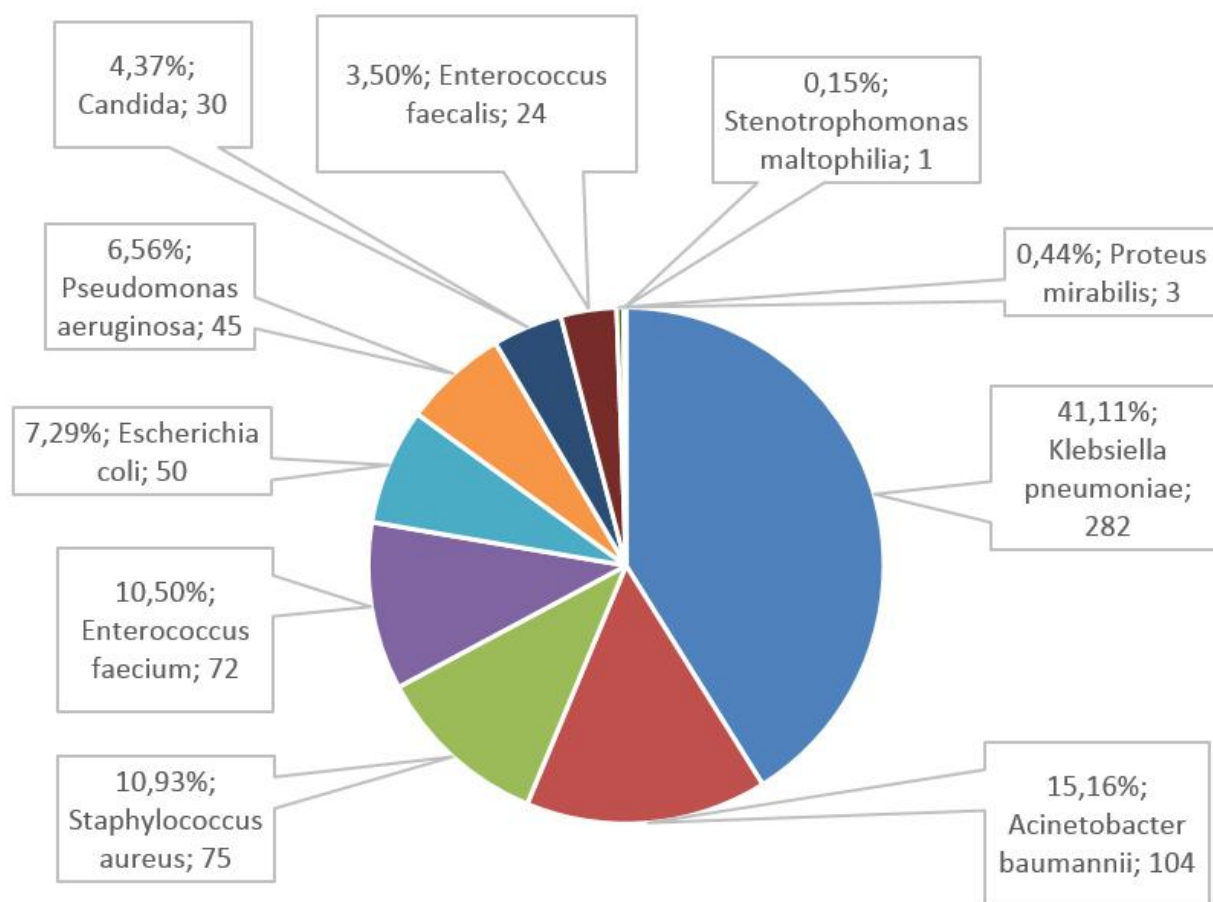
По результатам исследования бактериальные штаммы подразделяли на чувствительные (S – susceptible), промежуточной (умеренной) чувствительности (I – intermediate) и резистентные (R – resistant). В зависимости от выраженности антибиотикорезистентности определяли фенотипы изолятов *Klebsiella pneumoniae*: MDR (англ. multidrug resistant – мультирезистентные), XDR (анг. extremely drug resistant – экстремально резистентные) и PDR (англ. pan drug resistant – панрезистентные). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «BioStat, 2009» (AnalystSoft; США).

Результаты исследования и их обсуждение

Микроорганизмы были обнаружены в образцах крови 520 больных коронавирусной инфекцией COVID-19 (средний возраст $62,6 \pm 15,6$ лет; мужчин – 58,9%, женщин – 41,1%). Всего было выделено 686 штаммов патогенов. Большинство изолятов 79% (539/686) было выделено из крови пациентов, находившихся в ОПИТ. Доля грамотрицательных бактерий составила 70,6% (485/686); грамположительных бактерий – 24,9% (171/686), микромицетов – 4,3% (30/686). Наиболее часто встречались следующие патогены: *Klebsiella pneumoniae* – 41,1% (n=282); *Acinetobacter baumannii* – 15,6% (n=104);

Staphylococcus aureus – 10,9% (n=75); *Enterococcus faecium* – 10,5% (n=72); *Escherichia coli* – 7,29% (n=50). Частота обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* составила 6,7% (n=45), грибы рода *Candida* были обнаружены в 4,3% случаев (n=30). Реже встречались *Enterococcus faecalis* – 24 изолята (3,5%); *Proteus mirabilis* – 3 изолята (0,4%) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 1 изолят. Структура возбудителей бактериемий пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 1.

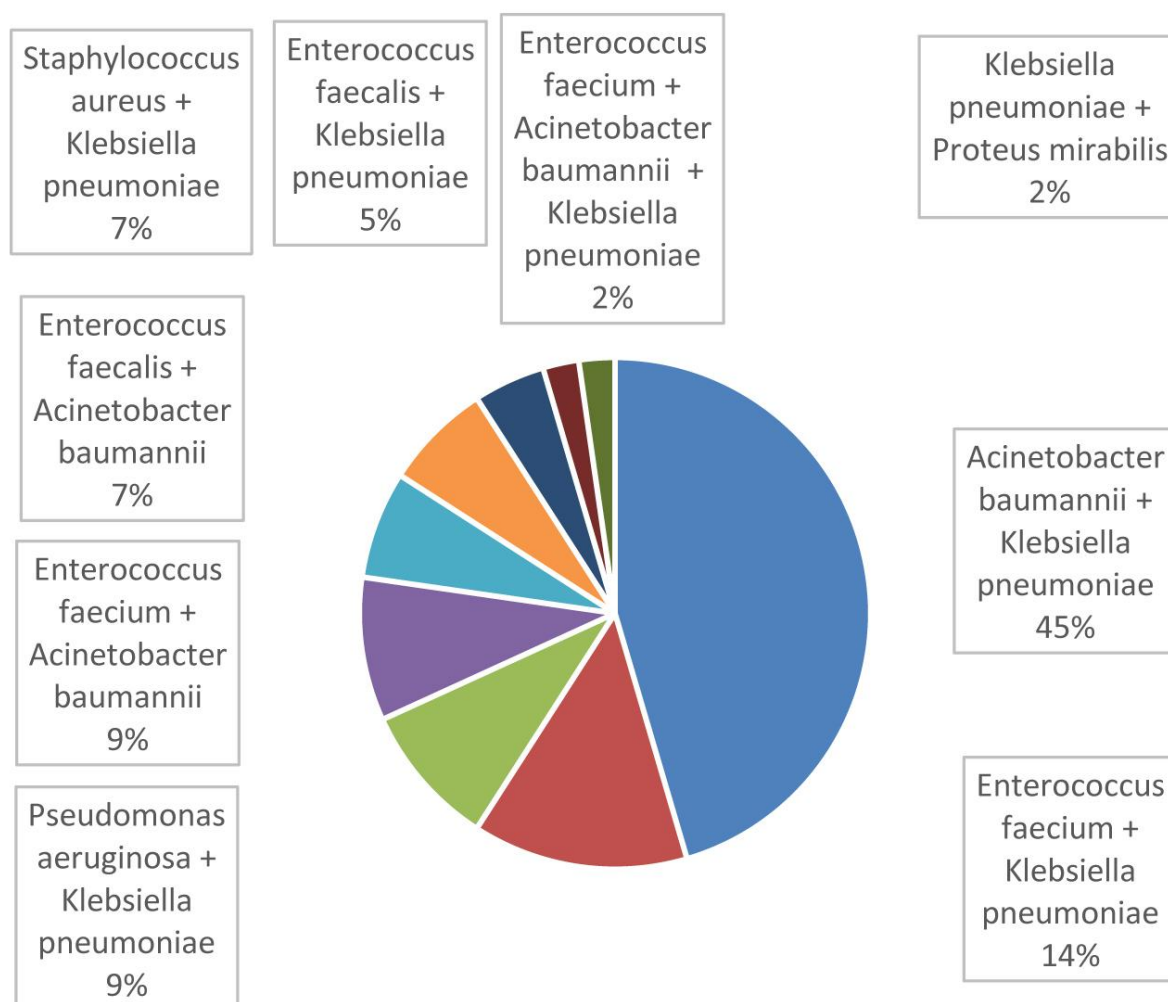
Рис. 1. Структура возбудителей бактериемии у пациентов с COVID-19



Ассоциации бактериальных возбудителей были выявлены у 10,9% пациентов с бактериемией (n=57). Превалировали ассоциации грамотрицательных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii* – 38,6% (n=22), *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* – 8,77% (n=5), *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli* – 8,77% (n=5). Реже встречались ассоциации с грамположительными патогенами: *Enterococcus faecium* + *Klebsiella pneumoniae* – 8,77% (n=6), *Enterococcus faecium* + *Acinetobacter baumannii* – 7,02% (n=4).

Структура микробных ассоциаций в крови пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 2.

Рис. 2. Структура микробных ассоциаций в крови пациентов с COVID-19.



Приведенные данные свидетельствуют о том, что в структуре нозокомиальной бактериемии преобладают *Klebsiella pneumoniae* и ее ассоциации с другими патогенами.

Чувствительными к основным антибактериальным средствам были только около 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, большинство выделенных изолятов были нечувствительны к цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, азтреонаму, ко-тримаксазолу, панрезистентные штаммы встречались в 4%. Чувствительность изолятов *Klebsiella pneumoniae* к колистину – антибиотику из группы полимиксинов составляла в среднем 88,9%.

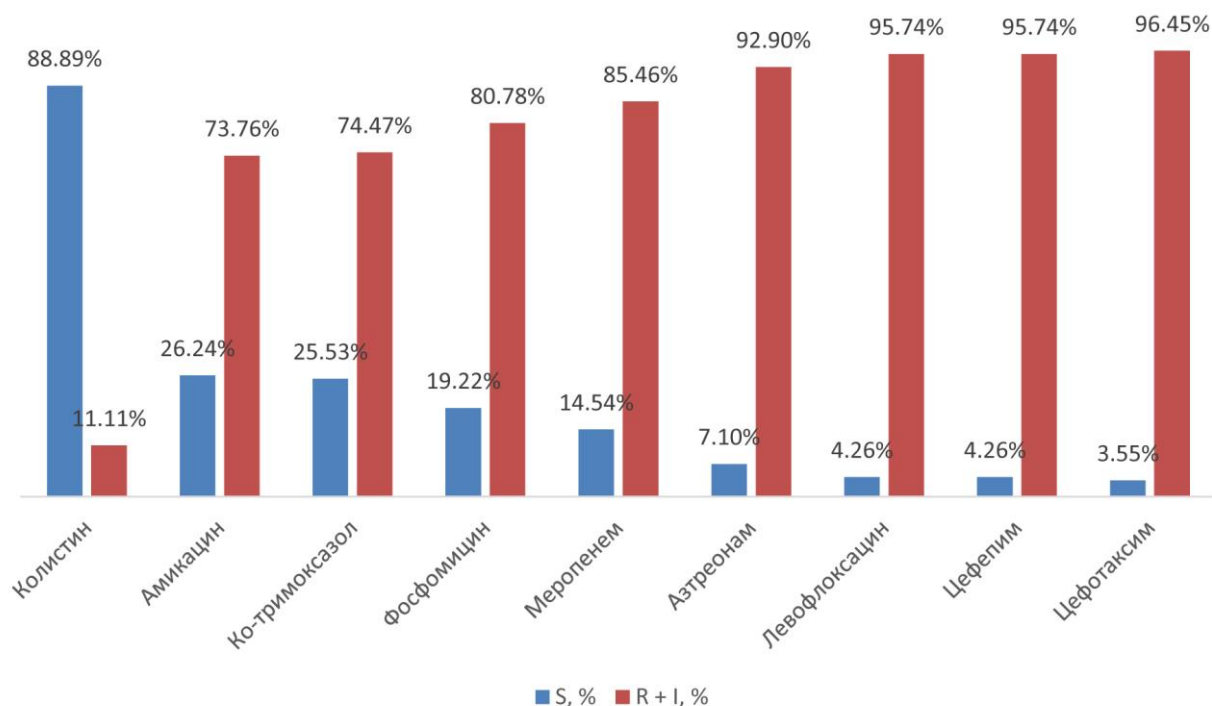
Результаты оценки чувствительности и резистентности изолятов *Klebsiella pneumoniae* к основным антибактериальным средствам приведены в таблице 1 и на рисунке 3.

Таблица 1. Чувствительность изолятов *Klebsiella Pneumoniae* к основным антибактериальным средствам

Антибактериальное средство	S	S, %	R + I	R + I, %	N
Колистин	200	88,89%	25	11,11%	225
Амикацин	74	26,24%	208	73,76%	282
Ко-тримоксазол	72	25,53%	210	74,47%	282
Фосфомицин	49	19,22%	206	80,78%	255
Меропенем	41	14,54%	241	85,46%	282
Азтреонам	13	7,10%	170	92,90%	183
Левифлоксацин	12	4,26%	270	95,74%	282
Цефепим	12	4,26%	270	95,74%	282
Цефотаксим	10	3,55%	272	96,45%	282

Примечание: здесь и далее S – чувствительный, R – резистентный, I – промежуточная чувствительность, N – число изолятов, к которым была определена чувствительность

Рис. 3. Характеристика чувствительности изолятов *Klebsiella Pneumoniae* к основным антибактериальным средствам



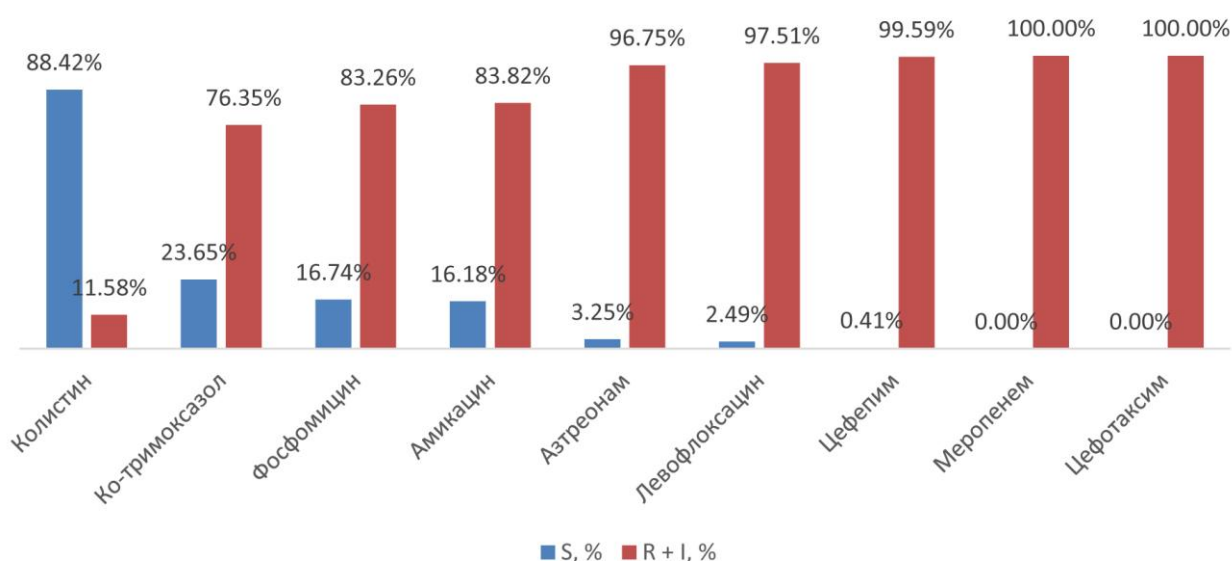
Было отмечено, что среди исследованных изолятов *Klebsiella pneumoniae* распространенность продуцентов карбапенемаз составила 85,5% (241/282), частота БЛРС-продуцентов – 10,6% (30/282).

