

ОГЛАВЛЕНИЕ

Корчагин В. В. Особенности лиц, совершивших виртуальные сексуальные правонарушения	1
Бурцев А. А., Бувин А. А., Надеждин А. В., Федоров М. В., Колгашкин А. Ю. О проблеме диагностики опьянения у водителей транспортных средств	11
Плотников Д. Ю., Колесникова Е. М., Халилов В. Р. Применение метода Менделевской рандомизации при перепрофилировании лекарственных средств	29
Скрябина А. А., Терешкин Н. А., Никифоров В. В., Каширин В. И., Антипят Н. А., Застрожин М. С., Сычев Д. А. Применение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов стационара инфекционного профиля	42
Ал Немер Диаа Мохаммад, Плигина Е. В., Лебасова А. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Мордовия	56
Корнева Ю. С., Борисенко М. Б. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний	66
Альпидовская О. В. Случай развития септического миокардита и септикопиемии после инфицирования SARS-CoV-2	77
Бейбалаева А. Т., Исупанова Х. М., Кастоева А. А., Магомедов Ц. Г., Саидова Ф. Х., Хагажеева А. К., Кулуева М. И., Тагирова М. М., Хабалаева Я. Р., Шатилова Т. А., Карданова З. А. Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов	84

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 2, 2023

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

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

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

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

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

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

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

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетендова Е. Ю. *к.м.н.*

Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

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

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспарович А. Т. *к.философ.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

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

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2023

Особенности лиц, совершивших виртуальные сексуальные правонарушения

Корчагин В. В.
аспирант

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции. Корчагин Виталий Викторович; **e-mail:** cor4agin.vitalik@yandex.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

В научном обзоре представлены результаты изучения информационных ресурсов научной электронной библиотеки eLibrary.ru и базы данных MEDLINE Национальной медицинской библиотеки США с целью формирования понятий о лицах, совершающих деликты сексуального характера посредством сети Интернет. Было найдено свыше 100 научных публикаций, из этого числа было исключено около 70 статей, содержащих дублирующую информацию. Показаны результаты наиболее значимых исследований раскрывающие особенности данной категории лиц. Освещается роль сети Интернет, как уникальной среды, предрасполагающей к осуществлению аномальных сексуальных побуждений.

Ключевые слова: Интернет, сексуальные расстройства, виртуальные преступления, парафилии, аномальное сексуальное поведение

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-1-10

Для цитирования: Корчагин В. В. Особенности лиц, совершивших виртуальные сексуальные правонарушения. *Медицина* 2023; 11(2): 1-10

Введение

С каждым годом возрастает количество преступлений, совершаемых с помощью Интернет-ресурсов. Так, согласно данным МВД РФ, в 2019 году с помощью сети Интернет было совершено 157036 преступлений (что составляет 7,8% от всех зарегистрированных правонарушений), в 2020 году эти цифры составили уже 300337 (14,7%), в 2021 году – 351463 (17,5%), в 2022 году – 381112 (19,4%) [1]. На фоне увеличения количества потерпевших от преступлений возрастает и число лиц, не достигших совершеннолетия, которые становятся жертвами таких деликтов.

Виртуальная среда используется в том числе и для распространения детской порнографии, для вовлечения несовершеннолетних в чаты на интимные темы, обмена фотографиями (иногда с дальнейшим шантажом), для создания порнографических фото и видео, груминга, иногда (но не всегда) с предложением будущих встреч в реальном мире, известны и случаи съемки и распространения снафф-порнографии с детьми [2].

Изучение литературы показывает, что необходимо с особой внимательностью относиться к применению данных, которые получены на контактных сексуальных правонарушителей и на лиц, совершивших сексуальные правонарушения в среде Интернет. То есть диагностическая и экспертная оценка Интернет-правонарушителей требует особого внимания.

Есть основания полагать, что установленные сексуальные правонарушения в отношении несовершеннолетних, реализуемые с помощью телекоммуникационных технологий, представляют собой лишь незначительную часть проблемы. По результатам зарубежных авторов интернет трафик порнографических файлов между пользователями значительно превышает число лиц, определенных органами правопорядка [2]. Высказываются предположения, что число сексуальных преступлений с использованием информационно-телекоммуникационных технологий со временем будет только увеличиваться, так как социум все больше переходит в виртуальную среду, и Интернет-технологии становятся частью нашей повседневной жизни.

Материалы и методы исследования

При подготовке настоящей публикации были изучены информационные ресурсы научной электронной библиотеки eLibrary.ru и базы данных MEDLINE Национальной медицинской библиотеки США. Поиск производился по следующим ключевым словам: sex offenders, internet, child pornography, paraphilias, meta-analysis, sexual predation, luring, instant messaging, child sexual exploitation, chat room, treatment, online grooming, contact-driven offending, fantasy-driven offending, internet-initiated offenders, online grooming typology, child sex offender, grooming, online chats, assault, avatars, communication, internet risk, behaviors, sexting, sexuality, social media, social networking sites, youth, psychological profiles, etiological pathways, child molestation, recidivism, online sexual offending, risk factors, treatment needs, sexual grooming, online sexual exploitation, internet communications, child sexual abuse, offense processes, sexual abuse, sex offenses, online child sexual exploitation, internet sex offenses, online sex offenders, theoretical issues, persuasion, minors, abusive images, internet offenders, sexting online solicitation, problematic internet use, digital forensics, chat, sexual solicitations, internet crimes against children, child sexual exploitation material, cognitive distortions, dual offenders. Было найдено свыше 100 научных публикаций, из них было исключено около 70 статей, содержащих дублирующую информацию.

Особенности сексуальных Интернет-правонарушений

Анализ лиц, использующих порнографические материалы с участием детей [3,4,5], позволяет сообщить и о других параметрах, которые могут оказывать влияние на

выявленные учёными характеристики онлайн-правонарушителей в зависимости от того, какая выборка обследуется. Например, если речь идет об арестах за просмотр порнографии с участием детей, то с большей вероятностью будут арестованы лица, которые хранят и просматривают изображения маленьких детей, чем те, кто предпочитает порнографические материалы с несовершеннолетними пубертатного возраста и старше. Если же говорить о побуждении на контакт с детьми посредством онлайн-среды, то совсем маленьких детей без надзора родителей в сети гораздо меньше, и на контакт через Интернет-ресурсы в значительной степени выходят лица, которые предпочитают детей более старшего возраста. То есть, в первой выборке процент правонарушителей с педофилией будет выше. Данные различия, вероятно, будут смягчаться по мере возрастания доступности Интернета для детей препубертатного возраста.

В большинстве случаев, неконтролируемая Интернет-среда предоставляет условия для реализации деликтов сексуального характера как лицам, которые склонны к совершению таких действий в реальном мире [6], так и индивидам, незамотивированным на совершение контактных правонарушений. Согласно данным криминологов [7], противозаконное поведение нуждается не только в мотивации преступника (которая в случае сексуальных правонарушений часто состоит в присутствии сексуальной патологии), но и наличии открытых и определённых объектов для совершения правонарушения, а также в отсутствии контроля. Как поясняет Seto, порог инициирования противоправного поведения в виртуальной среде ниже, чем в реальном мире [2]. Suler определил это как эффект онлайн-растормаживания, появляющийся в Интернете вследствие воспринимаемой анонимности, физической невидимости, асинхронности общения и принимаемой всевластности (за счет уменьшения индивидуальных характеристик, иллюзии равенства пользователей и удаления границ с авторитетами) [8]. Онлайн-среда значительно уменьшает вероятный риск идентификации и воспринимаемых исходов для злоумышленника или пострадавших.

Виртуальный мир дает возможность сексуальным правонарушителям коммуницировать не только с потенциальными жертвами, но и друг с другом. При этом вероятность обнаружения низка, невзирая на то, что Интернет не является анонимным для технически грамотного специалиста. Переменчивость, гибкость и необъятность Интернета оберегают виртуальных сексуальных правонарушителей от идентификации и преследования органами правопорядка [9]. Вероятность обнаружения может быть снижена за счет применения различных IP-адресов, уникального программного обеспечения, которое может удалять историю, кодировать файлы и анонимизировать действия.

Онлайн-среда в целом облегчает совершение разных форм парафилий, например, эксгибиционизма (отсылка ничего не подозревающему человеку соответствующих интернет-адресов, материалов), вуайеризма (просмотр фото и видео со случайным обнажением у ничего не подозревающих жертв) [2], такой их разновидности как

кандаулезизм и явления трибьютинга, массово распространившегося именно с возникновением интернета [10].

Значительным параметром, оказывающим влияние на реализацию сексуальных деликтов через онлайн-среду, является эффект Протея, который имеет отношение к воздействию характеристик виртуальной личности на социальное поведение, как онлайн, так и в физическом мире. Так, Yee показала, что люди, которым выборочно были определены аватары с привлекательными персонажами высокого роста (а рост, как правило воспринимается с позиции силы), были значительно увереннее в общении с другими, чем те, у кого были аватары с персонажами более низкого роста [11]. Понятно, что пользователи находят себе имена и аватары не случайным образом, но после выбора эти онлайн-репрезентации в дальнейшем оказывают влияние на поведение даже в физическом мире. Не только владельцы аватара склонны к этому воздействию, но и под влиянием аватара оказываются лица, с которыми они общаются в сети, ведь на наше социальное поведение также воздействует и то, как другие воспринимают нас. Виртуальные преступники ведут себя специфическим образом отчасти из-за того, как они (по их мнению, или в реальности) воспринимаются другими [2].

Просмотр детской порнографии как фактор риска сексуального насилия

До эпохи информационно-телекоммуникационных технологий лица, заинтересованные в детской порнографии, должны были выходить на лиц, распространяющих такого рода контент, или же им было необходимо делать собственный контент. Каждый такой контакт, а тем более самостоятельное изготовление порнографических материалов, могли привести к идентификации и аресту с последующей потерей социального статуса, работы, друзей, не говоря уже о возможных юридических исходах [12].

Развитие Интернета и онлайн-технологий вызвало доступность детской порнографии и шанс получения фактически анонимного доступа к ней [13].

Исследование, проведенное Seto и Lalumière, сообщает о том, что преждевременная встреча с порнографией может исказить нормальное половое развитие [14]. Так, виртуальные преступники сами в юном возрасте подвергались влиянию детской порнографии, показанной им другими лицами, и это раннее знакомство, скорее всего, повлияло на психосексуальное развитие. Это значимая социальная проблема, которая нуждается в дополнительных исследованиях, так как возраст первого знакомства с порнографическими данными снижается. Ybarra и Mitchell выявили, что 8% молодых людей в возрастном диапазоне от 10 до 13 лет специально искали порнографию в Интернете [15].

Malamuth и соавт., исследовали вероятность использования порнографии для прогнозирования сексуальной агрессии на репрезентативной выборке почти из 3000 лиц мужского пола. Активное применение порнографии предсказывало сексуальную агрессию в течение 10-летнего отрезка времени [16]. Данные Malamuth и соавт., были показаны Vega и Malamuth с дополнительными параметрами по расстройству личности на выборке из 102 студентов-мужчин. В данных результатах также было выявлено, что частное использование порнографии можно внести к факторам прогнозирования сексуальной агрессии [17].

Интернет и контактные правонарушения

Взрослый, привлекающий детей в сексуальное взаимодействие в онлайн-среде, не просто совершает это с наименьшим юридическим риском, чем если бы он делал похожие действия в отношении детей, которых он знает в реальном мире, но его вероятность на успех при Интернет-взаимодействии значительно выше за счет количества потенциальных жертв [2].

Как сообщает Seto, из участников европейского анкетирования 7% встретились с онлайн-незнакомцем в реальном мире. Значительная часть опрошенных брали с собой на встречу друга, но четверть ходили в одиночестве. Около четверти онлайн-незнакомцев, казавшихся ровесниками, оказались взрослыми. 11% из тех, кто встретился с онлайн-незнакомцем, сообщили, что тот хотел причинить им физический вред. На встречах, которые в дальнейшем были насильственными, незнакомцами были только взрослые, а все знакомства с ровесниками были либо нейтральными, либо положительными [2]. Сравнивая соответствующий процент от числа детей с раскрытыми полицией случаями, можно сделать вывод о том, что в значительной степени о реальных встречах со взрослыми, сопровождающимися физическим насилием, дети не сообщают.

Важно понимать, с каким шансом виртуальные преступники могут реализовать контактные сексуальные деликты. Точно неизвестно, в какой степени совпадают онлайн- и оффлайн-приставания. Наиболее широкие результаты о домогательствах, обобщенные Wolak и соавт., построены на эпизодах притеснений реальных детей, о которых затем извещалось в полицию (о домогательствах, которые привели к встречам, сообщают больше) [18]. Значительная часть детей игнорируют или не сообщают о домогательствах, которые были в виртуальной среде и не привели к встрече в реальном мире [19].

Ward и Hudson сообщили, что люди, использующие Интернет и чувствующие сексуальное влечение к несовершеннолетним, проявляют неприспособленный способ поведения, позволяющий не совершить контактных деликтов. Но эти же стратегии совладания могут иметь отрицательное проявление и увеличивать шанс реализации контактного сексуального деликта [24].

Психопатологические факторы

В выборке Briggs, Simon и Simonsen у трех четвертей из 51 преступника, сделавших домогательства в онлайн-среде, была установлена психическая патология, чаще всего это была депрессия, адаптационное расстройство и зависимость от психоактивных веществ. Но эти расстройства могут быть исходом виртуальных преступлений, а не предшествовать им [20]. У половины испытуемых были установлены расстройства личности, и такую психопатологию уже с трудом можно пояснить последствиями виртуальных преступлений. Значительная часть диагнозов среди расстройств личности была нарциссическим и избегающим, при этом диссоциальное расстройство личности выявлялось редко, показывая характерное отсутствие преступного или антисоциального прошлого среди виртуальных преступников [21]. Действительно, лица, совершившие правонарушения в онлайн-среде в большинстве случаев имеют нарциссическое расстройство личности, в то время как у контактных лиц значительно чаще устанавливается тревожное и диссоциальное расстройство личности [20].

При анализе виртуальных правонарушителей было указано, что только 10% из них имели сексуальную патологию, среди которой не встречались такие диагнозы, как гебофилия или педофилия [20]. Приведенные результаты автор поясняет тем, что для онлайн-правонарушителей, в значительной части, поиск жертвы не зависит от их сексуальных предпочтений, а является итогом реализации идеальной футуристической фантазийной схемы, в которой происходят все вариации реализации цели в получении наслаждения [22].

В работе R.V. Krueger и соавт., было выявлено, что значительный процент виртуальных сексуальных правонарушителей имели сексуальную патологию: так, у 40% из них определялись клинические признаки сексуальных девиаций, среди которых чаще встречались садомазохизм, гиперсексуальность, фетишизм, педофилия, и, реже, эксгибиционизм. Само же их поведение в онлайн-среде было разнообразным. Усилие повстречаться с несовершеннолетними обнаруживались в 60% случаев. Однако, контактный сексуальный деликт как итог виртуального общения был зарегистрирован только в 8% случаев [23].

Заключение

Неуклонный рост правонарушений с применением интернет-технологий – это международная тенденция информационного общества. Цифровые технологии являются способом совершения сексуального правонарушения, и в первую очередь, для преступлений против половой неприкосновенности несовершеннолетних.

Ежегодно снижается возраст клиентов Интернет-ресурсов, а коммуникация перешла из физического мира в виртуальный мир.

Анонимность онлайн контактов – один из факторов искажения самосознания человека, нарушения поведенческих реакций, механизмов саморегуляции. Как итог, киберпространство становится платформой для аномального поведения, в том числе преступного, сопряженного с сексуальным насилием в отношении несовершеннолетних.

Совершение деликта против несовершеннолетних предусматривает не только присутствие мотивации у правонарушителя, но и открытость жертв, что связано с исключительным психологическим состоянием ребенка и недостающим контролем за детьми.

Коммуникация в виртуальном мире является площадкой, где можно менять персональную виртуальную личность в разной форме, а поведение лица трансформируется сопряженно аватару, выбранному в роле виртуальной личности и имеет непосредственное отношение к эмоциональной сфере правонарушителя и когнитивными искажениями, способствующим ослаблению негативных эмоций, появляющихся в моменте реализации правонарушения.

Однако паттерны общения в Интернет-среде у таких сексуальных правонарушителей еще мало исследованы, в связи с чем представляются актуальными последующие исследования с целью определения личностных и социальных, психопатологических характеристик лиц, реализовавших сексуальные преступления с помощью сети Интернет, определения у них психической и психосексуальной патологий, конкретизации механизмов аномального поведения и способов его контролирования, а также разработки достоверных методов оценки девиаций сексуального характера для решения судебно-психиатрических задач.