Большинство карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* – 87,5% (211/241) было выделено от пациентов, проходивших лечение в ОРИТ. В отношении карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* наибольшую активность проявили колистин – 88,4% (168/190), ко-тримоксазол – 23,6% (57/241), фосфомицин – 16,7% (37/184), амикацин – 16,1% (39/241) (табл. 2 и рис. 4).

Таблица 2. Характеристика чувствительности к антибактериальным средствам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы

АМП	S	S, %	R + I	R + I, %	N
Колистин	168	88,42%	22	11,58%	190
Ко-тримоксазол	57	23,65%	184	76,35%	241
Фосфомицин	37	16,74%	184	83,26%	221
Амикацин	39	16,18%	202	83,82%	241
Азтреонам	5	3,25%	149	96,75%	154
Левифлоксацин	6	2,49%	235	97,51%	241
Цефепим	1	0,41%	240	99,59%	241
Цефотаксим	0	0,00%	241	100,00%	241

Рис. 4. Характеристика чувствительности к антибактериальным средствам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы



Распределение антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что большинство изолятов *Klebsiella pneumoniae* из крови больных COVID-19 были экстремально или множественно резистентными, что требует особого подхода к антибиотикотерапии при бактериемии.

Анализ структуры использования антибактериальных средств показал, что при клебсиеллезной бактериемии наиболее часто были использованы 2,3-компонентные схемы, включающие ингибитор-защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/сульбактам), ингибитор-защищенные цефалоспорины (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам), карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем, эртапенем), аминогликозиды (амикацин, гентамицин), полимиксины (полимиксин В, колистин), фосфомицин, ко-тримоксазол, рифампицин (табл. 3).

Таблица 3. Наиболее часто применяемые схемы антибактериальной терапии бактериемии *Kl. pneumoniae*

Схема терапии	%
Пиперациллин/тазобактам + аминогликозид	14,5 %
Цефепим/сульбактам + аминогликозид	11,4 %
Цефепим/сульбактам + аминогликозид + полимиксин В	6,2 %
Цефоперазон/сульбактам + аминогликозид	5,2 %
Карбапенем + аминогликозид	5,2 %
Цефепим/сульбактам + полимиксин В	4,1 %
Цефоперазон/сульбактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	3,1 %
Цефепим/сульбактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	3,1 %
Пиперациллин/тазобактам + АГ + полимиксин В	3,1 %
Цефоперазон/сульбактам + полимиксин В	2 %
Цефтазидим/авибактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	2%

Примечание: аминогликозид – амикацин или гентамицин, карбапенем – меропенем или дорипенем или эртапенем или имипенем/циластатин

Учитывая, что пандемия COVID-19 привела к глобальному росту и распространению энтеробактерий (в том числе *Klebsiella pneumoniae*) с фенотипом экстремальной резистентности, в лечении вторичных бактериальных осложнений, вызванных данными патогенами, необходимо использовать комбинированные схемы антибиотикотерапии с учетом результатов микробиологического контроля. Возможные схемы лечения бактериемии, вызванной карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, составляют: ингибитор-защищенные цефалоспорины или карбапенемы + аминогликозид + полимиксин В + ингаляционный колистин (или без колистина). В условиях широкого распространения в инфекционных стационарах и особенно ОРИТ карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и отсутствия надежных схем терапии бактериемии необходимым является осуществление строгих мер инфекционного контроля.

Выводы

1. В структуре бактериемий у пациентов с COVID-19 преобладают *Klebsiella pneumoniae* и ее ассоциации с другими патогенами.
2. Большинство карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* (87,5%) было выделено из крови пациентов, проходивших лечение в ОРИТ.
3. Чувствительными к антибиотикам были только 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, большинство выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* были карбапенем-резистентными (85,4%), 11,1% – колистин-резистентными, 10,6% изолятов были продуцентами β -лактамаз расширенного спектра. Распространенность антибиотикорезистентных штаммов по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%.

Литература

1. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
2. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F., et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383: 88-89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
3. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): 2736-2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
4. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(2): ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050.
5. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5873-5884.
6. 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.
7. Canton R., Akova M., Carmeli Y., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 413-431.
8. Elbediwi M., Li Y., Paudyal N., et al. Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980–2018). *Microorganisms* 2019. 7(10):461. doi:10.3390/microorganisms7100461.
9. Giacobbe D.R., Del Bono V., Trecarichi E.M., et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(12): 1106-1108.
10. Srinivas P., Rivard K. Polymyxin resistance in gram-negative pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):38. doi: 10.1007/s11908-017-0596-3.
11. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21(2): 125-133.
12. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. *Проблемы медицинской микологии.* 2018; 20(1): 40-48.
13. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России. *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2017; 17(1): 36-41.

14. Kohler P.P., Volling C., Green K., et al. Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(11): 1319-1328.
15. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (7):1170-5.
16. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(4): 2322-2328.
17. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7):1125-1131.
18. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" в 2013–2014 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19(1): 49-56.
19. International standard ISO 20776-1. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
20. CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
21. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 6.0. January 2016.: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

Antibiotic Resistance of *Klebsiella Pneumoniae* Strains Isolated from the Blood of Patients With COVID-19

Malygin A. S.¹

Clinical Pharmacologist

Andreev S. S.¹

Head, Department of Clinical Pharmacology, Clinical pharmacologist

Tsarenko S. V.^{2,1}

Doctor of Medicine, Professor, Faculty of Fundamental Medicine², Anesthesiologist-Resuscitator, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation¹

Petrushin M. A.³

Anesthesiologist-resuscitator, Head of the Resuscitation Service

1 – City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

2 – Moscow State University M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

3 – Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

Corresponding author: Malygin A.S.; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru

Conflict of interests: None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

A retrospective analysis of case histories and the results of microbiological blood tests of patients with coronavirus infection COVID-19 who were treated in the infectious diseases hospital of the city clinical hospital №52 in Moscow in 2020 was carried out. The sensitivity to the main antibacterial agents was determined for each isolate

of *Klebsiella pneumoniae*, the phenotype of each pathogen was characterized (MDR, XDR, PDR). The results of the study were statistically processed and presented in the form of a register of bacteremia cases. Most pathogens (79%) were isolated from the blood of patients who were treated in intensive care units. *Klebsiella pneumoniae* ranked first in the structure of bacteremias, the frequency of occurrence of the pathogen was 41,1% (282/686). Only 4% of *Klebsiella pneumoniae* isolates were sensitive to antibiotics; the phenotypes of antibiotic-resistant strains were MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Most of the isolated *Klebsiella pneumoniae* strains were carbapenem-resistant (85,4%), 11,1% were colistin-resistant, 10,6% of the isolates were extended spectrum β -lactamase producers.

Keywords: bacteremia, antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, COVID-19

References

1. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
2. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F., et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383: 88-89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
3. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): 2736-2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
4. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(2): ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050.
5. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5873-5884.
6. 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.
7. Canton R., Akova M., Carmeli Y., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 413-431.
8. Elbediwi M., Li Y., Paudyal N., et al. Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980–2018). *Microorganisms* 2019. 7(10):461. doi:10.3390/microorganisms7100461.
9. Giacobbe D.R., Del Bono V., Trecarichi E.M., et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case–control–control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(12): 1106-1108.
10. Srinivas P., Rivard K. Polymyxin resistance in gram-negative pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):38. doi: 10.1007/s11908-017-0596-3.
11. Popov D.A. Sravnitel'naya harakteristika sovremennyh metodov opredeleniya produkcii karbapenemaz. [Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases.] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]* 2019; 21(2): 125-133. (In Russ.)
12. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej gnojno-septicheskikh infekcij v mnogoprofil'nom stacionare. [Antibiotic resistance of causative agents of purulent-septic infections in a multidisciplinary hospital.] *Problemy medicinskoj mikologii [Problems of medical mycology]* 2018; 20(1): 40-48. (In Russ.)

13. Eidelstein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Rasprostranennost' karbapenemaz sredi nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v Rossii. [Prevalence of carbapenemases among nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia.] *Izv. Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Himiya. Biologiya. Ekologiya [Bulletin of Saratov University. New series. Chemistry. Biology. Ecology]* 2017; 17(1): 36-41. (In Russ.)
14. Kohler P.P., Volling C., Green K., et al. Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(11): 1319-1328.
15. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (7):1170-5.
16. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(4): 2322-2328.
17. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7):1125-1131.
18. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya "MARAFON" v 2013–2014 gg. [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" in 2013–2014] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]* 2017; 19(1): 49-56. (In Russ.)
19. International standard ISO 20776-1. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
20. CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
21. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 6.0. January 2016.: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

Совместное определение янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных методом градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии

Дворская О. Н.

д.фарм.н., доцент, заведующая, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет

Ножкина Н. Н.

старший преподаватель, кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Дворская Оксана Николаевна, dvoksnik@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Разработана методика на основе обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодноматричным детектированием для совместного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных комплексного действия. Эффективное хроматографическое разделение действующих компонентов лекарственного средства достигалось в режиме градиентного элюирования на колонке Luna C18(2) 100A (4,6 × 250 mm, 5 μm) при использовании подвижной фазы, состоящей из 0,1% раствора кислоты фосфорной и ацетонитрила. Длина волны детектирования составила 210 нм для обоих соединений. Разработанная методика валидирована по показателям специфичность, линейность, прецизионность, правильность и может быть использована для определения подлинности и количественного содержания янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида при совместном присутствии в оценке качества пленок лекарственных.

Ключевые слова: пленки лекарственные, янтарная кислота, цетилпиридиния хлорид, высокоэффективная жидкостная хроматография, градиентное элюирование

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-75-88

Для цитирования: Дворская О. Н., Ножкина Н. Н. Совместное определение янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в пленках лекарственных методом градиентной высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Медицина* 2021; 9(2): 75-88.

Введение

Воспалительные заболевания пародонта по данным официальной статистики ВОЗ занимают одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний [8]. В формировании воспалительных процессов в пародонте участвуют микробные факторы, аутоиммунные процессы, а также активация процессов свободнорадикального окисления [4]. В связи с этим актуальной задачей современной фармацевтической науки является разработка для применения в стоматологической практике лекарственных средств,

сочетающих в одной лекарственной форме компоненты с антимикробным и антиоксидантным действием. Данные средства позволят оказывать комплексное лечебное воздействие и добиваться коррекции свободно-радикального окисления в тканях пародонта.

Сотрудниками Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) была разработана лекарственная композиция в виде лекарственной пленки, содержащая янтарную кислоту и цетилпиридиния хлорид [7]. В опытах *in vitro* был подтвержден антиоксидантный эффект пленки. Также было установлено, что катионное поверхностно-активное соединение цетилпиридиния хлорид, обладающее антисептическим действием, оказывает потенцирующий эффект на антиоксидантный потенциал янтарной кислоты [6].

Необходимым этапом при создании новых лекарственных средств является разработка методик контроля их качества. Универсальным методом анализа комбинированных препаратов является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), позволяющая одновременно проводить определение подлинности и количественного содержания действующих и вспомогательных компонентов.

Анализ янтарной кислоты, обладающей гидрофильными свойствами, осуществляют методом обращенно-фазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием с применением сильноокислых подвижных фаз. Так количественное определение янтарной кислоты и циннаризина при совместном присутствии предложено проводить на хроматографической колонке Zorbax SB-Aq, предназначенной для удерживания гидрофильных соединений, с использованием в качестве элюента смеси раствора калия фосфорнокислого однозамещенного (рН 2,0) и ацетонитрила [2]. Для идентификации и количественного определения янтарной кислоты в таблетках и суппозиториях, содержащих пантогам и янтарную кислоту, разработана методика, основанная на применении водного элюента, доведенного до рН 2,4 кислотой ортофосфорной концентрированной [3]. Водный раствор хлорной кислоты (рН 2,10-2,15) был использован в качестве подвижной фазы для одновременного определения щавелевой, фумаровой, малеиновой и янтарной кислот в фармацевтических субстанциях винной и яблочной кислот [11]. Метод ион-парной ВЭЖХ с использованием градиентного элюирования описан в литературе [5] для определения янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида и рибофлавина в препарате «Церебронорм®».

В научной литературе представлены методики, основанные на обращенно-фазной и гидрофильной ВЭЖХ (HILIC) со спектрофотометрической детекцией, для анализа комбинированных оральных антисептиков (гелей, пастилок, буккальных таблеток), содержащих цетилпиридиния хлорид, хлоркрезол и местные анестетики (тетракаин, лидокаин, бензокаин) [9,10,12]. Для идентификации и одновременного определения четвертичных аммониевых соединений (в том числе цетилпиридиния хлорида) с другими действующими веществами в составе лекарственных препаратов предложен метод

ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с времяпролетной масс-спектрометрией высокого разрешения [9].

В доступной литературе информация о методах одновременного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в лекарственных средствах отсутствует. Поэтому целью настоящей работы явилась разработка условий хроматографического определения действующих компонентов в пленках лекарственных комплексного действия.

Экспериментальная часть

Используемое оборудование, объекты и методы исследования

В работе использован жидкостный хроматограф LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) в следующей комплектации:

- насос LC-20AD;
- вакуумный дегазатор;
- автодозатор SIL-20A;
- термостат колонок CTO-20A;
- диодноматричный детектор SPD-20A.

Разработку методики проводили на колонке Luna C18(2) 100A (4,6 × 250 mm, 5μm). Хроматографическую информацию обрабатывали с помощью программного обеспечения «LabSolutions».

В исследовании были использованы следующие растворители и реактивы: кислота орто-фосфорная («Sigma-Aldrich») и ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ («Biochem»). Вода для приготовления подвижной была получена с помощью системы очистки воды Simplicity («Millipore»).

Объектами исследования являлись субстанции янтарной кислоты (ООО «Полисинтез», Россия), цетилпиридиния хлорида («Merck», Германия), а также экспериментальные серии лекарственных пленок. Лекарственные пленки представляют собой однородные, эластичные, бесцветные, прозрачные пластины со слабым характерным запахом. Средняя масса одной пленки составляет около 0,08 г. Номинальное содержание янтарной кислоты в одной пленке 2,5 мг, цетилпиридиния хлорида – 1 мг.

Валидацию разработанной аналитической методики проводили в соответствии с ОФС 1.1.0012.15 Государственной Фармакопеи РФ (XIV изд.).

Приготовление исходных и рабочих стандартных растворов

Приготовление исходного раствора янтарной кислоты

Навеску 0,12565 г субстанции янтарной кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 25 мл воды очищенной, доводили объем до метки тем же растворителем и перемешивали.

Приготовление исходного раствора цетилпиридиния хлорида

Навеску 0,05075 г субстанции цетилпиридиния хлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 25 мл воды очищенной, доводили объем до метки тем же растворителем и перемешивали.

Путем соответствующих разведений из исходных растворов были приготовлены рабочие растворы для определения линейности методики с концентрациями 87,96; 100,52; 113,09; 125,65; 138,22; 150,78 и 163,35 мкг/мл для янтарной кислоты и 35,53; 40,60; 45,68; 50,75; 55,83; 60,90 и 65,98 для цетилпиридиния хлорида. Растворителем для калибровочных растворов являлся начальный состав подвижной фазы. Концентрации приготовленных растворов охватывали диапазон от 70% до 130% от номинальной концентрации соединений в испытуемом растворе.

Приготовление испытуемого раствора из лекарственных пленок

Около 0,1 г (точная навеска) измельченной пленочной массы помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл подвижной фазы, нагревали на водяной бане (40-50°C) до полного растворения, охлаждали до комнатной температуры. Доводили объем до метки тем же растворителем, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр (размер пор 0,45 мкм).

Для определения правильности методики готовили растворы на основе плацебо из лекарственных пленок с добавлением известных количеств янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида на 3 уровнях концентраций: 80%, 100% и 120% от номинальной концентрации соединений в испытуемом растворе.

Результаты и обсуждение

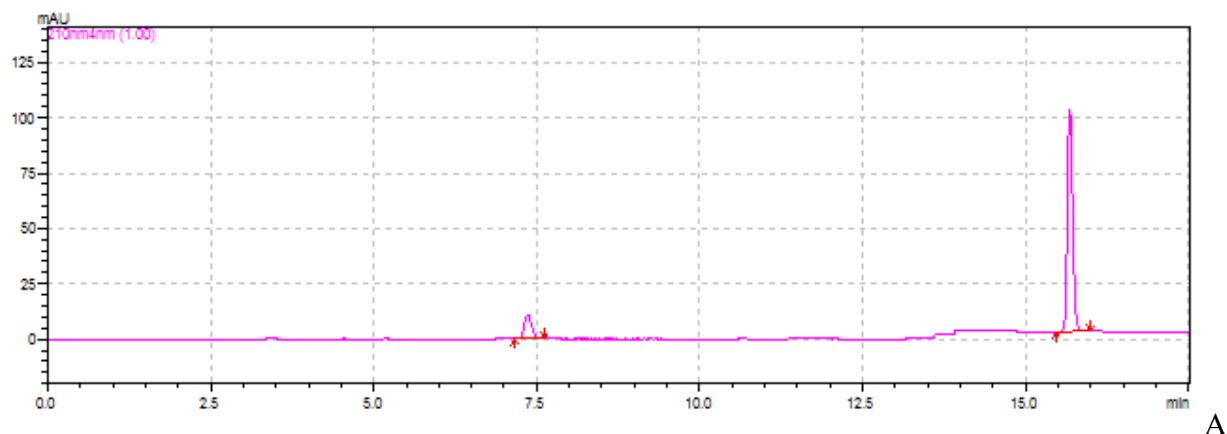
Выбор хроматографических условий

При выборе состава подвижной фазы и способа элюирования учитывали физико-химические свойства разделяемых компонентов. Янтарная кислота является гидрофильным соединением, поэтому слабо удерживается на колонке с обращенно-фазным сорбентом. Гидрофобный характер цетилпиридиния хлорида, связанный с наличием в структуре молекулы протяженной углеводородной цепи, обуславливает его сильное сродство к неподвижной фазе C18.

В качестве элюента была выбрана смесь на основе ацетонитрила и 0,1% водного раствора фосфорной кислоты. Выбор «кислого» элюента связан с необходимостью перевода янтарной кислоты в молекулярную (неионизированную) форму, что способствует ее лучшему удерживанию на обращенно-фазном сорбенте. Ввиду значительного различия компонентов лекарственных пленок по полярности был применен способ градиентного элюирования.

Для достижения приемлемого коэффициента удерживания янтарной кислоты потребовалось начальное элюирование в течение 8 минут с использованием подвижной фазы с минимальной долей ацетонитрила (2%). Затем для элюирования гидрофобного цетилпиридиния хлорида линейно увеличивали долю ацетонитрила с 2 до 85% за 10 минут. Скорость потока составила 1 мл/мин, температура термостата колонки 30°C. В данных условиях янтарная кислота и цетилпиридиния хлорид элюировались в виде симметричных пиков со временами удерживания 7,37 мин. и 15,67 мин., соответственно. На рисунках 1-2 представлены хроматограммы стандартного раствора, содержащего 125 мкг/мл янтарной кислоты и 50 мкг/мл цетилпиридиния хлорида, и испытуемого раствора пленок лекарственных.

Рис. 1. Общий вид хроматограммы стандартного раствора (А), хроматографические пики янтарной кислоты (Б) и цетилпиридиния хлорида (В).



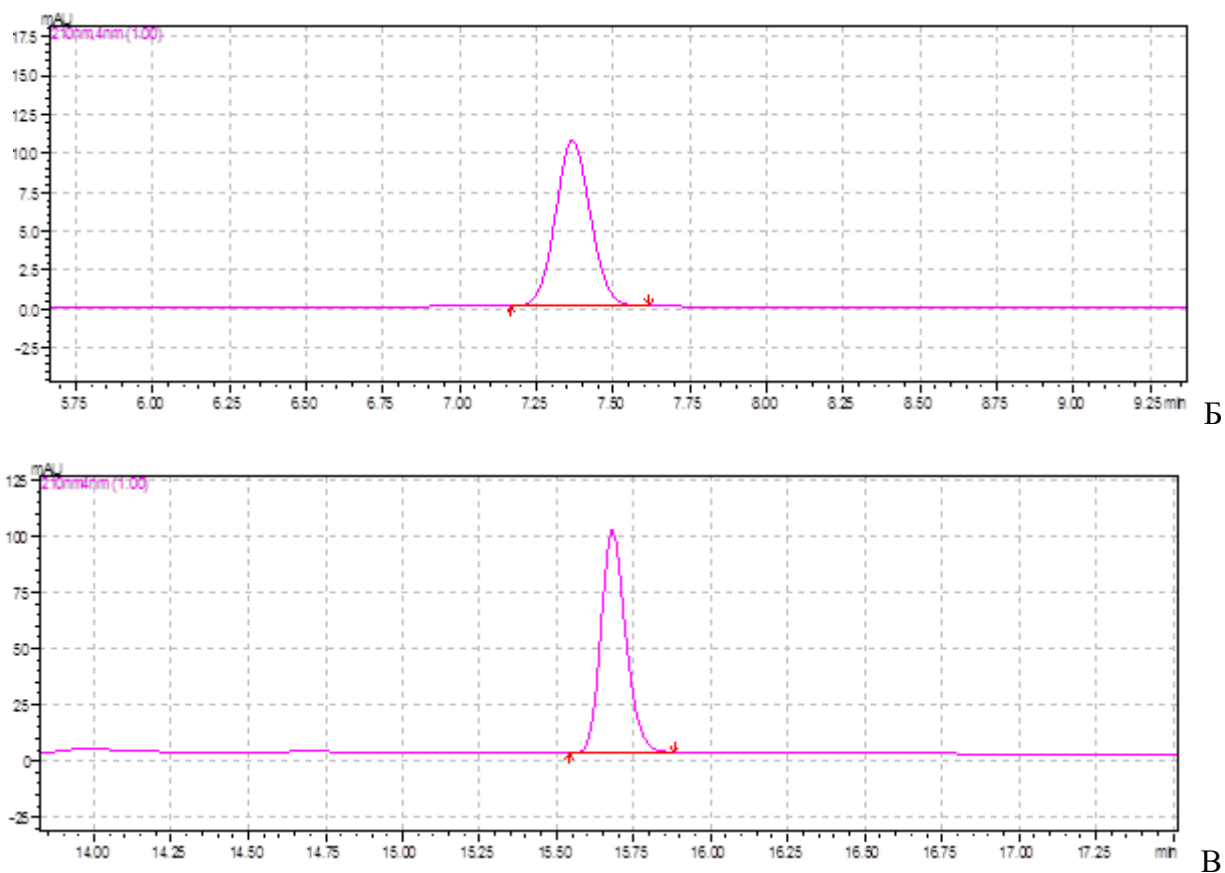
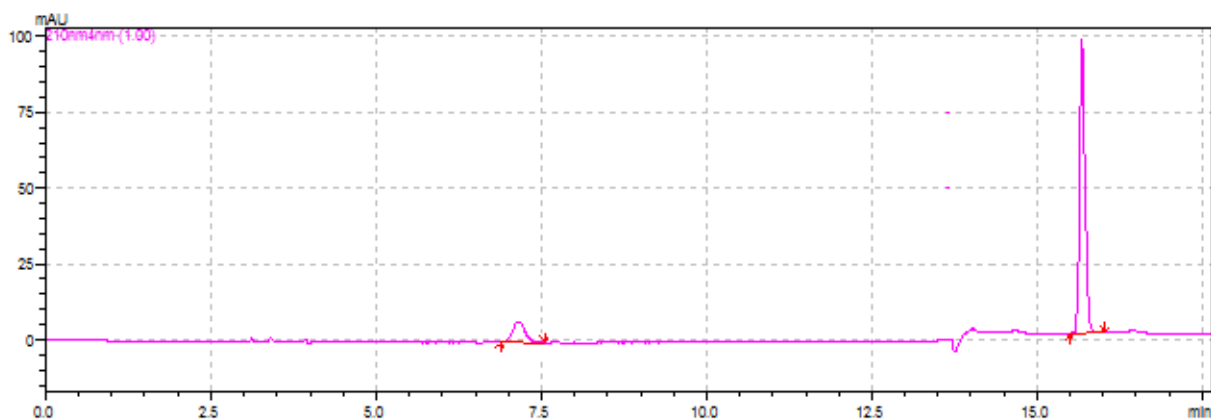


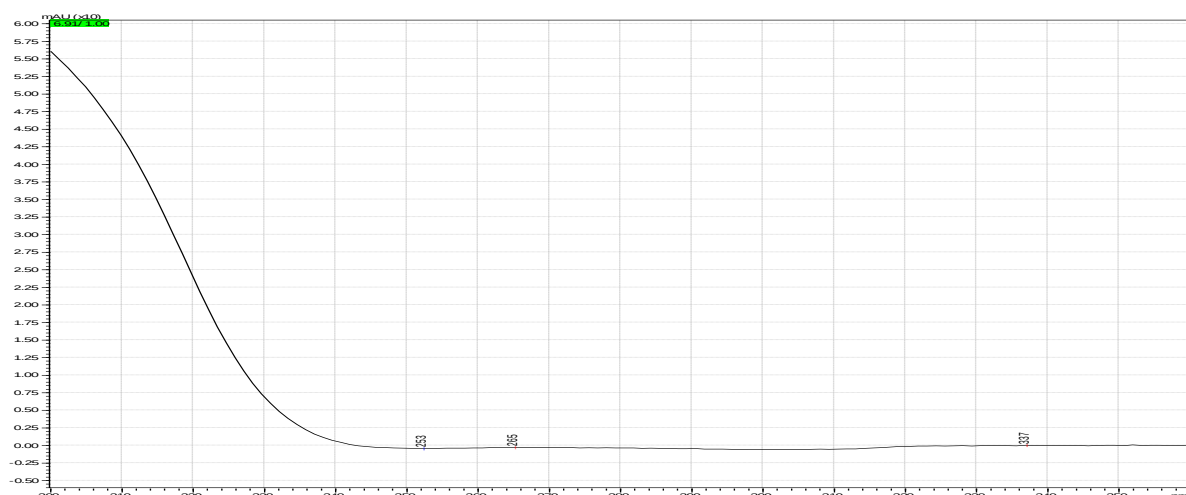
Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора лекарственных пленок.



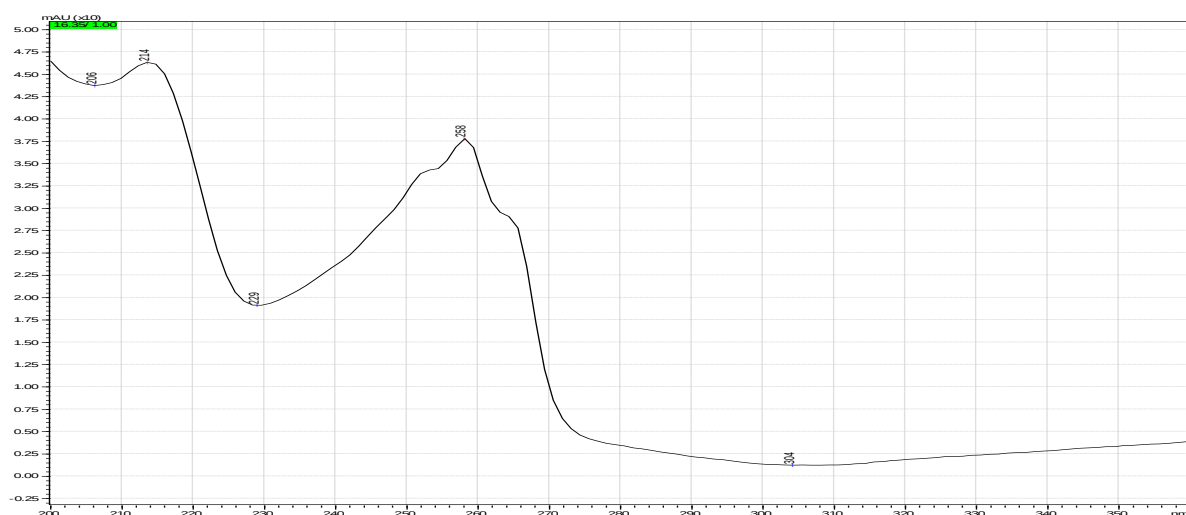
Выбор длины волны детектирования

На рис. 3 представлены УФ-спектры янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в подвижной фазе. Янтарная кислота не имеет выраженных максимумов поглощения, максимальная абсорбция излучения наблюдается в диапазоне длин волн от 200 до 210 нм. В УФ-спектре цетилпиридиния хлорида наблюдаются два максимума поглощения при 214 нм и 258 нм. Учитывая значительное поглощение обоих соединений при 210 нм, данная длина волны была выбрана в качестве общей волны детектирования.