Литература

1. Министерство Внутренних Дел. Состояние преступности (архивные данные) [Электронный ресурс]. URL: <https://мвд.рф/dejatelnost/statistics> (дата обращения: 05.02.2023).
2. Seto M.C. Internet Sex Offenders. Washington, DC: American Psychological Association, 2015. 361.
3. Ray J.v., Kimonis E.R., Seto M.C. Correlates and Moderators of Child Pornography Consumption in a Community Sample. *Sexual Abuse: Journal of Research and Treatment* 2014; 26(6): 523-545.
4. Riegel D.L. Effects on boy-attracted pedosexual males of viewing boy erotica. *Arch Sex Behav.* 2004; 33(4): 321-323.
5. Seigfried K.C., Lovely R.W., Rogers M. Self-Reported Online Child Pornography Behavior: A Psychological Analysis. *International Journal of Cyber Criminology* 2008; 2(1): 286-297.

6. Middleton D., et al. An investigation into the applicability of the Ward and Siegert Pathways Model of child sexual abuse with Internet offenders. *Psychology Crime and Law* 2006; 12(6): 589-603.
7. Cohen L.E., Felson M. Social Change and Crime Rate Trends: A Routine Activity Approach. *Am Sociol Rev.* 1979; 44(4): 588-608.
8. Suler J. The online disinhibition effect. *Cyberpsychology and Behavior* 2004; 7(3): 321-326.
9. Ferraro M.M., Casey E., McGrath M. Investigating child exploitation and pornography: the Internet, the law and forensic science. USA: Elsevier Academic Pres, 2005. 320.
10. Nagel E. van der. Fluids on Pictures on Screens: Pseudonymous Affect on Reddit's TributeMe. *Social Media and Society* 2020; (6): 1.
11. Yee N., Bailenson J.N., Ducheneaut N. The proteus effect: Implications of transformed digital self-representation on online and offline behavior. *Communic Res.* 2009; 36(2): 285-312.
12. Jenkins P. Beyond tolerance: Child pornography on the Internet. New York: New York University Press, 2001. 260.
13. Cooper A., et al. Online Sexual Activity: An Examination of Potentially Problematic Behaviors. *Sex Addict Compulsivity* 2004; 11(3): 129-143.
14. Seto M.C., Lalumière M.L. What is so special about male adolescent sexual offending? A review and test of explanations through meta-analysis. *Psychol Bull.* 2010; 136(4): 526-575.
15. Ybarra M.L., Mitchell K.J. Exposure to internet pornography among children and adolescents: a national survey. *Cyberpsychol Behav.* 2005; 8(5): 473-486.
16. Malamuth N.M., et al. Using the confluence model of sexual aggression to predict men's conflict with women: a 10-year follow-up study. *J Pers Soc Psychol.* 1995; 69(2): 353-369.
17. Vega V., Malamuth N.M. Predicting sexual aggression: the role of pornography in the context of general and specific risk factors. *Aggress Behav.* 2007; 33(2): 104-117.
18. Wolak J., et al. Online «predators» and their victims: myths, realities, and implications for prevention and treatment. *Am Psychol.* 2008; 63(2): 111-128.
19. Mitchell K.J., Finkelhor D., Wolak J. Risk factors for and impact of online sexual solicitation of youth. *JAMA* 2001; 285(23): 3011-3014.
20. Briggs P., Simon W.T., Simonsen S. An exploratory study of Internet-initiated sexual offenses and the chat room sex offender: has the Internet enabled a new typology of sex offender? *Sex Abuse* 2011; 23(1): 72-91.
21. Burgess A.W., Carretta C.M., Burgess A.G. Patterns of federal Internet offenders: a pilot study. *J Forensic Nurs.* 2012; 8(3): 112-121.
22. Sheldon K., Howitt D. Sexual fantasy in paedophile offenders: Can any model explain satisfactorily new findings from a study of Internet and contact sexual offenders? *Legal Criminol Psychol.* 2008; 13(1): 137-158.
23. Krueger R.B., Kaplan M.S., First M.B. Sexual and other axis I diagnoses of 60 males arrested for crimes against children involving the Internet. *CNS Spectr.* 2009; 14(11): 623-631.
24. Ward T., Hudson S.M. The Construction and Development of Theory in the Sexual Offending Area: A Metatheoretical Framework. *Sexual Abuse: A Journal of Research and Treatment* 1998; 10(1): 47-63, doi: 10.1023/A:1022106731724

Features of persons who have committed virtual sexual offenses

Korchagin V. V.
Postgraduate

V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Korchagin Vitaly; **e-mail:** cor4agin.vitalik@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

In the scientific review, elibrary.ru and the MEDLINE electronic databases were studied to form concepts about persons committing sexual delicts through the Internet. More than 100 scientific publications were identified, about 70 articles containing duplicate information were excluded from analysis. The results of the most significant studies revealing the features of this category of persons are presented. The role of the Internet is highlighted as a unique environment that predisposes to the implementation of abnormal sexual urges.

Keywords: Internet, sexual disorders, virtual crimes, paraphilia, abnormal sexual behavior

References

1. Ministerstvo vnutrennih del Rossijskoj Federacii. Sostoyaniye prestupnosti (arkhivnyye dannyye) [Ministry of the Interior of the Russian Federation. The state of crime (archival data)]. Available at: <https://mvd.rf/deyatelnost/statistics> (Accessed: 05.02.2023). (In Russ.).
2. Seto M.C. Internet Sex Offenders. Washington, DC: American Psychological Association, 2015. 361.
3. Ray J.v., Kimonis E.R., Seto M.C. Correlates and Moderators of Child Pornography Consumption in a Community Sample. *Sexual Abuse: Journal of Research and Treatment* 2014; 26(6): 523-545.
4. Riegel D.L. Effects on boy-attracted pedosexual males of viewing boy erotica. *Arch Sex Behav.* 2004; 33(4): 321-323.
5. Seigfried K.C., Lovely R.W., Rogers M. Self-Reported Online Child Pornography Behavior: A Psychological Analysis. *International Journal of Cyber Criminology* 2008; 2(1): 286-297.
6. Middleton D., et al. An investigation into the applicability of the Ward and Siegert Pathways Model of child sexual abuse with Internet offenders. *Psychology Crime and Law* 2006; 12(6): 589-603.
7. Cohen L.E., Felson M. Social Change and Crime Rate Trends: A Routine Activity Approach. *Am Sociol Rev.* 1979; 44(4): 588-608.
8. Suler J. The online disinhibition effect. *Cyberpsychology and Behavior* 2004; 7(3): 321-326.
9. Ferraro M.M., Casey E., McGrath M. Investigating child exploitation and pornography: the Internet, the law and forensic science. USA: Elsevier Academic Pres, 2005. 320.
10. Nagel E. van der. Fluids on Pictures on Screens: Pseudonymous Affect on Reddit's TributeMe. *Social Media and Society* 2020; (6): 1.
11. Yee N., Bailenson J.N., Ducheneaut N. The proteus effect: Implications of transformed digital self-representation on online and offline behavior. *Communic Res.* 2009; 36(2): 285-312.

12. Jenkins P. Beyond tolerance: Child pornography on the Internet. New York: New York University Press, 2001. 260.
13. Cooper A., et al. Online Sexual Activity: An Examination of Potentially Problematic Behaviors. *Sex Addict Compulsivity* 2004; 11(3): 129-143.
14. Seto M.C., Lalumière M.L. What is so special about male adolescent sexual offending? A review and test of explanations through meta-analysis. *Psychol Bull.* 2010; 136(4): 526-575.
15. Ybarra M.L., Mitchell K.J. Exposure to internet pornography among children and adolescents: a national survey. *Cyberpsychol Behav.* 2005; 8(5): 473-486.
16. Malamuth N.M., et al. Using the confluence model of sexual aggression to predict men's conflict with women: a 10-year follow-up study. *J Pers Soc Psychol.* 1995; 69(2): 353-369.
17. Vega V., Malamuth N.M. Predicting sexual aggression: the role of pornography in the context of general and specific risk factors. *Aggress Behav.* 2007; 33(2): 104-117.
18. Wolak J., et al. Online «predators» and their victims: myths, realities, and implications for prevention and treatment. *Am Psychol.* 2008; 63(2): 111-128.
19. Mitchell K.J., Finkelhor D., Wolak J. Risk factors for and impact of online sexual solicitation of youth. *JAMA* 2001; 285(23): 3011-3014.
20. Briggs P., Simon W.T., Simonsen S. An exploratory study of Internet-initiated sexual offenses and the chat room sex offender: has the Internet enabled a new typology of sex offender? *Sex Abuse* 2011; 23(1): 72-91.
21. Burgess A.W., Carretta C.M., Burgess A.G. Patterns of federal Internet offenders: a pilot study. *J Forensic Nurs.* 2012; 8(3): 112-121.
22. Sheldon K., Howitt D. Sexual fantasy in paedophile offenders: Can any model explain satisfactorily new findings from a study of Internet and contact sexual offenders? *Legal Criminol Psychol.* 2008; 13(1): 137-158.
23. Krueger R.B., Kaplan M.S., First M.B. Sexual and other axis I diagnoses of 60 males arrested for crimes against children involving the Internet. *CNS Spectr.* 2009; 14(11): 623-631.
24. Ward T., Hudson S.M. The Construction and Development of Theory in the Sexual Offending Area: A Metatheoretical Framework. *Sexual Abuse: A Journal of Research and Treatment* 1998; 10(1): 47-63, doi: 10.1023/A:1022106731724

О проблеме диагностики опьянения у водителей транспортных средств

Бурцев А. А.

к.м.н., в.н.с.

ORCID 0000-0003-2710-1285

Бувин А. А.

м.н.с.

ORCID 0000-0002-1803-0561

Наеждин А. В.

к.м.н., ведущий научный сотрудник

ORCID 0000-0003-3368-3170

Федоров М. В.

м.н.с.

Колгашкин А. Ю.

с.н.с.

ORCID 0000-0002-5592-4521

ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бурцев Александр Александрович; **e-mail:** burtsev@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Настоящая статья посвящена выявлению факторов, оказывающих влияние на результаты медицинского освидетельствования на состояние опьянения водителей. Проведено сплошное исследование 867 актов медицинского освидетельствования, составленных в течение года в отношении трезвых водителей в одном из действующих в Москве кабинетов отделения медицинского освидетельствования на состояние опьянения. Изучены социо-демографические характеристики врачей и освидетельствованных ими водителей. Выявлены статистически значимые различия между вынесенными заключениями о наличии или отсутствии неалкогольного опьянения и его выраженности у трезвых водителей в зависимости от пола врача, проводившего освидетельствование, а также продолжительности общего врачебного стажа. Проведен анализ взаимосвязи между выявленными клиническими признаками опьянения и вынесенными заключениями о выраженности опьянения. Рассмотрены основные возможные причины гипердиагностики клинических признаков опьянения в отношении трезвых водителей. Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии проблемы субъективной оценки врачами клинических признаков опьянения у освидетельствуемых лиц в рамках медицинского освидетельствования на состояние опьянения.

Ключевые слова: медицинское освидетельствование, состояние опьянения, диагностика опьянения, опьянение водителя, клинические признаки опьянения, транспортное средство, лекарственный препарат

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-11-28

Для цитирования: Бурцев А. А., Бувин А. А., Наеждин А. В., Федоров М. В., Колгашкин А. Ю. О проблеме диагностики опьянения у водителей транспортных средств. *Медицина* 2023; 11(2): 11-28

Введение

Управление транспортными средствами (далее – ТС) под воздействием лекарственных препаратов, способных ухудшить скорость реакций и внимание, а также в болезненном или утомленном состоянии, ставящем под угрозу безопасность дорожного движения, является противоправным деянием [1]. Однако эти действия не образуют в силу буквального смысла примечания к статье 12.8 КоАП РФ [2] составов указанных в нем административных правонарушений, поскольку административная ответственность наступает только за управление ТС лицом, употреблявшим алкогольные напитки, наркотические средства или психотропные вещества [3]. Именно эта правовая позиция была разъяснена Верховным Судом РФ нижестоящим судам [4]. Вместе с тем, результаты ранее проведенного анализа правоприменительной практики свидетельствуют о том, что суды общей юрисдикции различных инстанций выносят решения о лишении права управления ТС, если по результатам медицинского освидетельствования на состояние опьянения (далее – МОСО) водителя выявлялись клинические признаки опьянения и в его организме обнаруживались лекарственные препараты, которые могут оказать негативное влияние на способность управлять ТС [5-6]. В отношении рассматриваемых лекарственных препаратов необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев в инструкциях по их применению не содержится однозначного утверждения о влиянии на способность управлять ТС или работу с механизмами, а используется формулировка о «возможном влиянии». Таким образом, выявление клинических признаков опьянения являлось необходимым условием при лишении права управления ТС в случае нахождения в организме водителя лекарственных препаратов, которые могут оказать влияние на способность управлять ТС вне зависимости от того, с какой целью (медицинской или нет) они употреблялись.

Попытка объективного разграничения медицинского и немедицинского употребления рассматриваемых лекарственных препаратов заложена в пункте 22 Порядка проведения МОСО, редакцией которого предусмотрена возможность предоставления водителем выписки из медицинской документации и внесения об этом информации в пункт 15 акта медицинского освидетельствования на состояние опьянения [7] (далее – Акт). Однако, подобная практика в силу ряда объективных причин не нашла широкого применения. Например, практически невозможно предоставить выписки из медицинской документации по месту проведения МОСО водителям, осуществляющим грузоперевозки на дальние расстояния, а также водителям-иностранцам. Кроме того, предоставление указанной выписки ограничено периодом проведения МОСО и оформления его результатов, который не зависит от выходных и праздничных дней.

Результаты опубликованного в 2021 году исследования, посвященного определению достоверности клинических признаков опьянения, выявляемых в рамках МОСО, свидетельствовали о наличии их гипердиагностики в 90,3% случаев освидетельствования трезвых водителей [8]. Необходимо отметить, что следствием указанной гипердиагностики являлось лишение права управления ТС водителем в случае обнаружения в пробе его биологического объекта весьма широкого спектра лекарственных препаратов, не только не являющихся наркотическими средствами или психотропными веществами, но и используемых исключительно в медицинских целях.

В 2022 году на официальном интернет-портале правовой информации было опубликовано постановление Конституционного Суда РФ (далее – КС РФ) от 24.11.2022 г. № 51-П, содержащее результаты проверки конституционности примечания к статье 12.8 КоАП РФ [3]. Как следует из рассматриваемого постановления, КС РФ исключил возможность расширительной интерпретации примечания к статье 12.8 КоАП РФ, допускающей его распространение на случаи употребления лекарственных препаратов, не содержащих этиловый спирт, наркотические средства и психотропные вещества. При этом КС РФ разъяснил, что в рассматриваемом случае административной ответственности за управление ТС в состоянии опьянения в результате употребления лекарственных препаратов, которые могут ухудшить реакцию и внимание, федеральный законодатель полномочен:

- разграничить условия наступления такой ответственности в зависимости от употребления лекарственных препаратов для получения эффекта, сопоставимого с получаемым от употребления алкоголя, наркотических средств и психотропных веществ, в немедицинских или медицинских целях;
- определить параметры состояния, в котором продолжение управления ТС после употребления лекарственных препаратов, в том числе в медицинских целях, служит основанием для наступления административной ответственности.

Кроме того, КС РФ уточнил, что соответствующие изменения в законодательстве могут также учитывать:

- употребление лекарственных препаратов по назначению врача или по собственной инициативе;
- наличие на упаковке (в инструкции) лекарственных препаратов информации, рекомендующей или предписывающей воздержаться от управления ТС после их приема;
- уровень концентрации лекарственного препарата в организме водителя, а равно другие значимые обстоятельства.

Таким образом, в рассматриваемом постановлении КС РФ определены основные направления по устранению выявленного пробела и вызываемой им неопределенности примечания к статье 12.8 КоАП РФ. Что касается процедуры «определения параметров состояния, которое будет служить основанием для административной ответственности после употребления лекарственных препаратов, в том числе в медицинских целях», то первоначально необходимо ответить на несколько крайне важных вопросов:

- какой биологический объект (кровь или моча), будет использоваться при проведении химико-токсикологических исследований. Это имеет принципиальный

характер для подтверждения именно состояния опьянения, а не факта употребления водителем лекарственного препарата;

- будет ли использоваться имеющийся зарубежный опыт выявления опьянения водителей в результате употребления лекарственных препаратов [9];
- имеются ли методики (критерии), которые позволят объективно подтвердить нарушения физических и психических функций водителя;
- целесообразно ли продолжение использования клинических признаков опьянения, перечень которых содержится в приказе Минздрава России от 18.12.2015 № 933н [7].

Что касается вопроса о целесообразности последующего использования клинических признаков опьянения в рамках МОСО водителей с целью выявления опьянения, вызванного употреблением рассматриваемых лекарственных препаратов, то ответ на этот вопрос возможно получить, изучив результаты МОСО трезвых водителей и информацию о врачах, проводивших МОСО. Выявление возможных закономерностей между результатами оценки врачами состояния трезвых водителей и социо-демографическими характеристиками самих врачей (пол, возраст, врачебный стаж) позволит предположить наличие проблемы субъективной оценки состояния освидетельствуемых. Таким образом, результаты предлагаемого исследования позволят сформулировать научно обоснованные рекомендации для последующего использования при формировании нормативного регулирования выявления опьянения у водителей ТС в результате употребления рассматриваемых лекарственных препаратов.