Рис. 3. УФ-спектры янтарной кислоты (А) и цетилпиридиния хлорида (Б).



А

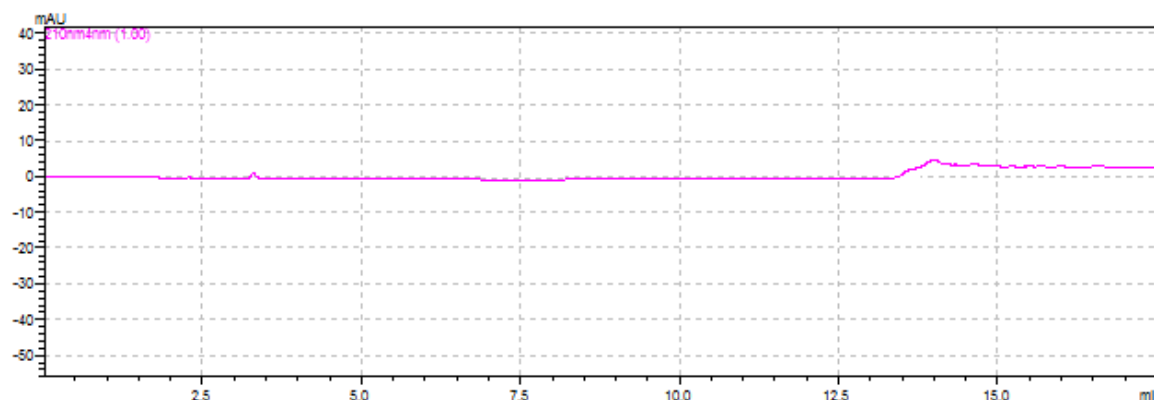


Б

Специфичность

На хроматограммах, полученных после инъекций растворителя, раствора плацебо, стандартных растворов, испытуемого раствора отсутствовали пики, имеющие времена удерживания с пиками янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида. Пример хроматограммы раствора плацебо (раствора вспомогательных компонентов лекарственных пленок) представлен на рис. 4. Таким образом, разработанные условия ВЭЖХ являются специфичными и могут использоваться для одновременного определения действующих компонентов изучаемой лекарственной формы.

Рис. 4. Хроматограмма раствора плацебо.



Пригодность хроматографической системы

Для оценки разрешающей способности и воспроизводимости хроматографической системы были проведены соответствующие тесты с использованием стандартного раствора янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида с концентрациями 125 мкг/мл и 50 мкг/мл, соответственно. После пятикратного инжестирования раствора для каждого соединения были определены следующие параметры: время удерживания, площадь пика, коэффициент асимметрии пика, эффективность колонки (ТТ), коэффициент разрешения. Средние значения данных параметров, а также значения относительного стандартного отклонения (RSD) представлены в таблице 1.

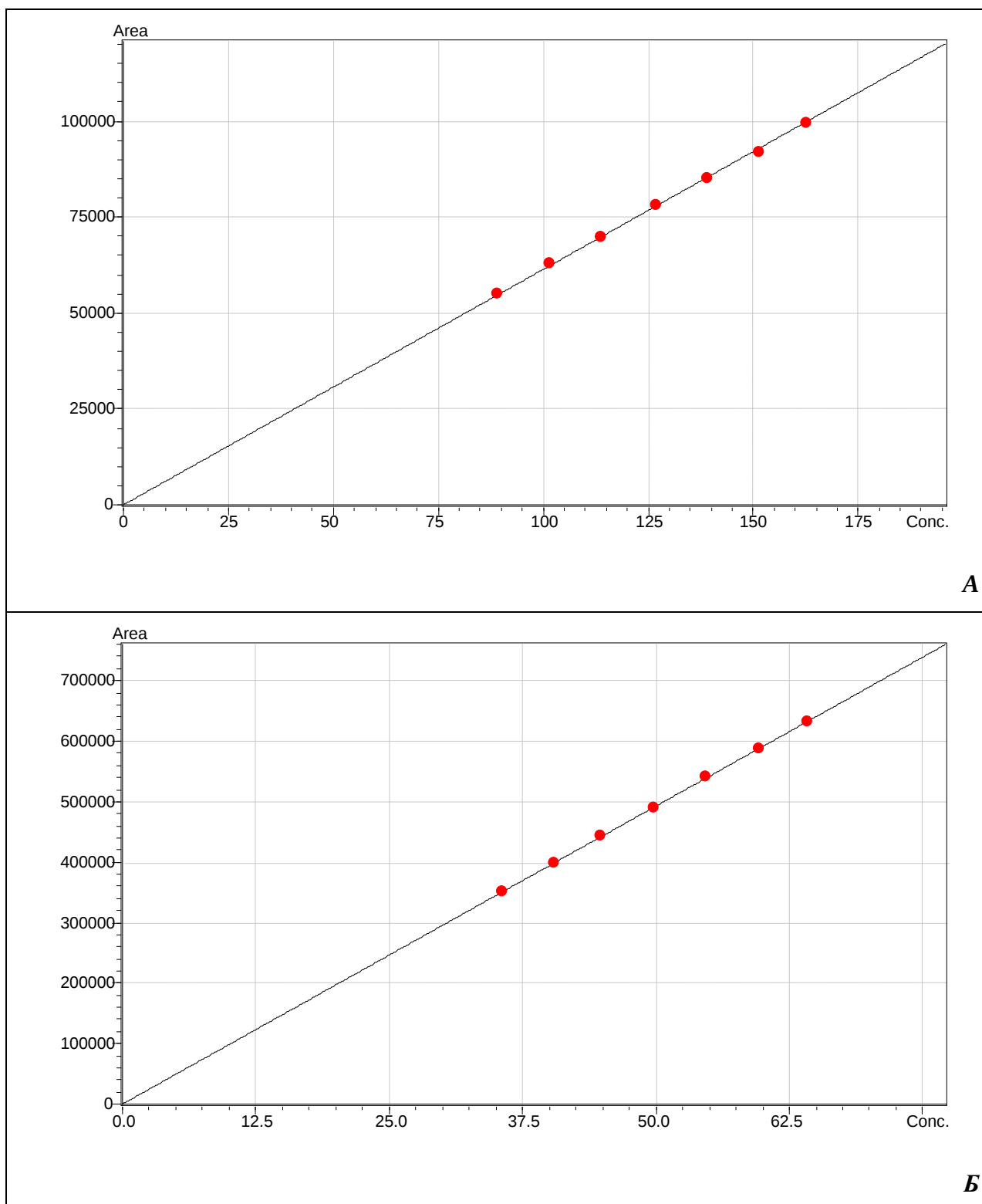
Таблица 1. Параметры пригодности хроматографической системы при ВЭЖХ - определении янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида

Параметры	Янтарная кислота	Цетилпиридиния хлорид
Время удерживания, мин.	7,37	15,67
RSD, %	0,05	0,06
Площадь хроматографического пика, RSD, %	77440 0,14	500792 0,05
Коэффициент асимметрии пика	1,15	1,28
Эффективность колонки, ТТ	4913	139611
Коэффициент разрешения	38,30	

Линейность

Линейность методики была исследована для янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида на семи уровнях концентраций (в диапазоне от 70 до 130% от номинальной концентрации соединений в испытуемом растворе). Полученные калибровочные графики представлены на рис. 5. Уравнения линейной зависимости калибровочных графиков имели вид: $S = 612,91 \times C$ (для янтарной кислоты) и $S = 9855,28 \times C$ (для цетилпиридиния хлорида), где S – площадь хроматографического пика, C – концентрация вещества в растворе. Коэффициенты корреляции составили более 0,999 для обоих соединений.

Рис. 5. Калибровочные графики количественного определения янтарной кислоты (А) и цетилпиридиния хлорида (Б) методом ВЭЖХ.



Правильность и прецизионность

Правильность разработанной хроматографической методики определяли путём анализа модельных смесей на основе растворов плацебо, в которые вводили известные количества янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида. Всего было приготовлено и проанализировано девять растворов – по три раствора на трех уровнях концентраций (80, 100 и 120% от номинального содержания действующих веществ в испытуемом растворе лекарственного средства). Оценку правильности проводили путем расчета процента открываемости (R) известных добавленных количеств веществ, стандартного отклонения, относительного стандартного отклонения и доверительного интервала среднего значения (табл. 2). Истинные значения концентраций приготовленных растворов находятся внутри доверительных интервалов средних результатов анализа, полученных с использованием разработанной методики. Рассчитанные значения критерия Стьюдента (0,45 – для янтарной кислоты, 1,71 – для цетилпиридиния хлорида) не превышают табличного значения (2,31), следовательно, полученные результаты количественного определения не отягощены систематической ошибкой.

Таблица 2. Статистическая обработка результатов количественного анализа янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в модельных смесях при определении правильности методики

Номинальная концентрация, мкг/мл	Рассчитанная концентрация, мкг/мл	Открываемость, R %	Метрологические характеристики открываемости (P = 0,95; n = 9)			
			$\bar{X}$	SD	RSD	$\Delta \bar{X}$
Янтарная кислота						
100,27	99,50	99,23	99,90	0,67	0,67	0,52
101,63	100,52	98,91				
101,98	100,92	98,96				
124,82	125,17	100,28				
127,05	127,29	100,19				
125,98	126,09	100,09				
153,19	153,91	100,47				
151,44	152,21	100,51				
148,86	149,57	100,48				
Цетилпиридиния хлорид						
41,09	41,12	100,07	99,71	0,51	0,51	,94
40,21	40,28	100,17				
40,51	40,64	100,32				
51,38	50,91	99,09				
49,88	49,71	99,66				
51,03	51,09	100,12				
62,18	61,71	99,24				
60,52	59,87	98,93				
60,70	60,58	99,80				

Прецизионность методики оценивали путем исследования сходимости результатов, получаемых одним аналитиком на одном и том же оборудовании в течение одного дня, и внутрилабораторной воспроизводимости результатов, получаемых двумя аналитиками на одном и том же оборудовании в разные дни. Объектом исследования была одна экспериментальная серия лекарственных пленок. Расчет содержания действующих компонентов проводился на среднюю массу пленки 0,08 г.

Результаты количественного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида в лекарственных пленках и их статистической обработки представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты оценки прецизионности (сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости) методики количественного определения янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида

Рассчитанное содержание янтарной кислоты, мг		Рассчитанное содержание цетилпиридиния хлорида, г	
Результаты 1 аналитика	Результаты 2 аналитика	Результаты 1 аналитика	Результаты 2 аналитика
2,44	2,45	1,05	1,06
2,47	2,50	1,11	1,08
2,42	2,48	1,07	1,09
2,44	2,43	1,08	1,07
2,46	2,41	1,07	1,09
2,48	2,48	1,05	1,07
$\bar{X}$ 2,45	$\bar{X}$ 2,46	$\bar{X}$ 1,07	$\bar{X}$ 1,08
SD 0,02	SD 0,03	SD 0,02	SD 0,01
RSD 0,82	RSD 1,22	RSD 1,87	RSD 0,93
Дисперсия (S^2) 0,0004	Дисперсия (S^2) 0,0009	Дисперсия (S^2) 0,0004	Дисперсия (S^2) 0,0001
Критерий Фишера 2,25		Критерий Фишера 4,00	

Относительные стандартные отклонения среднего результата каждого из аналитиков не превышают 1,22% при определении янтарной кислоты и 1,87% при определении цетилпиридиния хлорида, что свидетельствует о прецизионности методики на уровне сходимости.

Расчетные значения критерия Фишера меньше табличного значения 5,05 ($P = 0,95$, $n=6$) при определении обоих соединений, что подтверждает статистическую незначимость различий между результатами анализа двух аналитиков.

Заключение

Разработана методика на основе градиентной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием, позволяющая проводить одновременное определение сильно различающихся по полярности действующих компонентов лекарственных пленок: янтарной кислоты и цетилпиридиния хлорида. Проведенная валидация аналитической методики продемонстрировала ее специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

Литература

1. Амелин В.Г., Большаков Д.С. Идентификация и одновременное определение четвертичных аммониевых соединений с другими действующими веществами в лекарственных препаратах методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии. *Химико-фармацевтический журнал* 2020; 54(1): 54-60. doi 10.30906/0023-1134-2020-54-1-54-60
2. Воробьев А.Н., Петров А.Ю. Использование метода ВЭЖХ для количественного определения циннаризина и кислоты янтарной при совместном присутствии. *Человек и его здоровье* 2009; (2): 130-133.
3. Дзюба В.Ф., Сливкин А.И., Суслина С.Н. и др. Разработка методов стандартизации новых ноотропных препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием физико-химических методов. *Вестник Воронежского государственного университета, серия Химия. Биология. Фармация* 2011; (1): 177-185.
4. Кравец О.Н. Выявление и коррекция нарушений свободнорадикального окисления в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.: 14.00.21. Уфа, 2007.
5. Леонов К.А., Пустовойтов А.В., Вишенкова Д.А. Совместное определение янтарной кислоты и водорастворимых витаминов методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Журнал аналитической химии* 2018; 73(4): 271-277. doi: 10.7868/S0044450218040047
6. Ножкина Н.Н., Сеницкий А.И., Симонян Е.В. Оценка антиоксидантного действия биорастворимой лекарственной пленки с кислотой янтарной и цетилпиридиния хлоридом. *Медицинский вестник Башкортостана* 2016; 5(65): 93-95.
7. Ножкина Н.Н., Симонян Е.В., Сеницкий А.И., и др. Патент на изобретение RU № 2617238 C1. Способ получения лекарственного средства с кислотой янтарной и цетилпиридиний хлоридом местного действия. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38263097_43306100.pdf
8. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://who.int/ru/>
9. Abdelwahab N.S., Ali N.W., Abdelkawy M., Emam A.A. Validated RP-HPLC and TLC-Densitometric Methods for Analysis of Ternary Mixture of Cetylpyridinium Chloride, Chlorocresol and Lidocaine in Oral Antiseptic. *Formulation Journal of Chromatographic Science* 2016; 54(3): 318-325.
10. Belal T.S., Shaalan R.A., Haggag R.S. et al. Gradient HPLC-Diode Array Detector Stability-Indicating Determination of Lidocaine Hydrochloride and Cetylpyridinium Chloride in Two Combined Oral Gel Dosage Forms. *Journal of AOAC International* 2011; 94(2): 503-512.

11. Lian H. Z., Mao L., Ye X.L., Miao J. Simultaneous determination of oxalic, fumaric, maleic and succinic acids in tartaric and malic acids for pharmaceutical use by ion-suppression reversed-phase high performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1999; (19): 621-625.
12. Wang J., Lu J., Zhang L., Hu Y. Determination of cetylpyridinium chloride and tetracaine hydrochloride in buccal tablets by RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003; (32): 381-386. doi: 10.1016/s0731-7085(03)00108-0

Combined Determination of Succinic Acid and Cetylpyridinium Chloride in Medicinal Films by Gradient High Performance Liquid Chromatography

Dvorskaya O. N.

Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

Nozhkina N. N.

Senior Lecturer, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding Author: Dvorskaya Oksana, e-mail: dvoksnik@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

A technique has been developed based on reversed-phase high-performance liquid chromatography with diode-matrix detection for the joint determination of succinic acid and cetylpyridinium chloride in complex action medicinal films. Efficient chromatographic separation of active drug components was achieved in a gradient elution mode on a Luna C18 (2) 100A column (4.6 × 250 mm, 5 μm) using a mobile phase consisting of a 0.1% solution of phosphoric acid and acetonitrile. The detection wavelength was 210 nm for both compounds. The developed method is validated in terms of specificity, linearity, precision, accuracy and can be used to determine the authenticity and quantitative content of succinic acid and cetylpyridinium chloride in the joint presence in assessing the quality of medicinal films.

Keywords: medicinal films, succinic acid, cetylpyridinium chloride, high performance liquid chromatography, gradient elution

References

1. Amelin, V.G., Bol'shakov D.S. Identifikacija i odnovennoe opredelenie chetvertichnyh ammonievnyh soedinenij s drugimi dejstvujushimi veshhestvami v lekarstvennyh preparatah metodom zhidkostnoj hromatomass-spektrometrii. [Simultaneous identification and determination by LC-MS of quaternary ammonium compounds with other active ingredients in drugs] *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]* 2020; 54(1): 54-60. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-1-54-60 (In Russ.)
2. Vorob'ev A.N., Petrov A.Ju. Ispol'zovanie metoda VJeZhH dlja kolichestvennogo opredelenija cinnarizina i kisloty jantarnoj pri sovmestnom prisutstvii [Assay of cinnarizine and succinic acid in a combined mixture by HPLC method]. *Chelovek i ego zdorov'e [Humans and their health]* 2009; (2): 130-133. (In Russ.)
3. Dzjuba V.F., Slivkin A.I., Suslina S.N. et al. Razrabotka metodov standartizacii novyh nootropnyh preparatov na osnove pantogama i kisloty jantarnoj s ispol'zovaniem fiziko-himicheskikh metodov. [Development of methods for standardization of the new preparations with pantogam and succinic acid with use of physical and chemical

methods] *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, seriya Himiya. Biologiya. Farmaciya [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy]* 2011; (1): 177-185. (In Russ.)

4. Kravec O.N. Vyyavlenie i korrekciya narushenij svobodnoradikal'nogo okisleniya v rotovoj zhidkosti pri hronicheskom generalizovannom parodontite. Avtoref. diss. kand. med. nauk: 14.00.21. [Detection and correction of disorders of free radical oxidation in the oral fluid in chronic generalized periodontitis. Author's abstract, PhD Thesis. Ufa. 2007. (In Russ.)

5. Leonov K.A., Pustovojtov A.V., Vishenkova D.A. Sovmestnoe opredelenie jantarnoj kisloty i vodorastvorimyh vitaminov metodom ion-parnoj vysokojeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii [Simultaneous determination of succinic acid and water-soluble vitamins by ion-pair high-performance liquid chromatography]. *Zhurnal analiticheskoy himii [Journal of Analytical Chemistry]* 2018; 73(4): 271–277. doi: 10.7868/S0044450218040047 (In Russ.)

6. Nozhkina N.N., Sinickij A.I., Simonjan E.V. Ocenka antioksidantnogo dejstviya biorastvorimoy lekarstvennoj plenki s kislotoy jantarnoj i cetilpiridinija hloridom. [Evaluation of antioxidant action of biodegradable medicinal films containing succinic acid and cetylpyridinium chloride] *Medicinskij vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical journal]* 2016; 5(65): 93-95. (In Russ.)

7. Nozhkina N.N., Simonyan E.V., Sinitsky A.I., et al. Patent RUS № 2617238 C1. Sposob polucheniya lekarstvennogo sredstva s kislotoy yantarnoy i tsetilpiridiniy khloridom mestnogo deystviya. [Method for preparation of drug with amber acid and cetylpyridinium chloride with local action]. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38263097_43306100.pdf

8. WHO web-site. [https:// who.int/ru/](https://who.int/ru/)

9. Abdelwahab N.S., Ali N.W., Abdelkawy M., Emam A.A. Validated RP-HPLC and TLC-Densitometric Methods for Analysis of Ternary Mixture of Cetylpyridinium Chloride, Chlorocresol and Lidocaine in Oral Antiseptic. *Formulation Journal of Chromatographic Science* 2016; 54(3): 318-325.

10. Belal T.S., Shaalan R.A., Haggag R.S. et al. Gradient HPLC-Diode Array Detector Stability-Indicating Determination of Lidocaine Hydrochloride and Cetylpyridinium Chloride in Two Combined Oral Gel Dosage Forms. *Journal of AOAC International* 2011; 94(2): 503-512.

11. Lian H. Z., Mao L., Ye X.L., Miao J. Simultaneous determination of oxalic, fumaric, maleic and succinic acids in tartaric and malic acids for pharmaceutical use by ion-suppression reversed-phase high performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1999; (19): 621-625.

12. Wang J., Lu J., Zhang L., Hu Y. Determination of cetylpyridinium chloride and tetracaine hydrochloride in buccal tablets by RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003; (32): 381-386. doi: 10.1016/s0731-7085(03)00108-0

Тестирование и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции: некоторые аспекты проблемы

Аглиуллина С. Т.¹

*к.м.н., старший преподаватель, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины;
ORCID 0000-0003-4733-6911*

Мухарямова Л. М.¹

*д.пол.н., профессор, заведующая, кафедра истории, философии и социологии, первый проректор;
ORCID 0000-0002-5016-6928*

Хасанова Г. Р.^{1,2}

*д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины; врач-инфекционист;
ORCID 0000-0002-1733-2576*

Ситдикова Л. А.¹

выпускница, медико-профилактический факультет

1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Республика Татарстан, г. Казань

2 – ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Россия, Республика Татарстан, г. Казань

Автор для корреспонденции: Аглиуллина Саида Тахировна, saida.agliullina@kazangmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель исследования – проанализировать отношение населения к тестированию на ВИЧ-инфекцию и консультированию и частоту проведения связанного с тестированием консультирования на выборке населения г. Казани. **Материалы.** Проведено анонимное анкетирование различных групп населения, постоянно проживающих в городе Казани (301 человек), с использованием разработанного авторами опросника. В исследовании приняли участие 58,1% женщин (175/301), 41,9% мужчин (126/301). **Результаты.** Большая часть опрошенных имела опыт прохождения процедуры тестирования на ВИЧ (95%, 286/301). По собственной инициативе обследовались лишь 92 человека из 286 (32,2%). Тестирование на ВИЧ-инфекцию в основном проводилось в поликлинике по месту жительства/пребывания (66,8%, 191/286), при этом консультирование, по мнению респондентов, было проведено лишь у 16,20% опрошенных (31/191). **Выводы.** Важно проведение качественной процедуры до- и послетестового консультирования в условиях первичного звена здравоохранения. Необходимо обучение медицинского персонала поликлинического звена навыкам консультирования по вопросам эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тестирование, консультирование

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-89-99

Для цитирования: Аглиуллина С. Т., Мухарямова Л. М., Хасанова Г. Р., Ситдикова Л. А. Тестирование и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции: некоторые аспекты проблемы. *Медицина* 2021; 9(2): 89-99.

Введение

Проблема инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), по-прежнему сохраняет актуальность. Это, связано, отчасти, с наличием у заболевания длительного периода бессимптомного течения, что затрудняет его своевременное выявление и способствует сохранению эпидемического процесса. По оценочным данным, около 15% всех ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих в странах Европейского Союза, не знают о своем серологическом статусе [1]. Аналогичная ситуация, согласно расчетам Центра по контролю заболеваний, зафиксирована в Соединённых Штатах Америки в конце 2018 года: 13,8% ВИЧ-инфицированных не знают о своем диагнозе [2].

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации (РФ) остается напряженной. На конец 2019 года в РФ зарегистрировано более 1,4 млн. случаев ВИЧ-инфекции [3]. В большинстве случаев люди передают вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), не зная свой статус [4]. Тестирование на ВИЧ-инфекцию позволяет как можно раньше начать антиретровирусную терапию, что, в свою очередь, способствует снижению вирусной нагрузки и риска передачи ВИЧ от человека человеку. Важнейшим компонентом стратегии ВОЗ 90-90-90 является расширение доступа к консультированию и тестированию с целью выявления не менее 90% инфицированных [5].

Тестирование на ВИЧ-инфекцию само по себе не является профилактической мерой, так как не способствует изменению поведения, опасного в отношении заражения ВИЧ [6]. Согласно Федеральному закону «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» медицинское освидетельствование населения на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) должно проводиться с предварительным и последующим консультированием, в процессе которого в доступной форме должна быть предоставлена информация о проводимом тесте и возможных результатах, обсуждены индивидуальные риски инфицирования ВИЧ, проводиться психологическая поддержка. Однако до- и послетестовое консультирование проводится не всегда, и зачастую не в полном объеме [6,7]. Так, по результатам социологического исследования беременных женщин в г. Омске, дотестовое консультирование перед обследованием на ВИЧ-инфекцию проводилось лишь 56% участницам опроса [8].

Цель исследования

Нами проведено пилотное исследование с целью проанализировать отношение населения к тестированию на ВИЧ-инфекцию и консультированию и частоту проведения связанного с тестированием консультирования на выборке населения г. Казани.

Материалы и методы

Было проведено анонимное анкетирование различных групп населения, постоянно проживающих в городе Казани (301 человек) с использованием электронной анкеты Google. Выборка для анкетного исследования была сформирована методом «снежного кома».

Разработанная авторами анкета содержит 17 вопросов, 16 из которых – с возможностью выбора одного или нескольких вариантов ответа. Часть вопросов содержит возможность указания собственного варианта ответа (6 из 17). Опросник включает «паспортную часть» и вопросы, направленные на выявление информированности респондентов о реальной распространенности ВИЧ-инфекции в регионе, определение регулярности и причин проведения тестирования, частоты проведенного до- и/или послетестового консультирования, а также мнения и оценку респондентов относительно важности проведения тестирования и консультирования. Данный опросник был разработан в соответствии с требованиями, предъявляемыми социологической наукой к анкетам [9]. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Характеристика группы респондентов

В исследовании приняли участие 58,1% женщин (175/301), 41,9% мужчин (126/301). Медиана возраста респондентов составила 26 лет (25%–75%=23–33 лет), минимальный возраст опрошенных – 18 лет, максимальный – 75 лет. Среди опрошенных доля лиц, учащихся в вузе, составила 28,2% (85/301), доля работающих – 77,7% (234/301), не работающих – 4 человека (1,3%), доля временно безработных – 1,0% (3/301), доля пенсионеров и (или) инвалидов – 3,3 % (10/301).

Статистическая обработка данных

Данные обработаны при помощи программ Microsoft Office Excel, Jamovi. Категориальные данные представлены в виде относительных (долей, %) и абсолютных показателей. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Поскольку количественные данные возраста респондентов не подчинялись закону нормального распределения (проверка на нормальность распределения проведена при помощи критерия Шапиро-Уилка, $p < 0,001$), они представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (25%–75%).

Результаты

Большинство респондентов (52,5%, 158/301) полагают, что ВИЧ-инфекция распространена в РТ, и «отмечается много случаев среди всех слоев населения». 44 человека из 301 (14,6%) считают, что заболевание распространено «лишь среди наркоманов и проституток», но не в обществе в целом. 7,3% респондентов (22/301) отмечают, что случаи ВИЧ-инфекции есть, но их меньше, чем об этом говорят в средствах массовой информации. 2 человека (0,7%) считают, что в Татарстане практически нет эпидемии ВИЧ-инфекции, есть только единичные случаи. Каждый четвертый из опрошенных (24,9%, 75/301) затруднился ответить на вопрос об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в регионе. Большая часть опрошенных полагают, что знают основные пути передачи ВИЧ-инфекции (98,3%, 296/301), способы профилактики (86%, 259/301), и слышали о группах риска заражения вирусом иммунодефицита человека (73,1%, 220/301).

Большинство опрошенных имели опыт прохождения процедуры тестирования на ВИЧ (95%, 286/301). Среди них регулярно один раз в год обследуются 36,4% (104/286) респондентов, чаще одного раза в год – 10,1% (29/286), реже 1 раза в год – 53,5% (153/286).

Причины обследования респондентов на ВИЧ-инфекцию представлены на рис. 1.

Рис. 1. Причины обследования респондентов на ВИЧ-инфекцию (n=286)



По собственной инициативе обследовались лишь 92 человека из 286 (32,2%), включая респондентов, обследующихся в связи с осознанием важности знания собственного ВИЧ-статуса, тех, кто боится, что мог заразиться в процессе проведенного инвазивного медицинского вмешательства (операции/ переливания крови/ пересадки органа/

инъекции и т.д.) и обследовавшихся в связи с беспокойством о собственном здоровье из-за бытовой (половой контакт без презерватива; нарушение целостности презерватива во время полового акта; контакт с кровью, биологическими жидкостями другого человека, и т.д.) или профессиональной аварийной ситуации. Не выявлено статистически значимых различий в обследовании по собственной инициативе между половыми (мужчины/женщины; $\chi^2=0,0153$, $df=1$, $p=0,901$) и возрастными группами (до 30 лет/30 лет и старше; $\chi^2=0,289$, $df=1$, $p=0,591$).

Большинство опрошенных (82,7%, 249/301) считают необходимым, чтобы медицинские работники рекомендовали ВИЧ-тестирование в качестве стандартного элемента оказания лечебно-профилактической помощи пациентам в условиях современной эпидемической ситуации.