Цель исследования

Выявить факторы, влияющие на результаты медицинского освидетельствования на состояние опьянения водителей.

Задачи исследования

1. Изучить социо-демографические характеристики врачей (пол, возраст, врачебный стаж) и освидетельствованных водителей (пол, возраст, место регистрации);
2. Установить возможные различия между вынесенными заключениями о наличии (отсутствии) опьянения водителей в зависимости от социо-демографических характеристик врачей или водителей;

3. Установить возможные различия между вынесенными заключениями о выраженности опьянения водителей в зависимости от социо-демографических характеристик врачей или водителей;

4. Провести анализ взаимосвязи между выявленными признаками опьянения у водителей и вынесенными заключениями о выраженности опьянения.

Материалы и методы исследования

Сплошное исследование Актов МОСО водителей одного из кабинетов отделения МОСО ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗМ за 2017 год. Критерии включения Актов в исследование:

- отсутствие в выдыхаемом воздухе водителя алкоголя (в том числе в пределах суммарной погрешности используемых средств измерения – менее 0,16 мг/л паров этанола в выдыхаемом воздухе) [2];
- отрицательный результат исследования биологического объекта (мочи) водителя подтверждающими методами химико-токсикологических исследований на наличие наркотических средств, психотропных и иных психоактивных веществ.

В исследование вошли 867 Актов МОСО водителей и соответствующее число направлений на химико-токсикологические исследования биологических объектов этих водителей с отметкой врача о состоянии освидетельствуемого по результатам осмотра (опьянение отсутствует, опьянение умеренно выражено или выражено). Поскольку в процессе проведения МОСО у водителей было подтверждено отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе, то врачами по результатам осмотра выносилось предварительное заключение о наличии (или отсутствии) неалкогольного опьянения водителей.

Для проведения исследования были разработаны специализированная анкета и электронная база данных (ЭБД), содержавшие как информацию из Актов МОСО, так и дополнительные сведения:

- о врачах, проводивших МОСО;
- о наличии (или отсутствии) и выраженности неалкогольного опьянения (умеренно выражено/выражено) у водителя;
- о заполнении Акта (машинописно или вручную).

При заполнении электронных анкет использовался двойной ввод данных двумя независимыми операторами, что обеспечило возможность выявить как опечатки, так и ошибки, допущенные при вводе данных [9].

В итоге ЭБД содержит следующую информацию:

1. О водителях: пол (мужской/женский); место регистрации (Москва/ иное); дата рождения; дата проведения МОСО; возраст водителя (полных лет, рассчитывался как разница между датой МОСО и датой рождения);
2. О наличии (отсутствии) признаков опьянения у водителей: заторможенность (есть/нет); сонливость (есть/нет); возбуждение (есть/нет); фон настроения (в норме/изменен); темп мышления (в норме/замедлен); проба Шульце (внимание в норме/снижено); цвет кожных покровов (в норме/изменен); акроцианоз (есть/нет); инъецированность склер (есть/нет); цвет видимых слизистых оболочек (в норме/гиперемия); сухость кожных покровов, видимых слизистых (есть/нет); гипергидроз кожных покровов (есть/нет); частота дыхания (в норме/учащение); частота сердечных сокращений (в норме/тахикардия); размеры зрачков (в норме/изменены); реакция зрачков на свет (в норме/вялая); нистагм (есть/нет); двигательная сфера (в норме/изменена); походка при ходьбе с быстрыми поворотами (в норме/пошатывания); устойчивость в позе Ромберга (в норме/неустойчив); выполнение координаторных проб (в норме/с ошибками); тремор век (есть/нет); тремор языка (есть/нет); тремор пальцев рук (есть/нет); нарушение речи в виде дизартрии (есть/нет); результат пробы Ташена (в норме/положительный);
3. О врачах, проводивших МОСО: пол (мужской/женский); дата рождения; возраст врача (полных лет, рассчитывался как разница между датой проведения МОСО и датой рождения); информация об общем врачебном стаже (полных лет), включая стаж работы в МОСО и вне МОСО;
4. О наличии (отсутствии) опьянения и его выраженности (умеренно выражено/выражено) из направлений на химико-токсикологические исследования биологических объектов трезвых водителей;
5. Дополнительная информация о способе заполнения Акта (вручную/машинописно).

В последующем ЭБД была экспортирована в SPSS. Статистический анализ проводился с использованием лицензионного программного обеспечения IBM SPSS 25.0. Рассчитывались средние значения (M) и стандартное отклонение для среднего значения ($M \pm SD$), медиана (Me), 1-ый и 3-ий квартили (Q1 и Q3), в зависимости от характера распределения. Для выявления различий между категориальными переменными

проводился анализ таблиц размерности 2×2 и рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. Для оценки различий между независимыми выборками по количественному уровню признака использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки характера распределения изучаемых переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса, оценки асимметрии и эксцесса, визуальный анализ гистограмм.

Результаты исследования

Результаты анализа распределения 867 Актов в зависимости от числа выявленных признаков опьянения, содержащихся в одном Акте, а также информации о наличии (отсутствии) опьянения и его выраженности (умеренно выражено/выражено) позволили установить следующее (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты анализа информации из Актов и направлений на химико-токсикологические исследования

Категория	Всего Актов:		Наличие (отсутствие) признаков опьянения в Акте:	Акты заполнены:		Период составления Актов:	Число признаков опьянения в 1 Акте:
	абс.	уд. вес (%)		руко-писно	машино-писно		
Состояние опьянения не установлено	84	9,7	Нет	3	10	04.01. - 05.11.2017	0
			Есть	19	52	09.01.- 27.12.2017	1-6
Состояние опьянения умеренно выражено	659	76	Нет	0	25	11.09. - 23.12.2017	0
			Есть	187	447	02.01. - 29.12.2017	1-17
Состояние опьянения выражено	124	14,3	Нет	0	2	03.11. - 25.11.2017	0
			Есть	39	83	06.01.- 30.12.2017	4-18

Как следует из представленных данных, в 27 Актах, составленных в период с 11.09. по 23.12.2017 машинописным способом, отсутствуют признаки опьянения, что не соответствует указанной врачами по результатам осмотра водителей информации о наличии состояния опьянения (умеренно выраженного – в 25 и выраженного – в 2 Актах). Внесение изменений в Акт после получения результатов химико-токсикологических исследований возможно только при его машинописном заполнении. С учетом изложенного, указанные 27 машинописных Актов были исключены из ЭБД и не вошли в настоящее исследование.

Результаты анализа социо-демографических характеристик 42 врачей, составивших 840 Актов, вошедших в исследование, представлены ниже (Табл. 2).

Таблица 2. Результаты анализа социо-демографических характеристик врачей

Категория	Число врачей:		Возраст врачей (лет):			Врачебный стаж (лет):								
						общий			в том числе: в МОСО			в том числе: вне МОСО		
	абс.	уд. вес (%)	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3
Мужчины	30	71,4	44,5	50	56,25	15,75	23,5	30,25	6	12	16	6	11	15,5
Женщины	12	28,6	49	54	59	25,25	30,5	33,75	11,75	16,5	19,75	10,25	13	19,25
U-критерий Манна-Уитни			U = 237,000			U = 259,500			U = 245,500			U = 221,500		
значимость p			$p = 0,117$			$p = 0,025$			$p = 0,068$			$p = 0,252$		

Как следует из представленных данных, рассматриваемые группы врачей-мужчин и врачей-женщин весьма близки по возрасту (Me = 50 и 54 года соответственно). Тем не менее, эти группы статистически значимо ($p = 0,025$) отличаются по продолжительности общего врачебного стажа (Me = 23,5 и 30,5 года соответственно). Также врачам-женщинам соответствуют большие показатели продолжительности стажа работы в МОСО и вне МОСО, которые являются составляющими общего врачебного стажа, однако, эти различия не являются статистически значимыми.

Результаты анализа ЭБД позволили установить социо-демографические характеристики 840 освидетельствованных водителей. Так, доля водителей-мужчин составила 95,8% (805 чел.), водителей-женщин – 4,2% (35 чел.). Доля водителей-москвичей составила 44,4% (373 чел.), иногородних водителей и иностранцев – 55,6% (467 чел.). Показатели возраста водителей составили: $M \pm SD = 32,25 \pm 9,77$; Me = 30; возрастной диапазон 17-78 лет.

Результаты анализа таблиц размерности 2×2 и расчета критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий:

- между вынесенными заключениями о наличии (отсутствии) опьянения и полом водителей ($\chi^2 p = 0,565$), а также местом их регистрации ($\chi^2 p = 0,611$);
- между вынесенными заключениями о выраженности опьянения (умеренно выражено/выражено) и полом водителей ($\chi^2 p = 0,497$), а также местом их регистрации ($\chi^2 p = 0,454$).

Результаты оценки характера распределения изучаемой переменной возраста водителей (критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса = 0,120 $p = 0,000$; асимметрия = 1,300; эксцесс = 2,133, визуальный анализ гистограмм) свидетельствуют о распределении, отличном от нормального.

Использование U-критерия Манна-Уитни позволило установить отсутствие статистически значимых различий по возрастному признаку между водителями, в отношении которых было вынесено заключение о наличии (отсутствия) опьянения ($p = 0,079$), а также его выраженности ($p = 0,160$).

Распределение между врачами-мужчинами и врачами-женщинами вынесенных заключений о наличии (отсутствии) опьянения водителя и его выраженности представлено ниже (Табл. 3).

Таблица 3. Сравнение заключений врачей-мужчин и врачей-женщин

Категория	Пол врача:				Тест χ^2 Пирсона с поправкой Йетса	Значимость p
	женский		мужской			
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)		
<i>Заключение о наличии (отсутствии) опьянения, вынесенное врачом по результатам осмотра трезвого водителя:</i>						
Есть опьянение	243	93,5	513	88,4	4,472	0,034
Нет опьянения	17	6,5	67	11,6		
Всего	260	100,0	580	100,0		
<i>Выраженность опьянения водителя, установленная врачом по результатам осмотра трезвого водителя:</i>						
Умеренно выражено	197	81,1	437	85,2	1,771	0,183
Выражено	46	18,9	76	14,8		
Всего	243	100,0	513	100,0		

Как следует из представленных данных, врачи-женщины, по сравнению с врачами-мужчинами, значимо чаще выносили заключение о наличии опьянения у трезвых водителей (93,5% и 88,4% соответственно). При этом врачи-женщины, по сравнению с врачами-мужчинами, также чаще диагностировали выраженное опьянение у трезвых водителей (18,9% и 14,8% соответственно), однако, эти различия не были статистически значимыми ($\chi^2 p = 0,183$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии различий в группах врачей-мужчин и врачей-женщин в зависимости от продолжительности общего врачебного стажа, а также вынесенного заключения о наличии (отсутствии) опьянения у водителей. С учетом изложенного было проведено сравнение распределения общего врачебного стажа в группах врачей-мужчин и врачей-женщин в зависимости от вынесенного заключения о наличии (отсутствии) опьянения у водителя, а также его выраженности.

Результаты оценки характера распределения изучаемой переменной общего врачебного стажа врачей-женщин (критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса = 0,165 $p = 0,000$; асимметрия = 0,494; эксцесс = - 0,556, визуальный анализ

гистограмм) и врачей-мужчин (критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса = 0,110 $p = 0,000$; асимметрия = - 0,100; эксцесс = - 0,757, визуальный анализ гистограмм) свидетельствуют о распределении, отличном от нормального.

Анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни 260 Актов, составленных врачами-женщинами, позволил установить отсутствие статистически значимых различий при вынесении заключений о наличии (отсутствии) опьянения у водителей в зависимости от общего врачебного стажа ($p = 0,066$). В свою очередь, анализ 243 Актов, составленных врачами-женщинами в отношении водителей, которые расценивались как находящиеся в опьянении, выявил статистически значимые различия между врачами-женщинами при вынесении заключения о выраженности опьянения в зависимости от распределения общего врачебного стажа ($U = 6007,000$; $p = 0,001$). Так, заключение о наличии умеренно выраженного опьянения выносили врачи с меньшим стажем ($Q1 = 25$; $Me = 28$; $Q3 = 31$ год), а заключение о выраженном опьянении – с большим стажем ($Q1 = 25,5$; $Me = 31$; $Q3 = 33$ года).

Анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни 580 Актов, составленных врачами-мужчинами, не выявил статистически значимых различий при вынесении заключения о наличии (отсутствии) опьянения водителей в зависимости от общего врачебного стажа ($p = 0,600$).

Анализ 513 Актов, составленных врачами-мужчинами в отношении водителей, состояние которых расценивалось как нахождение в опьянении, с использованием U-критерия Манна-Уитни выявил статистически значимые различия между врачами-мужчинами при вынесении заключения о выраженности опьянения в зависимости от распределения общего врачебного стажа ($U = 20497,000$; $p = 0,001$). Врачи-мужчины с меньшим врачебным стажем ($Q1 = 16$; $Me = 21$; $Q3 = 30$ лет) выносили заключение о наличии умеренно выраженного опьянения, а с большим стажем ($Q1 = 19$; $Me = 29$; $Q3 = 32$ года) – о наличии выраженного опьянения.

Таким образом, и врачи-мужчины, и врачи-женщины с большим общим врачебным стажем значимо чаще выносили заключение о наличии выраженного опьянения у трезвых водителей.

Результаты анализа таблиц размерности 2×2 и расчета критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса позволили установить статистически значимые различия ($\chi^2 p < 0,05$) между большинством рассматриваемых клинических признаков опьянения, выявленных у трезвых водителей, и вынесенными заключениями о выраженности опьянения (умеренно выражено/выражено). При этом указанные клинические признаки опьянения характеризуют изменения психической деятельности и нарушения двигательной сферы [7]. Наряду с этим, врачами не интерпретировались в качестве значимых клинических признаков, характеризующих выраженность опьянения, признаки, свидетельствующие об изменении вегетативно-сосудистых реакций⁷: инъектированность склер ($\chi^2 p = 0,374$);

гиперемия видимых слизистых ($\chi^2 p = 0,110$); сухость кожных покровов, слизистых оболочек ($\chi^2 p = 0,106$); учащение дыхания ($\chi^2 p = 0,493$) и тахикардия ($\chi^2 p = 0,311$).

Обсуждение результатов

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии проблемы субъективной оценки врачами состояния освидетельствуемых в рамках МОСО. Так, врачи-женщины, по сравнению с врачами-мужчинами, значимо чаще выносили заключение о наличии опьянения у трезвых водителей. При этом и врачи-мужчины, и врачи-женщины с большим общим врачебным стажем также значимо чаще диагностировали выраженное опьянение у рассматриваемой категории освидетельствуемых. Установление причин указанных особенностей диагностики опьянения у трезвых водителей требует проведения отдельного исследования, включающего углубленный анализ социо-демографических характеристик врачей МОСО.

В 9,7% случаев освидетельствования трезвых водителей врачи определяли отсутствие опьянения и описывали от 1 до 6 признаков опьянения в одном Акте. В 76% и 14,3% случаев врачи диагностировали умеренно выраженное или выраженное опьянение у трезвых водителей при наличии в первом случае от 1 до 17 признаков опьянения в одном Акте, во втором – от 4 до 18 признаков (Табл. 1). Соответственно, наличие (отсутствие) опьянения, а также его выраженность являются следствием интерпретации врачами результатов осмотра трезвых водителей, в ходе которых были идентифицированы признаки опьянения. Следовательно, основными причинами гипердиагностики клинических признаков опьянения у трезвых водителей могут являться как несоблюдение врачами требований по проведению необходимых проб у освидетельствуемых, так и ошибочная интерпретация полученных результатов.

Среди 3-х групп клинических признаков опьянения, перечисленных в приказе Минздрава России от 18.12.2015 г. № 933н [7], наиболее информативными в части наличия опьянения и его выраженности являются признаки нарушений двигательной сферы: двигательное возбуждение или заторможенность; пошатывание при ходьбе с быстрыми поворотами; неустойчивость в позе Ромберга; ошибки при выполнении координаторных проб. Рассмотрим перечисленные клинические признаки на примере ставшей уже «рутинной» пробы Ромберга, проведение которой входит в алгоритм стандартного неврологического осмотра [10]. Указанная проба, оценивающая устойчивость испытуемого с закрытыми глазами в вертикальной позе, позволяет провести простое и быстрое исследование координационных возможностей, когда не требуется высокая точность и количественная оценка результата. Используемые в настоящее время варианты пробы Ромберга возможно условно разделить на простые и усложненные (модифицированные). Простая проба

представляет собой стояние испытуемого на неподвижной платформе первые 30 секунд с открытыми глазами, вторые 30 секунд – с закрытыми, стопы и руки находятся в одном из стандартных положений пробы. Обычно испытуемый неподвижно стоит в простой позе Ромберга с открытыми и закрытыми глазами. При усложненной пробе возможны небольшие, не приводящие к перестановке ног, отклонения тела во фронтальной плоскости, что может являться следствием малой тренированности или пожилого возраста испытуемого [11]. В модифицированных пробах используется усложнение позиций стоп на протяжении всего исследования (чередование разных позиций) или изменение поверхности, на которой стоит испытуемый за счет применения нестабильных платформ, использования подкладок различной жесткости и пр. Модифицированные пробы нашли широкое применение в спортивной медицине [12-16]. Назначением таких проб является дифференцированная оценка стабильности вертикальной позы испытуемого без применения специальных измерительных приборов. К модифицированным пробам также можно условно отнести шаговые пробы, включая используемую при МОСО пробу, целью которой является выявление пошатываний при ходьбе с быстрыми поворотами.