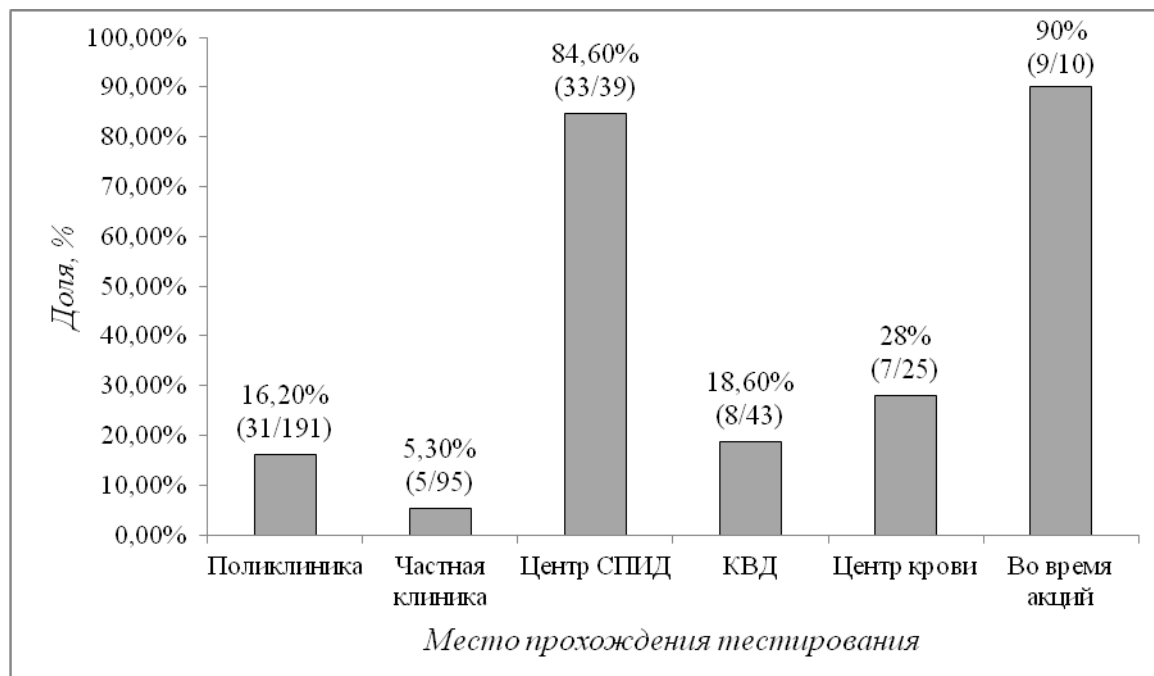
Пройти тестирование на ВИЧ-инфекцию можно в поликлинике по месту жительства, в Центрах профилактики и борьбы со СПИД (центр СПИД), в кожно-венерологических диспансерах (КВД) и в других медицинских организациях, имеющих лицензию на проведение процедуры. Кроме того, в городе Казани анализ на ВИЧ можно сдать в рамках проводимых ежегодных акций, включая акцию «СтопВИЧСПИД», акции, приуроченной ко дню борьбы со СПИД. В соответствии с результатами анкетирования, 81,1% респондентов (244/301) знают, куда нужно обратиться, чтобы сдать анализ на ВИЧ-инфекцию, 25 человек из 301 (8,3%) – не знают и 32 опрошенных из 301 (10,6%) затруднились ответить, при этом, большинство из них проходили процедуру тестирования хотя бы раз в жизни.

Из тех, кто когда-либо проходил тестирование на ВИЧ, большая часть респондентов (66,8%, 191/286) проходила тестирование в поликлинике по месту жительства/пребывания. Также респонденты сдавали анализы в частных клиниках (33,2%, 95/286), в кожно-венерологических диспансерах (15%, 43/286), в Республиканском центре крови (8,7%, 25/286), в Центре профилактики и борьбы со СПИД (13,6%, 39/286), в других государственных медицинских организациях (1,7%, 5/286), во время проведения акции «СтопВИЧСПИД» (3,5%, 10/286). 1 человек не помнит, где проходил тестирование (0,3%).

В опросник также был включен вопрос о том, проводилось ли консультирование специалистами медицинской организации перед тестированием респондента на ВИЧ или после него (с обсуждением путей передачи, индивидуальных факторов риска, способов защиты от инфекции). 34 человека из 286 затруднились ответить на данный вопрос. Частота проведения консультирования в различных медицинских организациях представлена на рис. 2. Те, кто проходил тестирование в других государственных медицинских организациях, считают, что консультирование вовсе с ними не проводилось (0/5). К сожалению, в рамках проведенного исследования не представилось возможным оценить частоту проведения до- или послетестового консультирования применительно к каждому эпизоду тестирования в связи с многократностью обследования большинства респондентов, в том числе на базе одного учреждения. Однако следует отметить, что

лишь с 25,9% опрошенных (74/286) когда-либо проводилось консультирование в рамках обследования на ВИЧ-инфекцию.

Рис. 2. Частота проведения консультирования в различных медицинских организациях (по мнению респондентов)



152 человека из 301 (50,5%) считают важным, чтобы перед каждой процедурой тестирования на ВИЧ-инфекцию медицинский работник рассказывал об важных фактах, характеризующих передачу ВИЧ-инфекции и способы профилактики. 40,2% респондентов (121/301) полагают, что информировать необходимо по желанию обследуемого, 9,3% опрошенных (28/301) думают, что эта информация излишняя.

2/3 респондентов (66,1%, 199/301) полагают, что информирование населения о путях передачи, способах защиты от ВИЧ-инфекции могут способствовать снижению числу заражений ВИЧ-инфекцией. 21 человек (6,9%) считают, что эта мера будет неэффективной, остальные (27,0%, 81/301) затруднились ответить на данный вопрос.

Обсуждение результатов

Тестирование на ВИЧ и до- и послетестовое консультирование являются важными элементами первичной профилактики ВИЧ-инфекции, позволяющими значительно уменьшить роль первого звена эпидемического процесса в распространении эпидемии. В динамике за 2006-2016 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией населения Республики Татарстан (РТ) выросла, при этом за этот же период охват тестированием на ВИЧ не повысился [4]. Следовательно, объяснение роста заболеваемости населения ВИЧ-

инфекцией в последние годы повышением охвата населения тестированием неправомерно.

Регулярность тестирования на ВИЧ-инфекцию в целом зависит от степени риска каждого индивидуума, кадровых и финансовых возможностей, а также от инцидентности и превалентности ВИЧ-инфекции в конкретном регионе или группе населения. Лицам, подвергающимся большему риску заражения (половые партнеры ВИЧ-инфицированных людей, мужчины, имеющие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, коммерческие секс-работники, медицинские работники и др.) рекомендовано прохождение тестирования на вирус иммунодефицита человека через каждые полгода-год [10,11]. В нашем исследовании большинство респондентов (95%) имели опыт тестирования на ВИЧ, из них 46,5% отметили, что обследуются ежегодно или даже чаще. Была показана низкая частота прохождения тестирования на ВИЧ по собственной инициативе (32,2% опрошенных).

Являясь эффективной профилактической мерой наряду с другими превентивными мероприятиями в отношении снижения бремени ВИЧ-инфекции, обязательное консультирование до теста позволяет повысить уровень осведомленности людей о ВИЧ-инфекции и мерах ее профилактики, выявить индивидуальные риски и выработать мотивацию к безопасному поведению. Консультирование после теста необходимо проводить всегда – независимо от результата теста. При отрицательном результате, обсуждая степень риска инфицирования, также можно мотивировать на его снижение, то есть на изменение поведения [12,13]. В свою очередь послетестовое консультирование в случае положительного результата будет способствовать большей приверженности ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдению и антиретровирусной терапии [14]. В нашей анкете мы не разделяли до- и послетестовое консультирование, оценивая факт наличия хотя бы одного его вида. Даже при таком подходе суммарная доля людей, получивших хотя бы один из видов консультирования, является чрезвычайно низкой и составляет 25,9%.

Обязательное до и послетестовое консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции важно применять каждый раз и повсюду, независимо от места забора крови (поликлиника, стационар, диспансер, специализированная или многопрофильная медицинская организация) [12]. По нашим данным, наибольший охват консультированием отмечается при тестировании в центре СПИД или во время профилактических акций, основным организатором которых также является СПИД-центр. В сравнении с другими государственными и негосударственными медицинскими учреждениями поликлиника по месту жительства/пребывания по результатам нашего исследования является основным местом, где большинство респондентов (66,8%, 191/286) обследовалось на ВИЧ-инфекцию. В то же время консультирование в этих учреждениях, по мнению респондентов, проводилось лишь в 16,2% случаев.

Основными причинами, по которым медицинский персонал не проводит или проводит в неполном объеме процедуру до- и послетестового консультирования, являются по данным Беляевой В.В. и соавт., отсутствие времени, большая загруженность, дефицит кадров, дефицит навыков, недостаточную информированность о необходимости и порядке предоставления услуги [7]. Кроме того, часть медицинских работников приравнивает консультирование к информированию [6,15].

Недооценка медицинскими работниками возможностей тестирования и консультирования при обследовании на ВИЧ будет служить препятствием на пути борьбы с распространением ВИЧ-инфекции среди населения. Перспективным является обучение врачей навыкам консультирования по вопросам ВИЧ-инфекции, как доверительного диалога между врачом и пациентом, а не просто «одностороннего» информирования пациента.

Заключение

В результате проведенного социологического исследования было выявлено, что консультирование при тестировании на ВИЧ-инфекцию в г. Казани проводится в недостаточном объеме. Консультирование о путях передачи, факторах риска, способах защиты от инфекции с оценкой индивидуального риска является важным компонентом стратегий профилактики ВИЧ-инфекции, так как при помощи данных техник можно повлиять на особенности поведения людей за счет повышения степени информированности населения и настороженности в отношении ВИЧ-инфекции. Важно не только расширять доступ к тестированию, но и повышать уровень и качество консультирования в медицинских организациях. Поскольку тестирование на ВИЧ-инфекцию в основном проводится в поликлинике по месту жительства/пребывания, важно проведение качественной процедуры до- и послетестового консультирования в условиях первичного звена здравоохранения. Необходимо обучение медицинского персонала поликлинического звена навыкам консультирования по вопросам эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции.

Авторский вклад

Концепция и план исследования – Л. М. Мухарямова, Г. Р. Хасанова;

Сбор данных – С. Т. Аглиуллина, Л. А. Ситдикова;

Анализ данных и выводы – С. Т. Аглиуллина, Г. Р. Хасанова;

Подготовка рукописи – С. Т. Аглиуллина, Г. Р. Хасанова, Л. М. Мухарямова.

Литература

1. Pharris A., Quinten C., Noori T., Amato-Gauci A.J., van Sighem A., the ECDC HIV/AIDS Surveillance and Dublin Declaration Monitoring Networks. Estimating HIV incidence and number of undiagnosed individuals living with HIV in the European Union/European Economic Area, 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21(48): pii=30417. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.48.30417
2. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2014-2018. HIV Surveillance Supplemental Report 2020;25(No. 1). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published May 2020. (Дата обращения: 27.09.2020).
3. Ладная Н. Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. Материалы международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка". СПб.: Человек и его здоровье, 2020. С. 3-9.
4. Аглиуллина С.Т., Мухарямова Л.М., Хасанова Г.Р. ВИЧ-инфекция у женщин: современные тенденции эпидемического процесса. Монография. Казань: ИД "МедДок", 2019. 152 с.
5. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf. (Дата обращения: 21.12.2020).
6. Покровский В. В. Лекции по ВИЧ-инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с.
7. Беляева В.В., Суворова З.К., Покровский В.В. Результаты изучения охвата консультированием при обследовании на ВИЧ и причин его недостаточности в 32 регионах Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2015; (4): 13-17.
8. Кухта В.Е., Назарова О.И., Еремеева И.Н., Пасечник О.А., Маслакова М.В. Изучение факторов рискованного поведения в отношении ВИЧ-инфекции в группе беременных женщин на территории города Омска. Материалы Международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции". СПб.: "Человек и его здоровье", 2016. С. 87-90.
9. Горшков М.К. Прикладная социология: методология и методы: интерактивное учебное пособие. М.: Институт социологии РАН, 2011. 372 с.
10. Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2007.
11. Профилактика ВИЧ-инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 47 с.
12. Кольцова О.В., Яковлева Н.Л., Рассохин В.В., Швед А.Г. Социальные и поведенческие особенности людей, заразившихся ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2011; 3(4): 75-80.
13. Rugg D.L., MacGowan R.J., Stark K.A., Swanson N.M. Evaluating the CDC program for HIV counseling and testing. *Public Health Reports* 1991;106(6):708-713.
14. Ruzagira E., Grosskurth H., Kamali A., Baisley K. Brief counselling after home-based HIV counselling and testing strongly increases linkage to care: a cluster-randomized trial in Uganda. *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(2). doi:10.1002/jia2.25014
15. Беляева В. В. Гендерные особенности консультирования по вопросам ВИЧ-инфекции. Материалы Международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией". СПб.: "Человек и его здоровье", 2018. С. 139-140.

HIV testing and counseling: some aspects of the problem

Agliullina S. T.¹

*MD, PhD, Senior Lecturer, Chair for Epidemiology and Evidence-Based Medicine;
ORCID 0000-0003-4733-6911*

Mukharyamova L. M.¹

*Doctor of Political Sciences, Professor, Head, Chair for History, Philosophy and Sociology, First Vice-Rector;
ORCID 0000-0002-5016-6928*

Khasanova G. R.^{1,2}

*Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Epidemiology and Evidence-Based Medicine; Infectious
Disease Physician;
ORCID 0000-0002-1733-2576*

Sitdikova L. A.¹

Graduate, Medical and Preventive Faculty

1 – Kazan State Medical University, Kazan, Russia

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

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

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The aim of the study was to analyze the attitude of the population to HIV testing and counseling and the frequency of testing-related counseling in a sample of the population of Kazan. Materials. An anonymous survey of various groups of the population permanently residing in the city of Kazan (n=301) was conducted using a questionnaire developed by us. The study involved 58.1% of women (175/301), 41.9% of men (126/301). Results. Most of the respondents had experience of undergoing HIV testing (95%, 286/301). Only 92 people out of 286 (32.2%) were examined on their own initiative. HIV testing was mainly carried out in the polyclinic at the place of residence/stay (66.8%, 191/286), while counseling, according to respondents, was carried out only in 16.20% of respondents (31/191). Conclusions. It is important to conduct a high-quality procedure of pre-and post-test counseling in the conditions of primary health care. It is necessary to train the medical staff of the polyclinic level in the skills of counseling on epidemiology and prevention of HIV infection.

Keywords: HIV infections, testing, counseling

References

1. Pharris A., Quinten C., Noori T., Amato-Gauci A.J., van Sighem A., the ECDC HIV/AIDS Surveillance and Dublin Declaration Monitoring Networks. Estimating HIV incidence and number of undiagnosed individuals living with HIV in the European Union/European Economic Area, 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21(48): pii=30417. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.48.30417
2. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2014-2018. HIV Surveillance Supplemental Report 2020;25(No. 1). Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published May 2020. Accessed 27.09.2020.
3. Ladnaya N. N., Pokrovskiy V.V., Dementyeva L.A., Sokolova E.V. VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii v 2019 g. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Ohrana zdorov'ya materi i rebenka". [HIV infection in the Russian Federation in 2019. Materials of the International

scientific-practical conference "Actual problems of HIV infection. Mother and child". Saint-Petersburg: Publishing house "Chelovek i ego zdorove", 2020: 3-9. (In Russ.)

4. Agliullina S.T., Mukharyamova L.M., Khasanova G.R. VICH-infekciya u zhenshchin: sovremennye tendencii epidemicheskogo processa. Monografiya. [HIV infection in women: current trends in the epidemic process. Monograph]. Kazan: ID 'Meddok', 2019. (In Russ.)

5. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. *Available at*: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf. Accessed 21.12.2020.

6. Pokrovskiy V. V. Lekcii po VICH-infekcii. [Lectures on HIV infection]. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. (In Russ.)

7. Belyaeva V.V., Suvorova Z.K., Pokrovsky V.V. Rezul'taty izucheniya ohvata konsul'tirovaniem pri obsledovanii na VICH i prichin ego nedostatochnosti v 32 regionah Rossijskoj Federacii. [Results of the study of the coverage of HIV counseling and the causes of its insufficiency in 32 regions of the Russian Federation]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and infectious diseases. Current issues]* 2015; (4): 13-17. (In Russ.)