Вместе с тем, по мнению ряда авторов, без получения количественной оценки результата, то есть без использования так называемой «силовой платформы», осуществляющей инструментальное измерение баланса тела испытуемого по координатам центра давления на опору в различных искусственно создаваемых стандартизованных условиях, качественный результат пробы Ромберга содержит компонент субъективной оценки, что значительно снижает воспроизводимость результатов исследования. Изложенное обусловлено тем фактом, что врач самостоятельно, без измерительных приборов, определяет границу между нормальными и измененными колебаниями тела испытуемого, что вносит элемент субъективизма при оценке полученных результатов [17].

Полученные в ходе настоящего исследования наблюдения за проведением МОСО позволяют сделать предположение о том, что использование простых проб, результат которых уже содержит компонент субъективной оценки, в сочетании с несоблюдением врачами требований по их проведению и явилось основной причиной того факта, что в 90,3% случаев трезвые водители расценивались врачами МОСО как находящиеся в состоянии опьянения. Соответственно, одним из возможных путей уменьшения уровня гипердиагностики клинических признаков опьянения у трезвых водителей может являться унификация требований по их выявлению с подробным алгоритмом проведения простых тестов, используемых в рамках МОСО. При этом необходимо отметить, что использование подобного подхода приведет к необходимости осуществления дополнительной работы по регулярному и систематическому контролю за соблюдением врачами указанных требований.

Заключение

Рассмотренное в настоящей статье решение КС РФ свидетельствует о продолжении процесса объективизации критериев состояния опьянения водителей ТС в рамках МОСО. Вместе с тем, из 1 255 308 чел., направленных на МОСО в РФ за 2020 год, число водителей ТС составило только 208 020 чел. или 16,6%. Соответственно, только в отношении 16,6% освидетельствованных лиц могли использоваться так называемые «юридические критерии опьянения», не учитывающие наличие или отсутствие клинических признаков опьянения. В то время в отношении подавляющего большинства направленных на МОСО лиц, не являющихся водителями ТС, и сегодня продолжают использоваться так называемые «клинические критерии опьянения», включающие в себя наличие 3-х и более клинических признаков опьянения, предусмотренных приказом Минздрава России от 18.12.2015 г. № 933н [7].

Возможное продолжение использования рассматриваемых «клинических критериев опьянения» в рамках МОСО водителей будет свидетельствовать о необходимости проведения дополнительной работы по улучшению качества подготовки врачей (фельдшеров), осуществляющих лицензируемый вид медицинской деятельности, включая стандартизацию требований к медицинскому осмотру. Указанную работу возможно осуществить в рамках обновления действующей 36-ти часовой Программы подготовки врачей (фельдшеров) по вопросам проведения МОСО лиц, которые управляют транспортными средствами.

В случае возможного отказа от использования рассматриваемых «клинических критериев опьянения», разработка и внедрение объективных «юридических критериев опьянения» в отношении всех лиц, направляемых на МОСО, позволит сократить как хронометраж, так и снизить себестоимость проведения МОСО за счет отказа от врачебного осмотра и замены врачебного персонала средним медицинским. Использование подобного подхода позволит оптимизировать штатное расписание отделений (кабинетов) МОСО. Изложенное представляется весьма актуальным с учетом ежегодной тенденции роста числа отделений (кабинетов) МОСО, регистрируемой на фоне снижения числа лиц, направляемых на МОСО. Так, на фоне снижения основных показателей, характеризующих амбулаторную наркологическую помощь в РФ за 2016-2021 годы [20-21], число отделений и подразделений МОСО увеличилось на 25,6%, кабинетов – на 21,3%, а число направленных на МОСО лиц сократилось на 36,4% (или на 41,8% в пересчете на 100 тыс. среднегодового населения) (Табл. 4).

Таблица 4. Динамика и структура показателей наркологических учреждений и амбулаторной наркологической помощи в Российской Федерации в 2016-2021 гг.

Категория	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Прирост 2021/2016 (%)
Число диспансеров (абс.)	88	86	86	77	77	76	-14
из них: со стационаром (абс.)	82	81	81	75	75	74	-9,9
Число учреждений, имеющих амбулаторные отделения (кабинеты) (абс.)	1 895	1 840	1 853	1 844	1 815	1 805	-4,9
в них: отделений, подразделений (абс.)	64	64	65	61	60	59	-7,8
кабинетов (абс.)	2 111	2 103	2 076	2 112	2 067	2 066	-2,1
Число учреждений, имеющих подростковые амбулаторные отделения (кабинеты) (абс.)	189	179	172	158	141	138	-28,5
в них: отделений, подразделений (абс.)	22	21	22	21	20	21	-4,8
кабинетов (абс.)	225	220	217	203	185	156	-31,4
Всего пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением с нарк. расстройствами (абс.)	2 090 076	1 860 797	1 735 695	1 625 643	1 596 482	1 580 114	-24,4
Число учреждений, имеющих отделения (кабинеты) МОСО (абс.)	643	661	723	739	769	768	18,9
в них: отделений, подразделений (абс.)	40	43	50	39	54	51	25,6
кабинетов (абс.)	720	766	832	861	881	883	21,3
Всего лиц направлено на МОСО (абс.)	1 955 468	1 694 206	1 525 950	1 441 044	1 255 308	1 243 665	-36,4
Всего лиц направлено на МОСО (на 100 тыс. всего среднегодового населения)	1 333,2	1 153,8	1 039,3	981,9	855,4	850,8	-41,8

Литература

1. Постановление Правительства РФ от 23.10.1993 № 1090 «О Правилах дорожного движения». КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_2709/ (дата обращения: 15.05.2023).
2. «Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» от 30.12.2001 № 195-ФЗ. КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ (дата обращения: 15.05.2023).
3. Постановление Конституционного Суда РФ от 24.11.2022 № 51-П «По делу о проверке конституционности примечания к статье 12.8 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях в связи с запросом Салехардского городского суда Ямало-Ненецкого автономного округа». Официальный интернет-портал правовой информации. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211290001> (дата обращения: 15.05.2023).
4. Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 25.06.2019 г. № 20 «О некоторых вопросах, возникающих в судебной практике при рассмотрении дел об административных правонарушениях, предусмотренных главой 12 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях». КонсультантПлюс

[Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327611/ (дата обращения: 15.05.2023).

5. Брюн Е.А., Бурцев А.А., Баканов К.С. Анализ показателей управления транспортными средствами в состоянии опьянения в Российской Федерации в 2007-2019 гг. *Наркология* 2020; 19(6): 32-43, doi: 10.25557/1682-8313.2020.06.32-43
6. Бурцев А.А., Баканов К.С. Анализ показателей управления транспортным средством в состоянии опьянения в Москве в 2008-2017 гг. *Наркология* 2019; 18(10): 32-45, doi: 10.25557/1682-8313.2019.10.32-45
7. Приказ Минздрава России от 18.12.2015 № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» (Зарегистрировано в Минюсте России 11.03.2016 № 41390). КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/ (дата обращения: 15.05.2023)
8. Бурцев А.А., Бувин А.А. О проведении исследования по оценке достоверности выявленных клинических признаков опьянения при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения. *Наркология* 2021; 20(2): 3-15, doi: 10.25557/1682-8313.2021.02.3-15
9. Надеждин А.В. Система информационно-технической поддержки клинического научного исследования. *Наркология* 2018; 17(8): 33-39.
10. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. (ред.) Неврология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 с.
11. Cohen H.S., Sangi-Haghpeykar H. Differences in Responses on the Modified Clinical Test of Sensory Interaction and Balance on Medium Firm and Medium Density Foam in Healthy Controls and Patients with Vestibular Disorders. *Biomed Hub*. 2020; 5(1): 1548-1555, doi: 10.1159/000507180
12. Тишутин Н.А., Харитонов Е.С., Василевич А.В. Взаимосвязь результатов выполнения теста Ромберга с уровнем текущей вегетативной регуляции у футболистов. Взаимосвязь результатов выполнения теста Ромберга с уровнем текущей вегетативной регуляции у футболистов. Ценности, традиции и новации современного спорта: материалы II Междунар. науч. конгр., 13-15 окт. 2022 г. Сб. науч. тр. Минск, 2022. С. 379-383.
13. Ефимова Ю.С., Логинов С.И., Баженова А.Е. Сравнительный анализ механизмов постуральной устойчивости спортсменов и лиц, не занимающихся спортом, по данным теста Ромберга. Совершенствование системы физического воспитания, спортивной тренировки, туризма и оздоровления различных категорий населения: сборник материалов XII Всероссийской с международным участием научно-практической конференции. Сургут, 2013. С. 46-49.
14. Захарьева Н.Н., Кардаш Д.А., Привезенцева М.П. Значение показателей стабилметрического тестирования в оценке вертикальной устойчивости у юных танцоров. *International Journal of Medicine and Psychology* 2022, 5(3): 133-140.
15. Щербаков И.А. Стабилметрические исследования устойчивости гимнастов различной квалификации. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта* 2021; (8): 397-404, doi: 10.34835/issn.2308-1961.2021.8.p397-404
16. Седоченко С.В., Богданова А.В. Стабилметрический тест Ромберга как высокоточный индикатор функции равновесия. Сб. науч. тр. Ростов-на-Дону, 2022. С. 87-90.
17. Кубряк О.В., Кривошей И.В., Крикленко Е.А. Исследование позы человека с помощью силовых платформ (стабилметрия): российский корпус экспертов и формирование консенсуса. *Общественное здоровье и здравоохранение* 2019; (4): 32-37.

18. Мезенчук А.И., Кубряк О.В. Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе. *Альманах клинической медицины* 2022; 50(5): 335-347, doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-040
19. Приказ Минздрава России от 14.07.2003 № 308 (ред. от 18.12.2015) «О медицинском освидетельствовании на состояние опьянения» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.07.2003 N 4913) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.06.2016). КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_43507/32830eae53e2708e419bd682b3b31702d367e978/ (дата обращения: 15.05.2023)
20. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2019-2020 годах: Аналитический обзор. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2021. 192 с.
21. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2021 году: Аналитический обзор. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022. 202 с.

The Problem of Diagnostics of Intoxicated Drivers

Burtsev A. A.

MD, PhD, Leading Researcher
ORCID 0000-0003-2710-1285

Buvin A. A.

Junior Researcher
ORCID 0000-0002-1803-0561

Nadezhdin A. V.

MD, PhD, Leading Researcher
ORCID 0000-0003-3368-3170

Fedorov M. V.

Junior Researcher

Kolgashkin A. J.

Senior Researcher
ORCID 0000-0002-5592-4521

Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Burtsev Aleksandr; **e-mail:** burtsev@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article is devoted to a study to identify factors that influence the results of a medical examination on the state of intoxication of sober drivers. A continuous study was conducted of 867 medical examination reports drawn up during the year in relation to sober drivers in one of the offices of the medical examination department for intoxication in Moscow. The socio-demographic characteristics of doctors and sober drivers examined by them were studied. Statistically significant differences were found between the conclusions about the presence or absence of intoxication and its severity among sober drivers, depending on the gender of the doctor who conducted the examination, as well as the duration of the general medical experience. An analysis was made of the relationship between the identified clinical signs of intoxication in sober drivers and the conclusions made about the severity of intoxication. The main possible causes of clinical signs of intoxication in relation to sober drivers are considered. The

results of the study indicate the existence of a problem of subjective assessment by doctors of those examined as part of a medical examination for the state of intoxication.

Keywords: medical examination, state of intoxication, diagnosis of intoxication, intoxication of the driver, clinical signs of intoxication, vehicle, drug.

References

1. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 23.10.1993 № 1090 «O Pravilah dorozhnogo dvizheniya» [Decree of the Government of the Russian Federation of October 23, 1993 No. 1090 "On the Traffic Rules".] *Available at:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_2709/ *Assessed:* 15.05.2023. (In Russ.)
2. «Kodeks Rossijskoj Federacii ob administrativnyh pravonarusheniyah» ot 30.12.2001 № 195-FZ. ["Code of the Russian Federation on Administrative Offenses" dated December 30, 2001 No. 195-FZ.] *Available at:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34661/ *Assessed:* 15.05.2023. (In Russ.)
3. Postanovlenie Konstitucionnogo Suda RF ot 24.11.2022 № 51-P «Po delu o proverke konstitucionnosti primechaniya k stat'e 12.8 Kodeksa Rossijskoj Federacii ob administrativnyh pravonarusheniyah v svyazi s zaprosom Salekhardskogo gorodskogo suda Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga». [Decree of the Constitutional Court of the Russian Federation of November 24, 2022 No. 51-P "On the case of checking the constitutionality of the note to Article 12.8 of the Code of Administrative Offenses of the Russian Federation in connection with the request of the Salekhard City Court of the Yamalo-Nenets Autonomous District".] *Available at:* <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211290001> *Assessed:* 15.05.2023. (In Russ.)
4. Postanovlenie Plenuma Verhovnogo Suda RF ot 25.06.2019 g. № 20 «O nekotoryh voprosah, voznikayushchih v sudebnoj praktike pri rassmotrenii del ob administrativnyh pravonarusheniyah, predusmotrennyh glavoy 12 Kodeksa Rossijskoj Federacii ob administrativnyh pravonarusheniyah». [Decree of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of June 25, 2019 No. 20 "On some issues arising in judicial practice when considering cases of administrative offenses provided for by Chapter 12 of the Code of the Russian Federation on Administrative Offenses".] *Available at:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327611/ *Assessed:* 15.05.2023. (In Russ.)
5. Bryun E.A., Burtsev A.A., Bakanov K.S. Analiz pokazatelej upravleniya transportnymi sredstvami v sostoyanii op'yaneniya v Rossijskoj Federacii v 2007-2019 gg. [Analysis of indicators of driving under intoxication in the Russian Federation in 2007-2019]. *Narkologiya* 2020; 19(6): 32-43, *doi:* 10.25557/1682-8313.2020.06.32-43 (In Russ.)
6. Burtsev A.A., Bakanov K.S. Analiz pokazatelej upravleniya transportnym sredstvom v sostoyanii op'yaneniya v Moskve v 2008-2017 gg. [Analysis of the indicators of vehicle of intoxicated in Moscow in 2008-2017]. *Narkologiya* 2019; 18(10): 32-45, *doi:* 10.25557/1682-8313.2019.10.32-45 (In Russ.)
7. Prikaz Minzdrava Rossii ot 18.12.2015 № 933n «O poryadke provedeniya medicinskogo osvidetel'stvovaniya na sostoyanie op'yaneniya (alkogol'nogo, narkoticheskogo ili inogo toksicheskogo)» [Order of the Ministry of Health of Russia dated December 18, 2015 No. 933n "On the procedure for conducting a medical examination for intoxication (alcoholic, narcotic or other toxic)".] *Available at:* https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/ *Assessed:* 15.05.2023. (In Russ.)
8. Burtsev A.A., Buvin A.A. O provedenii issledovaniya po ocenke dostovernosti vyyavlenykh klinicheskikh priznakov op'yaneniya pri medicinskom osvidetel'stvovanii na sostoyanie op'yaneniya. [On conducting a study to assess the reliability of detected clinical indicators of alcoholic intoxication during medical examinations to evaluate the condition of alcoholic intoxication]. *Narkologiya* 2021; 20(2): 3-15, *doi:* 10.25557/1682-8313.2021.02.3-15 (In Russ.)
9. Burtsev A.A. Obzor mezhdunarodnogo opyta ob "ektivizacii priznakov narkoticheskogo op'yaneniya u voditelej transportnyh sredstv. [Overview of international experience in ensuring objectivity of a medical examination of vehicle drivers on the state of drug intoxication]. *Voprosy narkologii [Journal of Addiction Problems]* 2021; 2(197): 60-73, *doi:* 10.47877/0234-0623_2021_02_60 (In Russ.)

10. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. *Nevrologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. [Neurology: National Guidelines. Abridged edition].* Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
11. Cohen H.S., Sangi-Haghpeykar H. Differences in Responses on the Modified Clinical Test of Sensory Interaction and Balance on Medium Firm and Medium Density Foam in Healthy Controls and Patients with Vestibular Disorders. *Biomed Hub* 2020; 5(1): 1548-55, doi: 10.1159/000507180
12. Tishutin N.A., Kharitonov E.S., Vasilevich A.V. Vzaimosvyaz' rezul'tatov vypolneniya testa Romberga s urovnem tekushchej vegetativnoj regulyacii u futbolistov. Cennosti, tradicii i novacii sovremennogo sporta: materialy II Mezhdunar. nauch. kongr. Sbornik nauchnyh trudov. [Relationship of the results of performing the Romberg test with the level of the current autonomic regulation in football players. Values, traditions and innovations of modern sport: materials of the II Intern. scientific congr. Collected papers.] Minsk: 2022, P. 379-83. (In Russ.)
13. Efimova Y.S., Loginov S.I., Bazhenova A.E. Sravnitel'nyj analiz mekhanizmov postural'noj ustojchivosti sportsmenov i lic, ne zanimayushchihysya sportom, po dannym testa Romberga. Sovershenstvovanie sistemy fizicheskogo vospitaniya, sportivnoj trenirovki, turizma i ozdorovleniya razlichnyh kategorij naseleniya: sbornik materialov XII Vserossijskoj s mezhdunarodnym uchastiem nauchno-prakticheskoy konferencii. [Comparative analysis of the mechanisms of postural stability of athletes and non-athletes, according to the Romberg test. Improving the system of physical education, sports training, tourism and health improvement of various categories of the population: a collection of materials of the XII All-Russian scientific and practical conference with international participation.] Surgut. 2013. P. 46-49. (In Russ.)
14. Zaharyeva N.N., Kardash D.A., Privezentseva M.P. Znachenie pokazatelej stabilometricheskogo testirovaniya v ocenke vertikal'noj ustojchivosti u yunyh tancorov. [The value of the indicators of stabilometric testing in the assessment of vertical stability in young dancers]. *International Journal of Medicine and Psychology* 2022; 5(3): 133-140. (In Russ.)
15. Shcherbakov I.A. Stabilometricheskie issledovaniya ustojchivosti gimnastov razlichnoj kvalifikacii [Stabilometric research of the stability of gymnasts of various qualifications]. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta [Scholarly notes of P.F. Lesgaft university]* 2021; 8(198):397-404. (In Russ.) doi: 10.34835/issn.2308-1961.2021.8.p397-404
16. Sedochenko S.V., Bogdanova A.V. Stabilometricheskij test Romberga kak vysokotochnyj indikator funkcii ravnovesiya. [Romberg's stabilometric test as a high-precision indicator of the equilibrium function.] Collected scientific papers. Rostov-on-Don. 2022. P. 87-90. (In Russ.)
17. Kubryak O.V., Krivoshey I.V., Kriklenko E.A. [Study of human posture using a force platform (stabilometry): the Russian corps of experts and consensus-building] *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoookhranenie [Public health and healthcare]* 2019; 4(64):32-37. (In Russ.)
18. Mezenchuk A.I., Kubryak O.V. Proba Romberga: ot hod'by v temnote do testov na stabiloplatfome. [The Romberg's sign: from walking in the dark to tests on the force plate] *Al'manah klinicheskoy mediciny [Almanac of Clinical Medicine]* 2022; 50(5): 335-47, doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-040 (In Russ.)
19. Prikaz Minzdrava Rossii ot 14.07.2003 № 308 (red. ot 18.12.2015) «O medicinskom osvidetel'stvovanii na sostoyanie op'yaneniya». [Order of the Ministry of Health of Russia dated July 14, 2003 № 308 "On a medical examination for intoxication".] Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_43507/32830eae53e2708e419bd682b3b31702d367e978/ Assessed: 15.05.2023. (In Russ.)
20. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Bobkov E.N., Kirzhanov V.N., Sidoryuk O.V. Deyatel'nost' narkologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2019-2020 godah: Analiticheskij obzor. [Activities of the Narcological Service in the Russian Federation in 2019-2020. An Analytical Review] Moscow: V.P. Serbsky National Research Centre for Psychiatry and Narcology. 2021, 192 p. (In Russ.)
21. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Bobkov E.N., Kirzhanov V.N., Sidoryuk O.V. Sostoyanie i deyatel'nost' narkologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Analiticheskij obzor. [Activities of the Narcological Service in the Russian Federation in 2021. An Analytical Review.] Moscow: V.P. Serbsky National Research Centre for Psychiatry and Narcology. 2022, 202 p. (In Russ.)

Применение метода Менделевской рандомизации при перепрофилировании лекарственных средств

Плотников Д. Ю.

*к.м.н., заведующий, лаборатория интегративной эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории
ORCID 0000-0002-9950-8992*

Колесникова Е. М.

студент, медико-биологический факультет

Халилов В. Р.

студент, педиатрический факультет

ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Плотников Денис Юрьевич; **e-mail:** denis.plotnikov@kazangmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Разработка новых лекарственных средств является длительным и дорогостоящим процессом, поэтому применение уже зарегистрированных препаратов по новым показаниям (перепрофилирование) является перспективным направлением развития фармацевтической отрасли. Среди подходов к перепрофилированию лекарственных средств выделяют экспериментальные и вычислительные. В настоящее время, в связи с доступностью больших массивов данных, активно развиваются вычислительные методы, в том числе основанные на использовании искусственного интеллекта. Широкое применение генетических данных в разработке и перепрофилировании лекарственных средств привело к развитию такой области наук, как фармакогенетика. Доступность данных полногеномных анализов ассоциаций и транскриптомных данных позволяют применять метод Менделевской рандомизации для определения возможностей перепрофилирования лекарственных средств. В статье дается краткая характеристика метода Менделевской рандомизации и приводятся примеры ее применения для оценки эффекта лекарственных препаратов на различные заболевания.

Ключевые слова: перепрофилирование, лекарственные препараты, фармакогенетика, Менделевская рандомизация

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-29-41

Для цитирования: Плотников Д. Ю., Колесникова Е. М., Халилов В. Р. Применение метода Менделевской рандомизации при перепрофилировании лекарственных средств. *Медицина* 2023; 11(2): 29-41

Введение

Процесс разработки лекарств – это сложная и трудоемкая задача, требующая обширных исследований и разработок. Разработка нового лекарства с нуля может занять до 10-15 лет, стоить миллиарды долларов и иметь высокий процент неудач. [1]. Несмотря на значительные инвестиции и тщательные клинические испытания, лишь небольшой процент лекарств попадает на рынок. Частые неудачи могут быть объяснены различными

факторами, такими как проблемы безопасности, недостаточная эффективность или неожиданные побочные эффекты [2]. Поскольку в случае ошибочного предположения о мишени (ложноположительный результат) и ее роли в патогенезе, прохождение кандидатом фаз клинических испытаний будет невозможно чаще всего из-за возникающих фатальных побочных эффектов. Следовательно, для повышения производительности фармацевтической отрасли необходимы более точные подходы. Так, в качестве примера можно рассмотреть метод, основанный на знании структуры мишени лекарственного препарата (target-based), благодаря которому противолейкозный цитостатический препарат иматиниб был создан и запатентован в кратчайшие сроки [3]. Поэтому возможность использования подходов способных сократить время и затраты производства на основе использования опубликованных данных является перспективным направлением развития фармацевтической отрасли.

Цель работы

Целью работы является анализ возможности применения метода Менделевской рандомизации при перепрофилировании лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

Стратегии перепрофилирования лекарственных средств

В последние годы в качестве альтернативы традиционной разработке лекарственных средств появилась технология повторного применения лекарств. Перепрофилирование лекарств подразумевает поиск новых применений для существующих препаратов, которые уже были одобрены для других показаний. Этот подход имеет ряд преимуществ, включая снижение затрат на разработку, сокращение сроков разработки и более высокий процент успеха. Существует два принципиальных подхода к перепрофилированию лекарств – это экспериментальный и вычислительный [4]. Среди вычислительных методов перспективными и широко применяемыми являются молекулярный докинг и машинное обучение [5].

Моделирование специфического взаимодействия «лиганд (молекула лекарства) – рецептор (белок)» позволяет предсказать наиболее энергетически выгодную для образования устойчивого комплекса конформацию и ориентацию одной молекулы в сайте связывания другой. Это позволяет провести полноценное теоретическое исследование, в результате определяя не только аффинность, энергию связывания, но и активность лекарственного соединения, тем самым выясняя механизм взаимодействия. Однако существуют некоторые ограничения в использовании молекулярного докинга при

перепрофилировании лекарств, например, необходимость в известной трехмерной (3D) структуре химических лигандов и белковых мишеней. Ошибки в определенной структуре белка и неполное моделирование атомных и молекулярных взаимодействий повышает частоту ложноположительных результатов [6]. Более того, метод требует значительных вычислительных ресурсов, что приводит к увеличению времени выполнения.

Метод машинного обучения рассматривает перепрофилирование лекарств как проблему контролируемого обучения, где алгоритмы, применяемые к биологическим данным, связывают их с базой препаратов, используемых в терапии конкретных заболеваний [7]. Машинное обучение кажется более рациональным, чем молекулярный докинг, поскольку позволяет изучить большее число перспективных кандидатов для дальнейшего экспериментального скрининга. К тому же в зависимости от подхода к перепрофилированию существует вариантность анализа, так исследователь может использовать информацию, основанную как на знании химических и фармакологических особенностей, так и на симптоматике или патологии [6]. Каждый подход содержит уникальные задачи информатики, часто требующие включения элементов как из методов, основанных на лекарствах, так и на заболеваниях. Такие возможности отлично работают в условиях недостатка информации по одному из критериев, например, подходы, основанные на заболевании, могут быть предпочтительнее при недостаточных знаниях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Влияние генетических факторов на действие лекарственных средств

Согласно проведенным исследованиям, в среднем последовательности ДНК любых двух людей совпадают на 99,9%, а вариация в 0,1% хоть и кажется на первый взгляд незначительной, однако именно она объясняет фенотипические различия [8]. Гены, как функциональные единицы ДНК, заключают информацию, которая направляет основную клеточную деятельность целого организма. Исходя из сказанного выше понятно, что при назначении лекарственных препаратов для повышения эффективности и безопасности назначенной терапии необходимо учитывать генетические особенности пациентов. Для этого была создана отдельная дисциплина – фармакогеномика, направленная на выявление связи между наследуемым признаком и лекарственной реакцией [9]. Однако существует синонимичный термин: фармакогенетика. Принципиальная разница между ними заключается в том, что фармакогеномика нацелена на изучение влияний целого генома на лекарственные реакции, а не отдельных генов [10].

Известно, что лекарственная молекула оказывает влияние на организм за счет связывания с рецептором, который представляет из себя белок, состоящий из определенного специфического для него количества доменов [11]. Наличие той или иной конформации белковой молекулы, ее роль и функция генетически детерминированы, а значит, реакции на лекарственный препарат зависят от различий как в фармакодинамике, так и в фармакокинетики [12]. Вариации генов, кодирующих белковые молекулы, например белки-переносчики, осуществляющие процесс облегченной диффузии, белки-ферменты, участвующие в биотрансформации и белки-мишени, которые непосредственно запускают

каскадные сигналы в клетке – определяют индивидуальный ответ и приводят к существенным различиям как в профиле параметров ADME (всасывания, распределения, метаболизма и выведения), так и к изменениям количества белков-рецепторов, тем самым модулируя их молекулярную структуру и затрудняя связывание [13].

На сегодняшний день известны гены ответственные за действие препаратов из различных фармакологических групп, причем идентифицированы ферменты, полиморфизмы генов которых модулируют действие не одного, а многих лекарственных средств [12]. Согласно исследованиям, введение генотипирования перед назначением антикоагулянтов непрямого действия [14], противотуберкулезных, противоэпилептических и противоопухолевых средств могло бы предоставить огромное преимущество в минимизации побочных эффектов и контроле биодоступности, поскольку генетические различия могут быть фатальными у пациентов с наследственной вариабельностью белков, которые участвуют в множестве биохимических процессов.

Концепция фармакогенетики первично возникла при клинических наблюдениях, только потом были идентифицированы ферменты, метаболизирующие лекарства, а затем гены, кодирующие белки, и вариации последовательности ДНК в генах, которые были связаны с наследуемым признаком. Значительная часть впервые идентифицированных фармакогенетических признаков были моногенными (включали только один ген), и большинство из них обусловлены генетическими полиморфизмами; то есть, аллель или аллели, ответственные за вариацию, были относительно распространенными [12]. Однако эффект от приема лекарственных средств представляет собой сложный фенотип, определяемый действием многих факторов, что конечно же стоит учитывать [12]. В настоящее время в перепрофилировании лекарственных средств широко применяются «омиксные» данные и технологии, позволяющие использовать знания человеческого генома, протеома, метаболома [15,16].

Менделевская рандомизация

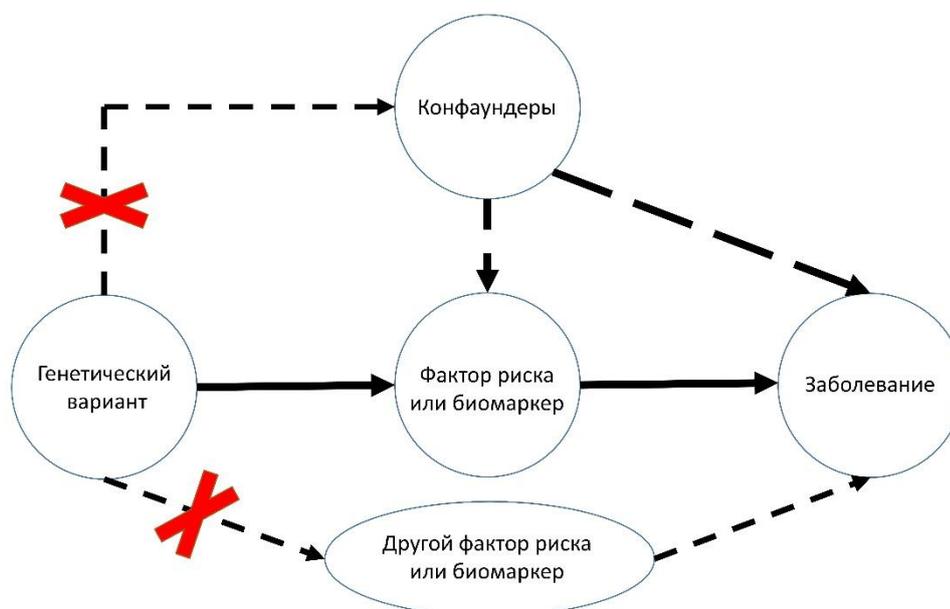
Менделевская рандомизация (МР) – это статистический метод, который может быть использован для исследования причинно-следственной связи между конкретным воздействием и интересующим исходом путем использования генетических вариантов в качестве инструментальных переменных [17]. Этот подход может быть использован при перепрофилировании лекарств для выявления новых показаний для уже одобренных препаратов или прогнозирования потенциальных неблагоприятных лекарственных событий [18]. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) изменили наше понимание генетической основы комплексных заболеваний и фенотипических признаков путем выявления генетических вариантов, связанных с этими признаками [19]. Однако важность GWAS выходит за рамки только обнаружения генетических вариантов, связанных с тем или иным признаком. Результаты GWAS, чаще в виде сводной статистики можно эффективно использовать для определения наличия и для оценки причинно-следственных связей между различными факторами риска и интересующим исследователя признаком.

Одним из широко применяемых методов вывода причинно-следственных связей на основе GWAS является MR [20,21].

MR – это статистический метод, в котором генетические варианты служат в качестве инструментальных переменных и позволяют оценить эффект исследуемого фактора риска (биомаркера) на заболевание [22]. MR помогает установить и оценить причинно-следственную связь, используя знание закона Менделя о независимом распределении аллелей во время мейоза, что позволяет провести аналогию между MR и рандомизированным контролируемым исследованием [23].

Валидность инструментальной переменной обеспечивается выполнением трех условий (рис. 1). Во-первых, это значимая ассоциация инструмента с фактором риска или биомаркером. во-вторых, отсутствие ассоциации с конфаундерами (вмешивающимися факторами); в-третьих, ассоциация с заболеванием (исходом) идет только через фактор риска. Доступность данных сводной статистики крупных полногеномных исследований ассоциаций делает поиск инструментов, отвечающих первому условию, несложным процессом. Уровень значимости ассоциации инструмента с биомаркером, как правило меньше 5×10^{-08} . Выполнение второго и третьего условий невозможно протестировать; исследователи выполняют серию анализов чувствительности, специально разработанных для получения достоверной оценки в тех случаях, когда один или несколько инструментальных переменных не являются валидными [24,25].

Рис. 1. Графическая модель Менделевской рандомизации



MR имеет ряд преимуществ перед традиционными наблюдательными исследованиями. MR менее подвержена влиянию конфаундинга и обратной причинно-следственной связи

[26]. Также, применение МР обосновано в тех случаях, когда проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно по этическим или финансовым причинам. Наконец, ее можно использовать для выявления потенциальных мишеней лекарственных средств и возможности перепрофилирования, также для оценки риска возникновения побочных эффектов.