8. Kukhta V.E., Nazarova O.I., Ereemeeva I.N., Pasechnik O.A., Maslakova M.V. Izuchenie faktorov riskovannogo povedeniya v otnoshenii VICH-infekcii v gruppe beremennyh zhenshchin na territorii goroda Omska. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Aktual'nye voprosy VICH-infekcii". [Study of risk factors for HIV infection in a group of pregnant women in the city of Omsk. Materials of the International scientific-practical conference "Actual problems of HIV"]. Saint-Petersburg: Publishing house "Chelovek i ego zdorove", 2016, pp. 87-90. (In Russ.)

9. Gorshkov M.K. Prikladnaya sociologiya: metodologiya i metody: interaktivnoe uchebnoe posobie. [Applied sociology: methodology and methods: an interactive textbook]. Moscow: Institute of sociology of the Russian Academy of Sciences, 2011. (In Russ.)

10. Guidance on HIV testing and counselling initiated by health workers in health-care settings. Geneva: WHO, 2007. *Available at*: http://www.who.int/hiv/topics/vct/PITCguidelines_R.pdf Accessed 21.12.2020.

11. Profilaktika VICH-infekcii: Sanitarно-epidemiologicheskie pravila. [Prevention of HIV infection: Sanitary and epidemiological rules]. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora [Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor] 2011. *Available at*: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293802/4293802135.pdf> Accessed 21.12.2020. (In Russ.)

12. Koltsova O.V., Yakovleva N.L., Rassokhin V.V., Shved A.G. Social'nye i povedencheskie osobennosti lyudej, zarazivshih'sya VICH-infekciej. [Social and behavioral features of people who have acquired HIV infection]. *VICH-infekciya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]* 2011; 3(4): 75-80. (In Russ.)

13. Rugg D.L., MacGowan R.J., Stark K.A., Swanson N.M. Evaluating the CDC program for HIV counseling and testing. *Public Health Rep.* 1991;106(6):708-713.

14. Ruzagira E, Grosskurth H, Kamali A, Baisley K. Brief counselling after home-based HIV counselling and testing strongly increases linkage to care: a cluster-randomized trial in Uganda. *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(2). doi: 10.1002/jia2.25014

15. Belyaeva V.V. Gendernye osobennosti konsul'tirovaniya po voprosam VICH-infekcii. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Ohrana zdorov'ya detej s VICH-infekciej". [Gender-specific aspects of HIV counselling. Materials of the International scientific-practical conference "Actual problems of HIV. Children and HIV"]. Saint-Petersburg: Publishing house "Chelovek i ego zdorove". 2018; 139-140. (In Russ.)

Множественный регрессионный анализ как подход в комплексной оценке показателей по туберкулезу в Республике Крым

Голубова Т. Н.¹

к.м.н., доцент, кафедра общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения

Овсянникова Н. М.²

к.б.н., доцент, кафедра физики конденсированных сред, физических методов и информационных технологий в медицине

Махкамова З. Р.¹

к.м.н., доцент, кафедра общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения

Ткаченко И. Ю.³

директор

1 – Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение), ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

2 – Физико-технический институт (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

3 – ГБУЗ РК Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии. г. Симферополь, Республика Крым

Автор для корреспонденции: Голубова Татьяна Николаевна; **e-mail:** tn.golubova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рассматривается использование множественного регрессионного анализа для оценки и прогнозирования показателей по туберкулезу (ТБ) в республике Крым (РК). Основные показатели по ТБ в РК за 2014-2018 гг. исследованы с использованием корреляционного анализа методом Пирсона и пошагового множественного линейного регрессивного анализа. В ходе парного корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи средней и сильной степени выраженности для большинства исследуемых показателей. Рассчитанные значения множественных коэффициентов корреляции были выше парных коэффициентов корреляции, что свидетельствовало о большей значимости групповой обусловленности показателей. Методом пошагового множественного регрессионного анализа для основных эпидемиологических показателей по ТБ построены уравнения регрессии и выявлены наиболее значимые предикторы. Уравнения регрессии для показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ предложены для практического применения с целью прогнозирования эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: туберкулез, показатели по ТБ, эпидемиологическая ситуация, корреляционный анализ, множественный регрессионный анализ, прогнозирование, республика Крым

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-100-112

Для цитирования: Голубова Т. Н., Овсянникова Н. М., Махкамова З. Р., Ткаченко И. Ю. Множественный регрессионный анализ как подход в комплексной оценке показателей по туберкулезу в Республике Крым. *Медицина* 2021; 9(2): 100-112.

Введение

Несмотря на стабилизацию ситуации по ТБ в России в последнем десятилетии, проблема контроля данного заболевания не теряет актуальности. Согласно национальному проекту в сфере здравоохранения в РФ в 2024 г. планируется снизить уровень смертности трудоспособного населения, в том числе по причине ВИЧ-инфекции и ТБ [10]. Достоверные эпидемиологические данные по ТБ – важное условие разработки эффективных противотуберкулезных мероприятий в регионах [4,9,12]. При оценке ситуации по ТБ следует учитывать, что на информативность показателей влияют многие факторы. Важные данные об эпидемиологической обстановке по ТБ можно получить при сопоставлении показателей между собой, выявлении связи между ними [6]. Для комплексной оценки показателей в эпидемиологии широко используются методы многомерного статистического анализа [2,3,5]. Применение корреляционного и множественного регрессивного анализа для оценки ситуации по ТБ актуально для установления взаимосвязи между показателями и представляет интерес для практического здравоохранения в решении задач прогнозирования [7,8,11,14].

Цель и задачи исследования

Цель исследования – применение множественного регрессионного анализа для оценки и прогнозирования показателей по ТБ в республике Крым (РК) за период 2014-2018 гг.

Задачи:

- расчет и анализ парных корреляционных взаимосвязей для исследуемых показателей;
- использование методики пошагового множественного регрессионного анализа для выявления значимых предикторов изменения изучаемых показателей;
- построение модели прогнозирования основных эпидемиологических показателей по ТБ в РК.

Материалы и методы исследования

Для анализа выбраны показатели по ТБ в РК за 2014-2018 гг. из базы данных ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии»: заболеваемость ТБ на 100 тыс.; заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.; заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.; доля деструктивного ТБ среди в/в (%); заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.; заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.; заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.; заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.; заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.; распространенность ТБ на 100 тыс.; распространенность ТБ легких на 100 тыс.; распространенность ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.; распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.;

распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.; рецидивы ТБ на 100 тыс.; рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ; смертность от ТБ на 100 тыс.; доля умерших от ТБ на дому (%); доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (%); своевременность выявления больных ТБ легких (%); доля больных ТБ, выявленных при профилактических осмотрах (%); выявляемость больных активным ТБ на профилактических осмотрах детей (%); доля больных ТБ, выявленных при профилактических осмотрах детей (%); охват населения флюорографическими обследованиями + рентген на 1000 населения; охват туберкулезными пробами + диаскинтест на 1000 детей; госпитализация в/в бациллярных больных (по мазку) %.

Составлена база данных средних значений анализируемых показателей по ТБ в РК за исследуемый период. Данные проверены на нормальность распределения критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка: из 26 показателей 21 распределен нормально. Расчет парных коэффициентов корреляции r проведен методом Пирсона. Определение множественных корреляционных взаимосвязей и прогнозирование с использованием пошагового множественного регрессионного анализа [1,13] проводилось в модуле «Множественная регрессия» в программе Statistica 10,0.

Результаты

Выявленные парные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$) для показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ всего населения представлены в таблицах 1-4, 6, 7. Сила взаимосвязи варьирует в диапазоне 0,43 – 0,97 (соответствует среднему и сильному уровню тесноты).

Таблица 1. Парные корреляционные взаимосвязи показателей заболеваемости ТБ и ТБ легких (на 100 тыс.) в РК

Коррелируемые показатели	r	p -значение
Заболеваемость ТБ		
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,97	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,63	0,001
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,88	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,67	0,001
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,72	<0,001
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,71	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,70	<0,001
Заболеваемость ТБ легких		
заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,97	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,87	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,59	0,004
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,69	<0,001
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,69	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,67	0,001

Анализ парных корреляционных взаимосвязей позволил установить большую обусловленность показателей заболеваемости ТБ и ТБ легких от заболеваемости бактериальным ТБ (табл. 1). Для показателя «рецидивы ТБ на 100 тыс.» наибольшие по силе взаимосвязи выявлены с показателями заболеваемости ТБ, ТБ легких, бактериальным ТБ и ко-инфекцией. Средней степени прямые взаимосвязи выявлены с заболеваемостью деструктивным ТБ и заболеваемостью ТБ детей (табл. 2).

Таблица 2. Парные корреляционные взаимосвязи показателей рецидивы ТБ (на 100 тыс.) и рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ в РК

Коррелируемые показатели	<i>r</i>	<i>p</i> -значение
Рецидивы ТБ		
заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,70	<0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,67	0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,45	0,032
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,67	0,001
заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,48	0,021
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,66	0,001
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,64	0,001
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,63	0,002
рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ	0,78	<0,001
Рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ		
заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,53	0,011
заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,44	0,038
распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,48	0,021
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,79	<0,001

Таблица 3. Парные корреляционные взаимосвязи показателей заболеваемости деструктивным ТБ (на 100 тыс.) и доля деструктивного ТБ среди в/в % в РК

Коррелируемые показатели	<i>r</i>	<i>p</i> -значение
Заболеваемость деструктивным ТБ		
заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,63	0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,69	<0,001
доля деструктивного ТБ среди в/в (%)	0,46	0,028
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.	-0,44	0,040
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,71	<0,001
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,74	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,45	0,032
своевременность выявления больных ТБ легких (%)	-0,54	0,009
Доля деструктивного ТБ среди в/в %		
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,46	0,028
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	-0,47	0,024
своевременность выявления больных ТБ легких (%)	-0,87	<0,001

Заболеваемость деструктивным ТБ в большей степени обусловлена распространенностью ТБ и ТБ легких, а также заболеваемостью ТБ легких и бактериальным ТБ. Доля деструктивного ТБ обратно коррелирует в сильной степени со своевременностью выявления больных ТБ легких (табл. 3).

Для заболеваемости бактериальным ТБ (табл. 4) большая сила связи установлена с заболеваемостью ТБ и ТБ легких, а также с распространенностью ТБ и ТБ легких. Показатель «заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.» обратно коррелировал с показателем «заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.» (взаимосвязь средней степени) (табл. 4).

Таблица 4. Парные корреляционные взаимосвязи показателей заболеваемости бактериальным ТБ, ТБ внелегочных локализаций и ко-инфекцией (на 100 тыс.) в РК

Коррелируемые показатели	<i>r</i>	<i>p</i> -значение
Заболеваемость бактериальным ТБ		
заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,88	<0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,87	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,64	0,001
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,71	<0,001
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,70	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,67	0,001
Заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на		
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	-0,44	0,040
распространенность ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.	0,60	0,003
своевременность выявления больных ТБ легких (%)	0,43	0,046
Заболеваемость ко-инфекцией		
заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,67	0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,59	0,004
доля деструктивного ТБ среди в/в (%)	-0,47	0,024
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,64	0,001
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,51	0,015
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,46	0,028
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,66	0,001

Для оценки сочетанного действия коррелируемых показателей (табл. 1-4, 6, 7) на зависимые переменные (показатели заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ) рассчитаны множественные коэффициенты корреляции *r*. Данные коэффициенты превышали значения парных коэффициентов корреляции. Так, для показателей заболеваемости они находились в пределах 0,69-0,98 ($p < 0,001$), что свидетельствовало о большей значимости групповой обусловленности показателей. Пошаговый множественный регрессионный анализ позволил выявить наиболее значимые

предикторы в комплексном действии показателей, то есть показатели, оказывающие большее влияние на изменение зависимой переменной (исследуемого показателя) (табл. 5).

Таблица 5. Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «заболеваемость ТБ на 100 тыс.»

Независимые предикторы	β - коэффициент**	b- коэффициент*	p- значение
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,86	0,91	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс;	0,09	0,19	0,21
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,76	0,26	0,26
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	-0,68	-0,24	0,31

*b – коэффициент множественной регрессии;

** β -коэффициент – стандартизированный коэффициент регрессии.

По результатам множественного регрессионного анализа составлены уравнения множественной регрессии, которые могут быть использованы в предсказании значений показателей, и подсчитаны коэффициенты детерминации (R^2), определяющие точность линейных регрессионных моделей. Для моделей заболеваемости коэффициенты R^2 находились в пределах 0,47–0,96.

Ниже представлены модели множественной регрессии для практического применения – наиболее точные модели, с высокими значениями R^2 . Для каждой модели также представлены наиболее значимые предикторы.

1) Показатель «заболеваемость ТБ на 100 тыс.»: $R=0,98$, $R^2=0,96$, наиболее значимый предиктор – «заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.» (табл. 5). Уравнение регрессии: Заболеваемость ТБ на 100 тыс. = $0,91 \times \text{заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.} + 0,19 \times \text{заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.} + 0,26 \times \text{распространенность ТБ на 100 тыс.} - 0,24 \times \text{распространенность ТБ легких на 100 тыс.} + 3,38$.

2) Показатель «заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.»: $R=0,99$, $R^2=0,98$, наиболее значимые предикторы: «заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.» ($p=0,008$), «доля деструктивного ТБ среди в/в (%)» ($p<0,001$), «заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.» ($p<0,001$). Уравнение регрессии: Заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс. = $-0,85 \times \text{заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.} + 0,51 \times \text{доля деструктивного ТБ среди в/в (\%)} + 0,34 \times \text{заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.} - 23,34$.

3) показатель «заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.»: $R=0,98$, $R^2=0,96$, наиболее значимый предиктор – «заболеваемость ТБ на 100 тыс.» ($p<0,001$). Уравнение регрессии: Заболеваемость ТБ легких на 100 тыс. = $0,90 \times \text{заболеваемость ТБ на 100 тыс.} + 0,34 \times \text{заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.} -$

0,24×распространенность ТБ на 100 тыс. + 0,21×распространенность ТБ легких на 100 тыс. – 1,43.

4) показатель «рецидивы ТБ на 100 тыс.»: $R = 0,99$, $R^2 = 0,98$, наиболее значимые предикторы: «рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ» ($p < 0,001$); «заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.» ($p < 0,001$). Уравнение регрессии: Рецидивы ТБ легких на 100 тыс. = $0,56 \times$ рецидивы в % к в/в больным всеми формами ТБ + $0,15 \times$ заболеваемость ТБ легких на 100 тыс. – 12,65.

В результате анализа парных корреляционных связей для группы показателей заболеваемости ТБ выявлено, что наиболее часто коррелировала с другими заболеваемость бактериальным ТБ. Однако, в моделях множественной регрессии наиболее значимыми предикторами для прогнозирования показателей заболеваемости выступили другие показатели.

В группе показателей распространенности ТБ наибольшая парная корреляционная взаимосвязь выявлена между распространенностью ТБ и распространенностью ТБ легких (табл. 6). Эти же показатели выступили наиболее значимыми предикторами и в моделях множественной регрессии.