Рис. 2. Сравнение цис-МР с рандомизированным контролируемым исследованием.



Примеры применения МР

При проведении МР для оценки эффекта мишени лекарственного препарата, полиморфизмы, связанные с функцией или экспрессией белка-мишени, могут быть использованы в качестве инструментальных переменных [18,27] (рис. 2). Такие варианты, как правило, находятся в регионе гена, кодирующего лекарственную мишень, и называются цис-вариантами, а метод получил название цис-МР [28]. Среди примеров исследований, в которых применялись цис-варианты стоит отметить изучение рецептора интерлейкина-6 как возможной мишени при профилактике ишемической болезни сердца [29]. Авторы использовали однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) в гене *IL6R* для оценки вероятной эффективности и безопасности ингибирования *IL6R* для первичной профилактики ишемической болезни сердца. При сравнении результатов генетических исследований с эффектом приема тоцилизумаба (блокатора интерлейкина-6), о которых сообщалось в рандомизированных испытаниях у пациентов с ревматоидным артритом, были получены сопоставимые результаты.

Однако в некоторых случаях один ген может не представлять эффект цис-действующего варианта на интересующий признак, что требует применения комбинации генетических

полиморфизмов, расположенных в регионах разных генов (полигенная МР) [30]. Например, в ряде исследований с применением метода МР было подтверждено наличие причинно-следственной связи витамина D с различными заболеваниями, что подтверждает терапевтическую значимость приема витамина D [31-33]. Gao и соавт. [31] использовали 137 однонуклеотидных полиморфизмов, значимо ассоциированных с уровнем 25-гидроксикальциферола в крови в качестве инструментальных переменных для оценки влияния дефицита витамина D на риск развития сердечной недостаточности. Авторы показали значимое снижение риска развития сердечной недостаточности при повышении уровня 25-гидроксикальциферола в крови (ОШ = 0,81, $p = 0,006$), что подтверждается результатами экспериментальных исследований [34].

Значимая ассоциация витамина D с деменцией была обнаружена в работе Navale и соавторов [32]. Авторы провели как срезное исследование, используя данные 427690 участников Биобанка Великобритании, так и МР. Для этого авторы создали полигенный индекс риска на основе генотипа 35 полиморфизмов, выявленных в крупномасштабном полногеномном исследовании ассоциаций витамина D [35]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что повышение уровня 25-гидроксикальциферола до 50 нМоль/л способно предотвратить до 17% случаев деменции (95% ДИ 7,22 – 30,58).

Интересное исследование было проведено Gaziano и соавторами в 2021 году [36]. Авторы провели серию анализов методом МР для выявления терапевтических мишеней, имеющих отношение к COVID-19. Вначале были определены 1263 белковые мишени, на которые воздействуют лекарственные препараты, получившие одобрение регуляторных органов. Для этого использовались данные о механизме действия лекарственных препаратов, содержащиеся в базе ChEMBL [37], что привело к выявлению 1623 протеинов. Инструментальные переменные были выбраны на основе изучения транскриптомных и протеомных данных и сводных статистических данных крупного полногеномного исследования COVID-19, проведенного на выборке из 7554 пациентов с коронавирусной инфекцией и более миллиона человек в контрольной группе [38,39]. В результате, полученные данные позволили сделать вывод, что белки IFNAR2 и ACE2 являются потенциальными мишенями при ранней терапии COVID-19.

Khankari и соавторы в 2022 году опубликовали результаты своего исследования по изучению возможности применения гиполипидемических препаратов для профилактики развития сахарного диабета 2 типа [40]. В своей работе авторы использовали эффект генетически опосредованной экспрессии генов (метод S-PrediXcan) [41] в 49 различных тканях человеческого организма на уровень липидов крови и выявили роль этил-эйкозапентеновой кислоты. Снижение уровня триглицеридов при приеме этил-эйкозапентеновой кислоты было ассоциировано со снижением риска развития сахарного диабета 2 типа на 53%. Несмотря на столь обнадеживающий результат, авторы подчеркивают необходимость проведения экспериментов с использованием лабораторных животных перед началом рандомизированных контролируемых исследований.

Ограничения метода МР

Как и любой метод, МР имеет свои ограничения. В первую очередь, важно понимать, что генетически опосредованный эффект биомаркера или мишени лекарственного препарата отличается от того эффекта, который оценивается в клинических испытаниях. В первом случае, мы говорим о влиянии, которое оказывается на протяжении длительного периода времени, тогда как во втором случае речь идет об одномоментном эффекте. Кроме того, наличие плейотропии может привести к получению смещенной оценки, поэтому необходимо проводить серию анализов чувствительности. Также необходимым условием для проведения корректный выбор инструментальных переменных, то есть при выборе генетических вариантов в регионе гена, кодирующего протеин, лекарственные препараты должны взаимодействовать с этим протеином.

Заключение

В последнее время МР рандомизация стала широко применяться не только в эпидемиологических исследованиях, но и в разработке новых или оценке возможности репрофилирования уже зарегистрированных лекарственных средств. Сейчас, в век цифровых технологий и использования больших массивов данных, в том числе генетических, перспективным для развития персонифицированного лечения является междисциплинарный подход, комбинирующий омиксные методы, МР, машинное обучение.

Литература

1. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1239-1249.
2. Saberian N., Peyvandipour A., Donato M., et al. A new computational drug repurposing method using established disease-drug pair knowledge. *Bioinformatics* 2019; 35: 3672-3678.
3. Johnson J.R., Bross P., Cohen M., et al. Approval summary: imatinib mesylate capsules for treatment of adult patients with newly diagnosed philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1972-1979.
4. Максимов А.С., Дергачёва Ж.М. Стратегия репрофилирования в поиске новых лекарственных средств. *Вестник фармации* 2020; (4): 85-99.
5. Lotfi Shahreza M., Ghadiri N., Mousavi S.R., et al. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform* 2018; 19: 878-892.

6. Dudley J.T., Deshpande T., Butte A.J. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Brief Bioinform* 2011; 12: 303-311.
7. Ding H., Takigawa I., Mamitsuka H., et al. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: a brief review. *Brief Bioinform* 2014; 15: 734-747.
8. Mroziwicz M., Tyndale R.F. Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2010; 5: 17-29.
9. Karczewski K.J., Daneshjou R., Altman R.B. Chapter 7: Pharmacogenomics. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002817.
10. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526: 343-350.
11. Гилман А.Г., Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Пер. с англ. Под ред. Р.Р. Алиповой. В 4 томах, Москва, 2006.
12. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
13. Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B., et al. (eds). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
14. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 99-111.
15. Pantziarka P., Meheus L. Omics-driven drug repurposing as a source of innovative therapies in rare cancers. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2018; 6: 513-517.
16. Zhang M., Luo H., Xi Z., et al. Drug Repositioning for Diabetes Based on 'Omics' Data Mining. *PLoS ONE* 2015; 10: e0126082.
17. Reay W.R., Cairns M.J. Advancing the use of genome-wide association studies for drug repurposing. *Nat Rev Genet* 2021; 22: 658-671.
18. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., et al. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities. *International Journal of Epidemiology* 2017; 46: 2078-2089.
19. Loos R.J.F. 15 years of genome-wide association studies and no signs of slowing down. *Nat Commun* 2020; 11: 5900.
20. Lawlor D.A., Harbord R.M., Sterne J.A.C., et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statist Med* 2008; 27: 1133-1163.
21. Davey Smith G., Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 1-22.
22. Burgess S., Davey Smith G., Davies N.M., et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations. *Wellcome Open Res* 2020; 4: 186.
23. Thanassoulis G., O'Donnell C.J. Mendelian Randomization: Nature's Randomized Trial in the Post-Genome Era. *JAMA* 2009; 301: 2386.
24. Bowden J., Davey Smith G., Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International Journal of Epidemiology* 2015; 44: 512-525.
25. Hartwig F.P., Davey Smith G., Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *International Journal of Epidemiology* 2017; 46: 1985-1998.

26. Davey Smith G., Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics* 2014; 23: R89-R98.
27. Schmidt A.F., Finan C., Gordillo-Marañón M., et al. Genetic drug target validation using Mendelian randomisation. *Nat Commun* 2020; 11: 3255.
28. Gkatzionis A., Burgess S., Newcombe P.J. Statistical Methods for cis-Mendelian Randomization with Two-sample Summary-level Data. arXiv:2101.04081v2, doi: 10.48550/arXiv.2101.04081
29. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow D.I., Holmes M.V., et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379: 1214-1224.
30. Burgess S., Butterworth A., Thompson S.G. Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genet Epidemiol* 2013; 37: 658-665.
31. Gao N., Li X., Kong M., et al. Associations Between Vitamin D Levels and Risk of Heart Failure: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Front Nutr* 2022; 9: 910949.
32. Navale S.S., Mulugeta A., Zhou A., et al. Vitamin D and brain health: an observational and Mendelian randomization study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2022; 116: 531-540.
33. Sutherland J.P., Zhou A., Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank: A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 1552-1559.
34. Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J. Vitamin D and the heart. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2013; 305: R969-R977.
35. Revez J.A., Lin T., Qiao Z., et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. *Nat Commun* 2020; 11: 1647.
36. Gaziano L., Giambartolomei C., Pereira A.C., et al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies repurposing opportunities for COVID-19. *Nat Med* 2021; 27: 668-676.
37. Mendez D., Gaulton A., Bento A.P., et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Research* 2019; 47: D930-D940.
38. Gaziano J.M., Concato J., Brophy M., et al. Million Veteran Program: A mega-biobank to study genetic influences on health and disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016; 70: 214-223.
39. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 715-718.
40. Khankari N.K., Keaton J.M., Walker V.M., et al. Using Mendelian randomisation to identify opportunities for type 2 diabetes prevention by repurposing medications used for lipid management. *eBioMedicine* 2022; 80: 104038.
41. Barbeira A.N., Dickinson S.P., Bonazzola R., et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics. *Nat Commun* 2018; 9: 1825.

Mendelian Randomization in Drug Repurposing

Plotnikov D. Yu.

*MD, PhD, Head, Laboratory of Integrative Epidemiology of the Central Research Laboratory
ORCID 0000-0002-9950-8992*

Kolesnikova E.M.

Student, Faculty of Medicine and Biology

Khalilov V.R.

Student, Faculty of Pediatrics

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Corresponding Author: Denis Plotnikov; **e-mail:** denis.plotnikov@kazangmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The development of new drugs is a time consuming and costly process, so the use of approved drugs for new indications (repurposing) is a promising area of development for the pharmaceutical industry. There are two main approaches for drug development: experimental and computational. Currently, due to the availability of large data sets, computational methods, including those based on the use of artificial intelligence, are being actively developed. The widespread use of genetic data in drug development and repurposing has led to the development of such a field of science as pharmacogenetics. The availability of genome-wide association analyses and transcriptome data allow the Mendelian randomization method to be applied to determine the potential for drug repurposing. This article briefly describes the Mendelian randomization method and provides examples of its application to assess the effect of drugs on various diseases.

Keywords: repurposing, drugs, pharmacogenetics, Mendelian randomization

References

1. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1239-1249.
2. Saberian N., Peyvandipour A., Donato M., et al. A new computational drug repurposing method using established disease-drug pair knowledge. *Bioinformatics* 2019; 35: 3672-3678.
3. Johnson J.R., Bross P., Cohen M., et al. Approval summary: imatinib mesylate capsules for treatment of adult patients with newly diagnosed philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1972-1979.
4. Maksimov A.S., Dergachyova Zh.M. Strategiya pereprofilirovaniya v poiske novyh lekarstvennyh sredstv. [Repurposing strategy in the search for new drugs.] *Vestnik farmacii [Bulletin of Pharmacy]* 2020; (4): 85-99. (In Russ.)
5. Lotfi Shahreza M., Ghadiri N., Mousavi S.R., et al. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform* 2018; 19: 878-892.
6. Dudley J.T., Deshpande T., Butte A.J. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Brief Bioinform* 2011; 12: 303-311.
7. Ding H., Takigawa I., Mamitsuka H., et al. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: a brief review. *Brief Bioinform* 2014; 15: 734-747.

8. Mroziewicz M., Tyndale R.F. Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2010; 5: 17-29.
9. Karczewski K.J., Daneshjou R., Altman R.B. Chapter 7: Pharmacogenomics. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002817.
10. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526: 343-350.
11. Gilman A.G., *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu*. [Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics]. Editor of translation in Russian R.R. Alipova. Moscow, 2006. (In Russ.)
12. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
13. Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B., et al. (eds). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
14. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 99-111.
15. Pantziarka P., Meheus L. Omics-driven drug repurposing as a source of innovative therapies in rare cancers. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2018; 6: 513-517.
16. Zhang M., Luo H., Xi Z., et al. Drug Repositioning for Diabetes Based on 'Omics' Data Mining. *PLoS ONE* 2015; 10: e0126082.
17. Reay W.R., Cairns M.J. Advancing the use of genome-wide association studies for drug repurposing. *Nat Rev Genet* 2021; 22: 658-671.
18. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., et al. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities. *International Journal of Epidemiology* 2017; 46: 2078-2089.
19. Loos R.J.F. 15 years of genome-wide association studies and no signs of slowing down. *Nat Commun* 2020; 11: 5900.
20. Lawlor D.A., Harbord R.M., Sterne J.A.C., et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statist Med* 2008; 27: 1133-1163.
21. Davey Smith G., Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 1-22.
22. Burgess S., Davey Smith G., Davies N.M., et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations. *Wellcome Open Res* 2020; 4: 186.
23. Thanassoulis G., O'Donnell C.J. Mendelian Randomization: Nature's Randomized Trial in the Post-Genome Era. *JAMA* 2009; 301: 2386.
24. Bowden J., Davey Smith G., Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International Journal of Epidemiology* 2015; 44: 512-525.
25. Hartwig F.P., Davey Smith G., Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption. *International Journal of Epidemiology* 2017; 46: 1985-1998.
26. Davey Smith G., Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human Molecular Genetics* 2014; 23: R89-R98.
27. Schmidt A.F., Finan C., Gordillo-Marañón M., et al. Genetic drug target validation using Mendelian randomisation. *Nat Commun* 2020; 11: 3255.

28. Gkatzionis A., Burgess S., Newcombe P.J. Statistical Methods for cis-Mendelian Randomization with Two-sample Summary-level Data. *arXiv:2101.04081v2*, doi: 10.48550/arXiv.2101.04081
29. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow D.I., Holmes M.V., et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379: 1214-1224.
30. Burgess S., Butterworth A., Thompson S.G. Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genet Epidemiol* 2013; 37: 658-665.
31. Gao N., Li X., Kong M., et al. Associations Between Vitamin D Levels and Risk of Heart Failure: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Front Nutr* 2022; 9: 910949.
32. Navale S.S., Mulugeta A., Zhou A., et al. Vitamin D and brain health: an observational and Mendelian randomization study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2022; 116: 531-540.
33. Sutherland J.P., Zhou A., Hyppönen E. Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank: A Nonlinear Mendelian Randomization Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 1552-1559.
34. Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J. Vitamin D and the heart. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2013; 305: R969-R977.
35. Revez J.A., Lin T., Qiao Z., et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. *Nat Commun* 2020; 11: 1647.
36. Gaziano L., Giambartolomei C., Pereira A.C., et al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies repurposing opportunities for COVID-19. *Nat Med* 2021; 27: 668-676.
37. Mendez D., Gaulton A., Bento A.P., et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Research* 2019; 47: D930-D940.
38. Gaziano J.M., Concato J., Brophy M., et al. Million Veteran Program: A mega-biobank to study genetic influences on health and disease. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016; 70: 214-223.
39. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 715-718.
40. Khankari N.K., Keaton J.M., Walker V.M., et al. Using Mendelian randomisation to identify opportunities for type 2 diabetes prevention by repurposing medications used for lipid management. *eBioMedicine* 2022; 80: 104038.
41. Barbeira A.N., Dickinson S.P., Bonazzola R., et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics. *Nat Commun* 2018; 9: 1825.

Применение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов стационара инфекционного профиля

Скрябина А. А.¹

ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета

Терешкин Н. А.¹

ординатор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета

Никифоров В. В.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета

Каширин В. И.²

заведующий отделением

Антипят Н. А.²

заместитель главного врача по медицинской части

Застрожин М. С.³

д.м.н., доцент, доцент кафедры наркологии

Сычев Д. А.³

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии и терапии

1 – ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

2 – ГБУЗ Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции. Скрябина Анна Александровна; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Повсеместное использование макролидных антибиотиков в клинической практике подчеркивает необходимость обращать внимание на вопросы, связанные с их безопасностью и возможным развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Одним из распространенных методов выявления НЛР посредством ретроспективного анализа медицинских карт является предложенный в 2003 г. метод глобальных триггеров. **Цель исследования.** Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов стационара инфекционного профиля на предмет выявления триггеров нежелательных лекарственных реакций. **Материал и методы исследования.** Было выполнено ретроспективное исследование медицинской документации 150 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в 2020-2022 годах, с применением метода глобальных триггеров. Отбор медицинских карт стационарного больного для поиска триггеров НЛР осуществлялся методом случайной выборки из числа карт с установленными диагнозами инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) и ЛОР-органов (синуситы, тонзиллиты). **Результаты исследования.** После проведения анализа 150 историй болезни двумя независимыми исследователями были выявлены 36 триггеров и 22 случая НЛР. Было установлено, что наиболее часто применявшимся антибиотиком из группы макролидов являлся азитромицин, который назначался в 131 случае (87,3%). В оставшихся 19 случаях пациентам назначался эритромицин (12,7%). **Обсуждение.** Все выявленные НЛР были классифицированы как принесшие временный вред здоровью

пациентов. Большинство из обнаруженных НЛР возникали при применении стандартных схем лечения и не являлись предотвратимыми. **Заключение.** Установлено, что применение метода глобальных триггеров в клинической практике позволит выявить неявные неблагоприятные события и упростить их поиск в целом.

Ключевые слова: метод глобальных триггеров; нежелательные реакции; неблагоприятные события; безопасность терапии; макролиды

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55

Для цитирования: Скрыбина А. А., Терешкин Н. А., Никифоров В. В., Каширин В. И., Антипят Н. А., Застрожин М. С., Сычев Д. А. Применение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов стационара инфекционного профиля. *Медицина* 2023; 11(2): 42-55

Введение

Согласно распространенному определению, под неблагоприятным событием (НС) подразумевается «непреднамеренная физическая или психическая травма, наиболее вероятно связанная с оказанием медицинской помощи, чем с течением основного заболевания и сопутствующими состояниями» [1].

Традиционно попытки количественной оценки неблагоприятных событий включали добровольные отчеты о происшествиях, ретроспективный анализ медицинских записей и отбор событий из баз данных наблюдений [2]. Концепция «триггера» (или подсказки) для выявления НС в медицинской документации была впервые предложена Jick в 1974 г. [3]. Впоследствии в своей публикации 1992 г. Classen с соавт. усовершенствовал и автоматизировал этот подход, используя в рамках интегрированной больничной информационной системы определенные электронные триггеры для идентификации медицинских записей и их проверки на предмет наличия НС. Автоматизированное обнаружение потенциальных НС основывалось на таких сигналах, как внезапная отмена ранее назначенного лекарства, применение антидота и отклонения от нормы в результатах лабораторных исследований. Наиболее распространенными сигналами являлись высокая концентрация лекарства в сыворотке крови, лейкопения и применение противодиарейных средств. Ежедневно составлялся отчет с перечнем всех потенциальных НС, который предоставлялся фармакологу для дальнейшего углубленного изучения и проверки. Фармаколог просматривал медицинскую документацию и опрашивал персонал, непосредственно работавший с пациентами, у которых были выявлены потенциальные неблагоприятные события, что позволяло охарактеризовать каждое НС, установить его причину и проследить за его клиническим течением. Авторы статьи подчеркивали, что хранение полученных данных в компьютеризированной медицинской карте позволяет использовать их в будущем для предотвращения неблагоприятных событий во время последующих госпитализаций пациентов [4].

Метод использования триггеров с ручным просмотром записей был первоначально разработан Институтом совершенствования системы здравоохранения США (IH) в 1999 г. только для выявления нежелательных лекарственных реакций (НЛР), после чего методика

была адаптирована для разных отделений больницы, например, реанимации и интенсивной терапии [5]. Впоследствии, в 2003 г. IHI был предложен метод глобальных триггеров (англ. Global Trigger Tool, GTT), представляющий собой широко используемую методику выявления триггеров (маркеров) – своеобразных «красных флагов», которые могут свидетельствовать о вероятности развития неблагоприятных событий, – с последующей оценкой частоты их возникновения, а также характера и тяжести принесенного ущерба здоровью пациента [6]. Данная методика заключается в ретроспективном анализе случайной выборки историй болезни для поиска триггеров и выявления потенциальных НС. Современные научные публикации определяют триггер как событие или признак, обнаруженные при изучении медицинской карты пациента, которые побуждают к проведению дополнительного расследования для установления наличия или отсутствия неблагоприятного события [7].

Метод глобальных триггеров показал свою клиническую эффективность: например, в США в медицинских организациях, оказывающих помощь взрослым пациентам, его чувствительность составила 95% при специфичности, равной 100%, а результаты проведенного исследования показали, что применение этого инструмента позволяет выявлять в 10 раз больше неблагоприятных событий по сравнению с другими методами [8]. На сегодняшний день GTT эффективно применяется во многих странах [9]. В России в последние годы опубликован ряд исследований применения метода глобальных триггеров в клинической практике, результаты которых показали, что применение инструмента GTT позволяет как выявить неявные неблагоприятные события, так и упростить их поиск в целом [10-12]. Все авторы подчеркивают превосходство инструмента GTT по сравнению с методом спонтанных сообщений [12].

Метод глобальных триггеров фокусируется на вреде, причиняемом пациентам, а не на системных ошибках или сбоях в процессе оказания медицинской помощи [13]. При этом вред определяется как непреднамеренный ущерб физическому здоровью пациента, причиненный в результате оказания медицинской помощи и потребовавший дополнительного мониторинга, лечения или госпитализации, либо приведший к смерти [6]. Таким образом, данный инструмент концентрируется на обнаружении неблагоприятных событий, вызванных проведением лечебно-диагностических мероприятий (активными действиями), и не чувствителен к отсутствию этих мероприятий (бездействию) [10]. Например, возникновение инсульта у пациента, не получавшего надлежащего лечения по поводу артериальной гипертонии (бездействие), не будет учитываться как НС при анализе, в то время как пациент, получавший антикоагулянты и впоследствии перенесший внутримозговое кровоизлияние, будет считаться пострадавшим от неблагоприятного события, поскольку оно было вызвано применением антикоагулянтов (активными действиями).

В инструменте GTT адаптирована классификация Национального координационного совета США по профилактике и отчетности о медицинских ошибках (NCC MERP). Хотя первоначально данная классификация была разработана для систематизации ошибок при

приеме лекарств, она может быть легко применима к любому типу ошибок или НС. Метод глобальных триггеров подсчитывает только неблагоприятные события, то есть причиненный пациенту вред, независимо от того, является ли он следствием ошибки. Соответственно, инструмент GTT не учитывает события категорий A-D из классификации NCC MERP (поскольку они описывают ошибки, не причиняющие вреда) и учитывает категории E и F (временный вред здоровью), G (стойкий вред), H (жизнеугрожающее состояние, требующее реанимационных мер) и I (смерть пациента) [6,14].

Оригинальный инструмент GTT предполагает использование установленного перечня возможных триггеров, объединенных в 6 модулей в соответствии с видами оказываемого лечения и профилями отделений (табл. 1): уход и наблюдение за пациентом (14 триггеров), медикаментозное лечение (12 триггеров), хирургическое лечение (11 триггеров), реанимация и интенсивная терапия (4 триггера), перинатальная помощь (8 триггеров) и неотложная помощь (2 триггера).

Таблица 1. Модули триггеров неблагоприятных событий, включенные в инструмент GTT

Название модуля	Триггер
I. Уход и наблюдение за пациентом	1. Переливание крови и ее компонентов.
	2. Остановка кровообращения, остановка дыхания, реанимационные мероприятия в коечных отделениях.
	3. Выполнение гемодиализа по экстренным показаниям.
	4. Положительные бактериологические посевы крови.
	5. Рентгенографические или ультразвуковые исследования по поводу эмболии или тромбоза глубоких вен.
	6. Снижение уровня гемоглобина или гематокрита на 25% и более по сравнению с исходным.
	7. Падение пациента.
	8. Пролежни.
	9. Повторная госпитализация пациента в течение 30 дней.
	10. Применение мер физического стеснения.
	11. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.
	12. Внутрибольничный инсульт.
	13. Перевод на более высокий уровень оказания медицинской помощи.
	14. Осложнение, возникшее в результате выполнения любой процедуры.
II. Медикаментозное лечение	1. Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i> .
	2. Активированное частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) >100 секунд.
	3. Международное нормализованное отношение (МНО) > 6.
	4. Уровень глюкозы крови < 50 мг/дл.
	5. Повышение уровней азота мочевины или креатинина в сыворотке крови в два раза по сравнению с исходным уровнем.
	6. Назначение витамина К.

	7. Назначение дифенгидрамина (димедрола).
	8. Назначение флумазенила.
	9. Назначение налоксона.
	10. Назначение противорвотных препаратов.
	11. Чрезмерная седация / артериальная гипотензия.
	12. Резкая отмена лекарств.
III. Хирургическое лечение	1. Повторные хирургические вмешательства.
	2. Изменения в назначенной процедуре.
	3. Поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии после проведенной операции.
	4. Интубация, реинтубация или применение метода ViPar в послеоперационной палате.
	5. Проведение рентгенографии интраоперационно или в послеоперационной палате.
	6. Смерть пациента в интра- и послеоперационном периоде.
	7. ИВЛ в течение более 24 ч после выполнения хирургической операции.
	8. Интраоперационное применение адреналина, норадреналина, налоксона или ромазикона.
	9. Послеоперационное повышение уровня тропонина более 1,5 нг/мл.
	10. Травма, восстановление или удаление внутреннего органа во время оперативного вмешательства.
	11. Возникновение любого послеоперационного осложнения.
IV. Реанимация и интенсивная терапия	1. Возникновение пневмонии.
	2. Повторная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии.
	3. Выполнение реанимационных процедур в отделении.
	4. Выполнение интубации/реинтубации.
V. Перинатальная помощь	1. Применение тербуталина.
	2. Связанный с родами разрыв промежности III или IV степени.
	3. Количество тромбоцитов менее 50000.
	4. Кровопотеря более 500 мл при вагинальных родах или более 1000 мл при кесаревом сечении.
	5. Консультация специалиста.
	6. Применение утеротоников (окситоцин, метилэргоновин и 15-метил-простагландин) в послеродовом периоде.
	7. Инструментальное пособие в родах.
	8. Применение общей анестезии.
VI. Неотложная помощь	1. Повторное поступление в отделение неотложной помощи в течение 48 часов.
	2. Время, проведенное в отделении неотложной помощи, более 6 часов.

Цель исследования

Цель исследования – ретроспективный анализ медицинской документации пациентов стационара инфекционного профиля на предмет выявления триггеров нежелательных лекарственных реакций.

Материалы и методы исследования

Для оценки частоты возникновения НЛР на фоне применения макролидов в стационаре инфекционного профиля было выполнено ретроспективное исследование медицинской документации 150 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в 2020-2022 годах, с применением метода глобальных триггеров. Отбор медицинских карт стационарного больного для поиска триггеров НС осуществлялся методом случайной выборки. Дизайн исследования соответствовал рекомендациям IHI [6].

В анализ включались медицинские карты стационарного больного, отвечающие следующим критериям: закрытые и полностью заполненные истории болезни (включающие выписной эпикриз); длительность пребывания пациента не менее 24 часов; возраст пациента 18 лет и старше; диагноз инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) и ЛОР-органов (синуситы, тонзиллиты). Из анализа исключались медицинские карты пациентов, имеющих установленный диагноз психического заболевания, поскольку в инструменте GTT триггеры для данной популяции не определены.

Триггеры НС оценивались с помощью трех из шести модулей инструмента GTT: «Модуль I. Уход и наблюдение за пациентом», «Модуль II. Медикаментозное лечение» и «Модуль IV. Реанимация и интенсивная терапия». Остальные модули оригинального инструмента были исключены по причине несоответствия исследуемой популяции пациентов стационара инфекционного профиля.

В случайно отобранных медицинских картах стационарного больного двумя исследователями, обладающими клиническими знаниями и опытом, независимо друг от друга осуществлялся поиск триггеров НС. Исследователи не менялись в течение всего периода сбора данных и прошли курс обучения для повышения согласованности их действий и обеспечения глубокого понимания методологии инструмента GTT. Обучение включало в себя чтение рекомендаций IHI [6] и индивидуальное обучение с использованием пяти диаграмм, представленных на сайте IHI.

При обнаружении триггера медицинская карта подвергалась более тщательному анализу для подтверждения наступления НС и оценки причиненного здоровью пациента вреда. В соответствии с рекомендациями IHI, исследование каждой истории болезни занимало не более двадцати минут. После выполнения анализа, исследователи изучали выявленные триггеры, обсуждали их и выносили общее заключение по каждому случаю. Для каждого выявленного НС оценивались их тип, предотвратимость и степень тяжести вреда,

причиненного здоровью пациента, по классификации NCC MERP. В соответствии с рекомендациями INI, только события категорий E-I считались НС, поскольку только эти события сопряжены с причинением вреда пациентам [6].

Предотвратимость выявленных внутрибольничных НС оценивалась исследователями по четырехуровневой шкале Ликерта в диапазоне 1-4 (1 = событие определено не предотвратимо, 2 = событие вероятно не предотвратимо, 3 = событие вероятно предотвратимо, 4 = событие определено предотвратимо) [15]. Любые НС, получившие оценку 3 или 4 балла, считались предотвратимыми. Событие считалось предотвратимым, если его можно было избежать при проведении доступной терапии, соответствующей современным подходам [16].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Протокол № 214 от 24.01.2022 г.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statsoft Statistica v. 10.0» (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD).

Результаты исследования

Всего было изучено 150 историй болезни, наиболее частыми диагнозами были внебольничная пневмония (46%) и хронический тонзиллит (26%). Средняя продолжительность пребывания пациента в стационаре составила 7,6 койко-дней. Более подробная информация приведена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики изученных клинических случаев

Переменные	N = 150
Возраст (лет), среднее значение (SD)	43,8 (11,4)
Мужской пол, n (%)	96 (64)
Основной диагноз при выписке, n (%):	
Внебольничная пневмония	69 (46)
Хронический тонзиллит	39 (26)
Хронический бронхит	30 (20)
Хронический синусит	12 (8)
Количество койко-дней, проведенных в стационаре, среднее значение (SD)	7,6 (3,2)

Было установлено, что наиболее часто применявшимся антибиотиком из группы макролидов являлся азитромицин, который назначался в 131 случае (87,3%). В оставшихся 19 случаях пациентам назначался эритромицин (12,7%).

Несмотря на то, что макролиды считаются в целом безопасными ЛС, их применение может быть сопряжено с возникновением нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Проведенный анализ 150 историй болезни с применением метода глобальных триггеров позволил выявить 36 триггеров (табл. 3).

Таблица 3. Выявленные триггеры

Триггер	n (%)
Резкая отмена лекарства	14 (38,9)
Назначение дифенгидрамина (димедрола)	9 (25)
Назначение противорвотных препаратов	7 (19,4)
Перевод на более высокий уровень оказания медицинской помощи	6 (16,7)

Наиболее часто встречавшимися триггерами во всех историях болезни были триггеры Модуля II «Медикаментозное лечение»: № 12 (Резкая отмена лекарства, n = 14), № 7 (Назначение дифенгидрамина (димедрола), n = 9) и № 10 (Назначение противорвотных препаратов, n = 7). Кроме того, в шести случаях был выявлен триггер № 13 Модуля I «Уход и наблюдение за пациентом» (n = 6).

После обнаружения триггера история болезни подвергалась более тщательному анализу для подтверждения наступления НЛР и оценки вреда, причиненного здоровью пациента. Информация о выявленных НЛР представлена в таблице 4.

Таблица 4. Выявленные НЛР

НЛР	n (%)
Назначение дифенгидрамина (димедрола)	9 (40,9)
Назначение противорвотных препаратов	7 (31,8)
НЛР при триггере «Резкая отмена лекарства»	6 (27,3)

В шести случаях обнаружения триггера «Резкая отмена лекарства» из 14 наблюдалось возникновение нежелательных лекарственных реакций разной степени выраженности. Триггер «Назначение дифенгидрамина (димедрола)», выявленный у 9 пациентов, расценивался нами как неблагоприятное явление, возникшее на фоне фармакотерапии. Назначение противорвотных препаратов, обнаруженное в семи случаях, также было расценено нами как следствие возникновения нежелательных лекарственных реакций. Триггер «Перевод на более высокий уровень оказания медицинской помощи», который может указывать на риск развития НС, ни разу не подтвердил наличие неблагоприятного события. Во всех случаях пациенты переводились в другую медицинскую организацию в

связи с развитием у них острой хирургической патологии (острый холецистит, острый панкреатит, острый аппендицит), что не являлось результатом возникновения НС.

Таким образом, всего нами было выявлено 22 случая возникновения НЛР. Все выявленные НЛР по категории вреда, причиненного здоровью пациента, были классифицированы как «Е» – временный вред здоровью. Большинство из НЛР возникали при применении стандартных схем лечения и не являлись предотвратимыми.