Таблица 6. Парные корреляционные взаимосвязи показателей распространенности ТБ в РК

Коррелируемые показатели	<i>r</i>	<i>p</i> -значение
Распространенность ТБ на 100 тыс.		
Заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,72	<0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,71	<0,001
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,71	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,51	0,015
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,99	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,64	0,001
Распространенность ТБ легких на 100 тыс.		
Заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,71	<0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,74	<0,001
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,70	<0,001
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,46	0,028
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,99	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,63	0,002
Распространенность ТБ внегочных локализаций на 100 тыс.		
заболеваемость ТБ внегочных локализаций на 100 тыс.	0,60	0,003

Коэффициенты множественной корреляции для показателей распространенности находились в интервале 0,60 – 0,99 ($p < 0,001$), коэффициенты детерминации – 0,36 – 0,99. Для практического применения представлены наиболее точные модели:

1) показатель «распространенность ТБ на 100 тыс.»: $R=0,99$, $R^2=0,99$, наиболее значимые предикторы: показатели «распространенность ТБ легких на 100 тыс.» ($p < 0,001$), «заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.» ($p=0,01$). Уравнение регрессии: Распространенность ТБ на 100 тыс. = распространенность ТБ легких на 100 тыс. + 0,31×заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс. + 5,55.

2) показатель «распространенность ТБ легких на 100 тыс.»: $R=0,99$, $R^2=0,99$, наиболее значимые предикторы: показатели «распространенность ТБ на 100 тыс.» ($p < 0,001$), «заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.» ($p=0,03$). Уравнение регрессии: Распространенность ТБ легких на 100 тыс. = 0,97×распространенность ТБ на 100 тыс. – 0,27×заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс. – 5,62.

Наибольшая в группе показателей смертности сила парной корреляции установлена между смертностью от ТБ и заболеваемостью ТБ и ТБ легких (табл. 7), тогда как в модели множественной регрессии наиболее значимым предиктором определен только показатель заболеваемости ТБ.

Таблица 7. Парные корреляционные взаимосвязи показателей смертности от ТБ в РК

Коррелируемые показатели	<i>r</i>	<i>p</i> -значение
Смертность от ТБ на 100 тыс.		
Заболеваемость ТБ на 100 тыс.	0,70	<0,001
заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.	0,69	<0,001
заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.	0,51	0,015
заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.	0,58	0,005
заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.	0,56	0,006
распространенность ТБ на 100 тыс.	0,61	0,002
распространенность ТБ легких на 100 тыс.	0,61	0,003
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,62	0,002
доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (%)	-0,47	0,026
Доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (%)		
смертность от ТБ на 100 тыс.	-0,47	0,026
доля больных ТБ, выявленных при проф. осмотрах (%)	-0,45	0,035

Коэффициенты множественной корреляции для показателей смертности находились в интервале 0,58 – 0,81 ($p < 0,001$), коэффициенты детерминации – 0,34-0,66. Наиболее точной в группе является модель прогнозирования для показателя смертности от ТБ на 100 тыс.: $R=0,81$, $R^2=0,66$, наиболее значимые предикторы: «заболеваемость ТБ на 100 тыс.» ($p < 0,001$), «доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (%)» ($p=0,006$). Уравнение

регрессии: Смертность от ТБ на 100 тыс. = $0,23 \times \text{заболеваемость ТБ на 100 тыс.} - 0,10 \times \text{доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (\%)} + 1,99$.

Обсуждение результатов

Нами было выявлена положительная корреляция показателя заболеваемости ТБ с заболеваемостью ТБ легких, заболеваемостью бактериальным ТБ, показателем «рецидивы ТБ на 100 тыс.», ко-инфекцией и смертностью от ТБ. Рост значений этих показателей соотносится с возрастанием первой координаты. Установленная взаимосвязь показателей доказывает, что чем больше доля полностью излечившихся пациентов среди всех выявленных, тем ниже уровень рецидивов заболевания и возможной смертности пациентов, поэтому последний показатель отражает эффективность лечения и качество противотуберкулезных мероприятий, препятствующих распространению ТБ.

Выявленная корреляция средней степени «рецидивов ТБ на 100 тыс.» с заболеваемостью деструктивным ТБ и заболеваемостью ТБ детей, также позволяет оценить эффективность и качество лечения как детского, так и взрослого населения. Взаимосвязь этих показателей можно объяснить активностью детей, особенно школьного возраста: круг социальных контактов быстро расширяется, становится регулярным социальное взаимодействие с множеством взрослых людей, в том числе, больными ТБ, отчего повышается вероятность инфицирования микобактериями ТБ. Исходя из представленных корреляционных взаимосвязей, можно допустить, что уровень заболеваемости детей является индикатором эпидемической ситуации по туберкулезу.

С показателями заболеваемости ТБ и ТБ легких коррелирует ряд эпидемиологических показателей. Анализ парных корреляционных взаимосвязей позволил выявить большую обусловленность этих показателей от заболеваемости бактериальным ТБ и заболеваемости деструктивными формами ТБ. Так, снижение бактериовыделения у впервые выявленных больных ТБ при эффективных исходах лечения логично приведет к снижению заболеваемости ТБ, ТБ легких и смертности от ТБ, следовательно, явится критерием эффективности лечения. Также, чем больше доля полностью излечившихся пациентов среди всех выявленных, тем ниже уровень рецидивов заболевания.

Корреляционная взаимосвязь распространенности ТБ и ТБ легких с заболеваемостью деструктивными формами ТБ показывает, что чем выше уровень заболеваемости деструктивными формами ТБ, тем выше распространенность ТБ и ТБ легких, а своевременное выявление больных ТБ легких приведет к снижению доли деструктивного ТБ. Это служит критерием качества работы не только противотуберкулезной службы, но и работы первичного звена, в частности по раннему выявлению заболеваемости ТБ и проведению профилактических мероприятий, что в результате позволяет предотвратить распространение ТБ и в конечном итоге улучшить эпидемическую обстановку в регионе.

Наиболее существенным фактором для построения прогнозов является выявление конкретных факторов, позволяющих определить развитие процессов, количественных взаимосвязей между факторами и показателями развития. Прогноз, как правило, имеет вероятностный характер. Однако, поскольку он строится на основе аргументированных научных представлений о состоянии и развитии объекта, можно считать его достаточно достоверным. Предложенные на основании проведенного регрессионного анализа формулы моделирования эпидемиологической ситуации по ТБ в РК послужат практическим инструментом прогнозирования для практического здравоохранения.

Заключение

В ходе комплексной оценки показателей по ТБ в РК за период 2014-18 гг. путем проведения парного корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи средней и сильной степени выраженности для большинства исследуемых показателей. Для определения групповых обусловленностей эпидемиологических показателей по ТБ использован пошаговый множественный регрессионный анализ, по результатам которого выявлены наиболее значимые предикторы изменения изучаемых показателей. Построены модели прогнозирования основных эпидемиологических показателей по ТБ в РК. Наиболее точные уравнения регрессии для показателей заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ предложены для практического применения с целью прогнозирования эпидемиологической ситуации.

Литература

1. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. М.: ЮНИТИ, 1998. 672 с.
2. Голубова Т.Н., Махкамова З.Р., Ткаченко И.Ю. Территориальная дифференциация динамики заболеваемости и смертности от туберкулеза в республике Крым. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2017; 66: 22-28.
3. Голубова Т.Н., Махкамова З.Р., Овсянникова Н.М., Ткаченко И.Ю. Современная территориальная дифференциация эпидемиологии туберкулеза и показателей работы фтизиатрической службы в республике Крым. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 20 (4): 44-49.
4. Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Санина Г.Н., Ткаченко И.Ю. Современные особенности эпидемиологии туберкулеза в республике Крым. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2017; 64: 37-42.
5. Махкамова З.Р., Овсянникова Н.М., Голубова Т.Н., Ткаченко И.Ю. Прогноз первичной заболеваемости туберкулезом легких (числа случаев) в республике Крым. *Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: медицина. Фармация* 2017; 19 (268): 127-138.
6. Методические рекомендации "Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11 июня 2007 г. № 0100/5973-07-34).

7. Михайлова Ю.В., Сошников С.С., Шикина И.Б., Бирагова О.К. Анализ влияния мероприятий противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014; 6 (40) [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/>
8. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Корреляционный и факторный анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области. *Вестник ОГУ* 2013; 1 (150):126-131.
9. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В. Индикативное сопровождение организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2014. 32 с.
10. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (8):15-24.
11. Сметанина Е.А., Лукьяненко Н.В., Лысов А.В., Сметанин А.Г., Леонов С.Л. Возможности статистических методов для прогнозирования показателей смертности от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом. *Сибирское медицинское обозрение* 2012; 3: 87-91.
12. Сон И.М., Рыбка Л.Н., Скачкова Е.И., Стерликов С.А., Леонов С.А., Гордина А.В., Сельцовский П.П., Кучерявая Д.А., Е.Н. Пономаренко, Д.Е. Кочкарев, Н.М. Зайченко, И.Г. Сазыкина. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений. М.: ЦНИИОИЗ, 2009. 56 с.
13. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008. 320 с.
14. Хантаева Н.С., Михалевич И.М., Кулеш Д.В. Анализ и прогнозирование эпидемиологических показателей по туберкулезу на основе использования многомерных методов исследования. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМ* 2011; 2(78): 184-189.

Multiply Regression Analysis as An Integrated Approach in the TB Indicators Assessment in the Republic of Crimea

Golubova T. N.¹

PhD, Assistant Professor, Chair for Public Health, Health Organization and Health Economics

Ovsyannikova N. M.²

PhD, Assistant Professor, Chair for Condensed Matter Physics, Physical Methods and Information Technologies in Medicine

Makhkamova Z. R.¹

PhD, Assistant Professor, Chair for Public Health, Health Organization and Health Economics

Tkachenko I. Yu.³

Director

1 – S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

2 - Physics and Technology Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

3 - State Budgetary Institution of the Republic of Crimea Crimean Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology

Corresponding Author: Golubova Tatiana; **e-mail:** tn.golubova@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The use of multiply regression analysis for the TB indicators assessment and prediction in the Republic of Crimea is discussed. Basic TB indicators in the Republic of Crimea for the period 2014-2018 were studied using Pearson correlation coefficient and step-by-step multiply linear regression analysis. During paired correlation analysis, dependable association with an average and high degree is identified for the most indicators of interest. The multiple correlation coefficients were higher than the paired correlation coefficients, which demonstrated the greater significance of the group conditionality of the indicators. For key epidemiological TB indicators the regression equations are constructed and the most relevant predictors are found using stepwise multiply regression analysis. The regression equations for TB incidence, prevalence and mortality rates are proposed for practical applying to predict epidemiological situation.

Keywords: tuberculosis, indicators, epidemiologic situation, correlation analysis, multiply regression analysis, forecasting, Republic of Crimea

References

1. Ajvazyan S.A., Mhitaryan V.S. *Prikladnaya statistika i osnovy ekonometriki. [Applied Statistics and Fundamentals of Econometrics.]* Moscow: YUNITI, 1998.
2. Golubova T.N., Mahkamova Z.R., Tkachenko I.Ju. Territorial'naja differenciacija dinamiki zabolevaemosti i smertnosti ot tuberkuleza v respublike Krym. [Territorial differentiation of the tuberculosis morbidity and mortality trend in the Republic of Crimea]. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]* 2017; 66: 22-28.
3. Golubova T.N., Mahkamova Z.R., Ovsjannikova N.M., Tkachenko I.Ju. Sovremennaja territorial'naja differenciacija epidemiologii tuberkuleza i pokazatelej raboty ftiziatricheskoj sluzhby v respublike Krym. [Current territorial differentiation of the tuberculosis epidemiology and tuberculosis control service indicators in the Republic of Crimea]. *Tavrisheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik [Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskij Vestnik]* 2017; 20 (4): 44-49.
4. Mahkamova Z.R., Golubova T.N., Sanina G.N., Tkachenko I.Ju. Sovremennye osobennosti epidemiologii tuberkuleza v respublike Krym. [Epidemiology of tuberculosis in the Republic of Crimea: current insights]. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]* 2017; 64: 37-42.
5. Mahkamova Z.R., Ovsjannikova N.M., Golubova T.N., Tkachenko I.Ju. Prognoz pervichnoj zabolevaemosti tuberkulezom legkih (chisla sluchaev) v respublike Krym. [Forecast of the pulmonary tuberculosis incidence number in the Republic of Crimea]. *Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacija [Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy]* 2017; 19 (268):127-138.
6. Metodicheskie rekomendacii "Metodika analiza jepidemicheskoy situacii po tuberkulezu" (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka ot 11 ijunja 2007 g. № 0100/5973-07-34). 7. Mihajlova Ju.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. Analiz vlijanija meroprijatij protivotuberkuleznoj sluzhby na jepidemiologicheskie pokazateli tuberkuleza. [Analyzing impact of TB control measures on TB epidemiological indicators]. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of population health]* 2014; 6(40) Available at:<http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/>
8. Mihajlovskij A.M., Chepasov V.I. Korreljacionnyj i faktornyj analiz jepidemicheskoy situacii po tuberkulezu v Orenburgskoj oblasti. [The correlation and factorial analysis of the epidemic situation on the tuberculosis in the Orenburg region]. *Vestnik OGU [Vestnik of the Orenburg State University]* 2013; 1 (150):126-131.
9. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V. Indikativnoe soprovozhdenie organizacii protivotuberkuleznoj pomoshhi naseleniju Rossijskoj Federacii. M.: RIO CNIIOIZ MZ RF, 2014.

10. Nechaeva O.B. Epidemiologicheskaja situacija po tuberkulezu v Rossii. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]* 2018; 96 (8):15-24.
11. Smetanina E.A., Luk'janenko N.V., Lysov A.V., Smetanin A.G., Leonov S.L. Vozможности statisticheskikh metodov dlja prognozirovaniya pokazatelej smernosti ot tuberkuleza i zaboлеваemosti tuberkulezom. [Capability of statistical methods for prognosing TB mortality rates and morbidity]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian medical review]* 2012; 3: 87-91.
12. Son I.M., Rybka L.N., Skachkova E.I., Sterlikov S.A., Leonov S.A., Gordina A.V., Sel'covskij P.P., Kucherjavaja D.A., E.N. Ponomarenko, D.E. Kochkarev, N.M. Zajchenko, I.G. Sazykina. Ocenka epidemicheskoy situacii po tuberkulezu i analiz dejatel'nosti protivotuberkuleznyh uchrezhdenij. [Assessment of the epidemic situation of tuberculosis and analysis of the activities of anti-tuberculosis institutions] Moscow.: CNIIOIZ, 2009.
13. Halafjan A.A. Sovremennye statisticheskie metody medicinskih issledovanij. [Modern statistical methods of medical research]. Moscow: LKI, 2008.
14. Hantaeva N.S., Mihalevich I.M., Kulesh D.V. Analiz i prognozirovanie jepidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu na osnove ispol'zovanija mnogomernyh metodov issledovanija. [Analysis and prediction of epidemiological indices of tuberculosis on the basis of multidimensional methods]. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAM [Acta biomedica scientifica]* 2011; 2(78): 184-189.