Обсуждение

Согласно опубликованным результатам исследований, от 5 до 35% госпитализаций вызваны возникновением НЛР на фоне приема медикаментозной терапии [17-19]. В нашем исследовании установлено, что распространенность НЛР составила 14,7% ($n = 22$). Фактическая частота развития НЛР может быть еще больше, поскольку некоторые из них имитируют естественные проявления течения болезни и поэтому могут оставаться незамеченными и/или незарегистрированными. Во всех случаях выявления НЛР пациенты получали терапию азитромицином и эритромицином, которые относятся к числу ЛС из группы макролидов, наиболее часто вызывающих НЛР. Это подтверждает рекомендацию IHI использовать инструмент GTT в качестве предпочтительной стратегии для выявления неблагоприятных событий, особенно связанных с ЛС, вызывающими повышенную тревогу [6].

Наиболее часто встречавшимися триггерами были связанные с медикаментозным лечением (резкая отмена лекарства, назначение дифенгидрамина (димедрола), назначение противорвотных препаратов). Кроме того, выявлялся триггер «Перевод на более высокий уровень оказания медицинской помощи», что в целом соответствует ранее полученным результатам подобных исследований [7].

Это первое исследование, посвященное выявлению НЛР методом глобальных триггеров в российском стационаре инфекционного профиля. Полученные результаты показывают, что после адаптации к локальным условиям, GTT является полезным инструментом для обнаружения триггеров и НС, который можно использовать в инфекционных стационарах. В то же время, как показало исследование, проведенное в 2017 году в Швейцарии [20], для получения более надежных оценок частоты возникновения конкретных НЛР необходимо разработать национальную стратегию.

Поскольку метод глобальных триггеров очень ресурсоемок, несмотря на наличие конкретного перечня триггеров и установленного 20-минутного лимита времени для их обнаружения, возможность автоматизированного обнаружения триггеров НЛР в электронных историях болезни становится все более важной. Дополнительным преимуществом автоматизированного обнаружения триггеров является проспективное

выявление НЛР. При ретроспективном анализе история болезни уже закрыта, и дальнейшие меры по снижению вреда, причиняемого пациенту, или изучению факторов, способствующих возникновению НЛР, не могут быть приняты. Проспективное клиническое наблюдение обеспечило бы платформу для обучения на ошибках. Это помогло бы снизить вероятность возникновения НЛР (или по крайней мере минимизировать их вред) у стационарных пациентов.

Наше исследование имело ряд ограничений: в частности, триггеры НС оценивались с использованием лишь половины из шести существующих модулей инструмента GTT: «Модуль I. Уход и наблюдение за пациентом», «Модуль II. Медикаментозное лечение» и «Модуль IV. Реанимация и интенсивная терапия» по причине специфики исследуемой популяции пациентов стационара инфекционного профиля. Вследствие этого количество триггеров НС, выявленных в ходе исследования, оказалось меньшим, чем при проведении аналогичных исследований на базе многопрофильных стационаров.

Кроме того, основное ограничение, связанное с применением методологии GTT, заключается в том, что полученные результаты зависят от качества ведения медицинской документации, поскольку рецензент может идентифицировать только задокументированные НС. По этой причине реальное количество НС может быть значительно выше.

Пациенты часто страдают от множества хронических заболеваний, что приводит к сложным клиническим ситуациям. Несмотря на то, что мы использовали стандартизированный протокол применения инструмента GTT, его интерпретация зачастую остается субъективной.

Наконец, небольшой размер выборки нашего ретроспективного исследования историй болезни и выборка пациентов из одной больницы может ограничивать масштабируемость полученных нами результатов.

Заключение

Безопасность пациентов представляет собой одно из приоритетных направлений работы современной клиники. Применение в клинической практике метода глобальных триггеров позволит выявить неявные неблагоприятные события и упростить их поиск в целом. При этом выбор триггеров зависит от конкретных потребностей и специфики стационара. Тщательный анализ и мониторинг триггеров важны для предотвращения неблагоприятных событий, поскольку сегодняшний триггер может стать завтрашним неблагоприятным событием.

Литература

1. Восканян Ю.Э. Безопасность пациентов и связанные с ней неблагоприятные события в медицине (систематический обзор). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2019; 27(4): 408-413.
2. Sharek P.J. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M* 2012; 2012(5): 120.
3. Jick H. Drugs – remarkably nontoxic. *N Engl J Med* 1974; 291(16): 824-828, doi: 10.1056/NEJM197410172911605
4. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., Burke J.P. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hospital Pharmacy* 1992; 27(9): 774, 776-779, 783.
5. Classen D.C., Lloyd R.C., Provost L., Griffin F.A., Resar R. Development and evaluation of the institute for healthcare improvement global trigger tool. *J Patient Saf* 2008; 4(3): 169-77.
6. Griffin F.A., Resar R.K. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
7. Stroupe L.M., Patra K.P., Dai Z., Lancaster J., Ahmed A., et al. Measuring Harm in Hospitalized Children via a Trigger Tool. *J Pediatr Nurs* 2018; 41: 9-15, doi: 10.1016/j.pedn.2017.09.010
8. Classen D.C., Resar R., Griffin F., Federico F., Frankel T., et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30(4): 581-589, doi: 10.1377/hlthaff.2011.0190
9. Grossmann N., Gratwohl F., Musy S.N., Nielen N.M., Donzé J., et al. Describing adverse events in medical inpatients using the Global Trigger Tool. *Swiss Med Wkly* 2019; 149: w20149, doi: 10.4414/smw.2019.20149
10. Назаренко А.Г., Иванов И.В., Щесюль А.Г., Шиманский В.Н., Савин И.А. и др. Мониторинг триггеров неблагоприятных событий как инструмент управления качеством медицинской помощи в нейрохирургической клинике. Приглашение к дискуссии. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2019; 83(6): 35-43, doi: 10.17116/neiro20198306135
11. Ivashchenko D., Buromskaya N., Savchenko L., Shevchenko Y., Sychev D. Global trigger tool in child psychiatry: treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode. *Int J Risk Saf Med* 2020; 31(1): 25-35, doi: 10.3233/JRS-195030
12. Иващенко Д.В., Буromская Н.И., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. *Медицинский совет* 2018; 17: 56-65.
13. Doupi P., Svaar H., Bjørn B., Deilkås E., Nylén U., et al. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences. *Cogn Tech Work* 2015; 17: 45-54.
14. Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Обеспечение преемственности лекарственной терапии с помощью стандартного операционного протокола. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2019; 1(75): 13-17.
15. Kaushal R., Bates D.W., Landrigan C., McKenna K.J., Clapp M.D., et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285(16): 2114-20, doi: 10.1001/jama.285.16.2114
16. Thomas E.J., Brennan T.A. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population-based review of medical records. *BMJ* 2000;320(7237):741-744, doi: 10.1136/bmj.320.7237.741

17. Beijer H.J., de Blaeij C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46-54, doi: 10.1023/A:1015570104121
18. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7): 1017-1025, doi: 10.1345/aph.1L037
19. Pandya A.D., Patel K., Rana D., Gupta S.D., Malhotra S.D., et al. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24(3): 172-178, doi: 10.5005/jp-journals-10071-23367
20. Halfon P., Staines A., Burnand B. Adverse events related to hospital care: a retrospective medical records review in a Swiss hospital. *Int J Qual Health Care* 2017; 29(4): 527-533, doi: 10.1093/intqhc/mzx061

Application of Global Trigger Tool to Identify Adverse Drug Reactions in Patients of the Infectious Hospital

Skryabina A. A.¹

Assistant, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology of the Faculty of Medicine

Tereshkin N. A.¹

Intern, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology of the Faculty of Medicine

Nikiforov V. V.¹

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology of the Faculty of Medicine

Kashirin V. I.²

MD, Department Head

Antipyat N. A.²

MD, Deputy Chief Medical Officer

Zastrozhin M. S.³

Doctor of Medicine, Assistant Professor, Chair for Addictions

Sychev D. A.³

Corresponding Member of the RAS, Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology and Therapy

1 – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

2 – Infectious Clinical Hospital No.1, Moscow, Russian Federation

3 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Skryabina Anna Aleksandrovna; **e-mail:** anna.skryabina.85@mail.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

The widespread use of macrolide antibiotics in clinical practice emphasizes the need to address issues related to their safety and the possible development of adverse drug reactions (ADRs). One of the common methods of identifying ADRs through retrospective analysis of medical records is the global trigger tool (GTT) proposed in 2003.

Objective. Study aimed to conduct a retrospective analysis of medical records of patients of the infectious hospital for the detection of triggers of ADRs. **Material and methods.** A retrospective study of medical records of 150 patients who were treated at the Infectious Clinical Hospital No.1 in 2020-2022, using the GTT was carried out. The selection

of medical records to search for the triggers was performed by random sampling from the records with established diagnoses of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia) and upper respiratory tract infections (sinusitis, tonsillitis). **Results.** After an analysis of 150 case histories, 36 triggers and 22 cases of ADRs were identified by two independent investigators. It was found that the most frequently used antibiotic from the macrolide group was azithromycin, which was prescribed in 131 cases (87.3%). In the remaining 19 patients, erythromycin was prescribed (12.7%). **Discussion.** All of the identified ADRs were classified as having been temporarily detrimental to the patients' health. Most of the detected ADRs occurred during the use of standard treatment regimens and were not preventable. **Conclusion.** It was found that the application of GTT in clinical practice will allow to identify implicit adverse events and simplify their search in general.

Keywords: global trigger tool; adverse events; adverse drug reactions; therapy safety; macrolides

References

1. Voskanyan Yu.E. Bezopasnost' patsientov i svyazannyye s ney neblagopriyatnyye sobytiya v meditsine (sistematicheskyy obzor). [Patient safety and related adverse events in medicine (systematic review).] *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of Social Hygiene, Public Health, and History of Medicine]* 2019; 27(4): 408-413. (In Russ.)
2. Sharek P.J. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M* 2012; 2012(5): 120.
3. Jick H. Drugs – remarkably nontoxic. *N Engl J Med* 1974; 291(16):824-828, doi: 10.1056/NEJM197410172911605
4. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., Burke J.P. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hospital Pharmacy* 1992; 27(9): 774, 776-779, 783.
5. Classen D.C., Lloyd R.C., Provost L., Griffin F.A., Resar R. Development and evaluation of the institute for healthcare improvement global trigger tool. *J Patient Saf* 2008; 4(3): 169-177.
6. Griffin F.A., Resar R.K. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
7. Stroupe L.M., Patra K.P., Dai Z., Lancaster J., Ahmed A., et al. Measuring Harm in Hospitalized Children via a Trigger Tool. *J Pediatr Nurs* 2018; 41: 9-15, doi: 10.1016/j.pedn.2017.09.010
8. Classen D.C., Resar R., Griffin F., Federico F., Frankel T., et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30(4): 581-589, doi: 10.1377/hlthaff.2011.0190
9. Grossmann N., Gratwohl F., Musy S.N., Nielen N.M., Donzé J., et al. Describing adverse events in medical inpatients using the Global Trigger Tool. *Swiss Med Wkly* 2019; 149: w20149, doi: 10.4414/smw.2019.20149
10. Nazarenko A.G., Ivanov I.V., Shchesyul' A.G., Shimanskiy V.N., Savin I.A. i dr. Monitoring triggerov neblagopriyatnykh sobytii kak instrument upravleniya kachestvom meditsinskoy pomoshchi v neyrokhirurgicheskoy klinike. Priglasenie k diskussii. [Monitoring of adverse event triggers as a tool for managing the quality of care in a neurosurgical clinic. Invitation to discussion.] *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko [N.N. Burdenko Issues in Neurosurgery]* 2019; 83(6): 35-43, doi: 10.17116/neiro20198306135. (In Russ.)
11. Ivashchenko D., Buromskaya N., Savchenko L., Shevchenko Y., Sychev D. Global trigger tool in child psychiatry: treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode. *Int J Risk Saf Med* 2020; 31(1) :25-35, doi: 10.3233/JRS-195030
12. Ivashchenko D.V., Buromskaya N.I., Savchenko L.M., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A. Znachenie metoda global'nykh triggerov dlya vyyavleniya neblagopriyatnykh sobytii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy

помoshchi v pediatrii. [The Value of the Global Trigger Method for Identifying Adverse Events in Pediatric Medical Care.] *Meditsinskiy sovet [Medical Council]* 2018; 17: 56-65. (In Russ.)

13. Doupi P., Svaar H., Bjørn B., Deilkås E., Nylén U., et al. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences. *Cogn Tech Work* 2015; 17: 45-54.

14. Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Sychev D.A. Obespechenie preemstvennosti lekarstvennoy terapii s pomoshch'yu standartnogo operatsionnogo protokola. [Ensuring continuity of drug therapy using a standard operating protocol.] *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]* 2019; 1(75): 13-17. (In Russ.)

15. Kaushal R., Bates D.W., Landrigan C., McKenna K.J., Clapp M.D., et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285(16): 2114-20, doi: 10.1001/jama.285.16.2114

16. Thomas E.J., Brennan T.A. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population-based review of medical records. *BMJ* 2000; 320(7237): 741-744, doi: 10.1136/bmj.320.7237.741

17. Beijer H.J., de Blaey C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46-54, doi: 10.1023/A:1015570104121

18. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42(7): 1017-1025, doi: 10.1345/aph.1L037

19. Pandya A.D., Patel K., Rana D., Gupta S.D., Malhotra S.D., et al. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24(3): 172-178, doi: 10.5005/jp-journals-10071-23367

20. Halfon P., Staines A., Burnand B. Adverse events related to hospital care: a retrospective medical records review in a Swiss hospital. *Int J Qual Health Care* 2017; 29(4): 527-533, doi: 10.1093/intqhc/mzx061

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Мордовия

Ал Немер Диаа Мохаммад

ассистент, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения

Плигина Е. В.

к.м.н., старший преподаватель, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения

Лебасова А. А.

студентка 6 курса

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: *Плигина Екатерина Владимировна; e-mail: pliginaev@mail.ru*

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

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

В статье рассмотрена эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Мордовия за период 2017-2021 гг. Целью исследования является анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Мордовия. В данной работе использованы статистические данные Мордовиястат (территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия). Показатель заболеваемости активным туберкулезом среди постоянно проживающего населения в отчетном году вырос на 4,3% и составил 16,8 на 100 тысяч населения, зарегистрирован 131 случай вновь выявленного активного туберкулеза. Общая смертность от туберкулеза в 2021 г. увеличилась на 12,5% и составила 1,8 на 100 тысяч населения или 14 случаев. Выявляемость активного туберкулеза по обращаемости населения в 2021 году повысилась и составила 42%. Профилактическими осмотрами на туберкулез в 2021 г. охвачено 610143 лиц или 79,5% от всего населения республики. В ходе проведенного ретроспективного анализа эпидемиологической ситуации в Республике Мордовия за период 2017-2021 гг. выделены положительные изменения, обусловленные качеством противоэпидемических мероприятий и уровнем этиологической верификации туберкулеза легких. Вместе с тем выявлены и негативные сдвиги, объясняемые патоморфозом туберкулеза органов дыхания на современном этапе эпидемического процесса, которые требуют их дальнейшего научного изучения и решения.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, смертность, эпидемическая ситуация Республика Мордовия

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-56-65

Для цитирования: Ал Немер Диаа Мохаммад, Плигина Е. В., Лебасова А. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Мордовия. *Медицина* 2023; 11(2): 56-65

Введение

По оценкам ВОЗ, в мире в 2019 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек: 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. Туберкулез распространен во всех странах и поражает все возрастные группы. В 2019 г. от туберкулеза умерло 1,4 миллиона человек (в это число входят 208 000 человек с ВИЧ-инфекцией). Заболеваемость туберкулезом снижается приблизительно на 2% в год во всем мире [1].

В группу повышенного риска относят людей с ослабленной иммунной системой, особенно с ВИЧ-инфекцией, недоеданием, страдающих алкогольной зависимостью, курением (больше распространено среди мужчин) и сахарным диабетом [2,3].

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу: заболеваемость снизилась на 60,8% и в 2020 году составила 32,4 на 100 тысяч населения (2009 – 82,6), смертность уменьшилась на 72,5%, составив в 2020 году 4,6 на 100 тысяч населения (в 2009 году – 16,7). В последние годы пересмотр и реформирование всей системы организации оказания помощи больным туберкулезом привели к внедрению новых подходов к лечению и диспансерному наблюдению за больными. До сих пор продолжается ведение федерального регистра лиц, больных туберкулезом (ФРБТ), который был основан в 2017 году. Благодаря проведенным мероприятиям получилось достичь снижения показателей. ФРБТ является важным инструментом мониторинга эпидемиологической ситуации и оценки качества оказания медицинской помощи, помогает анализировать персональную потребность в лекарственных препаратах каждого больного, что играет большую роль при приеме решений об объемах закупки лекарственных средств [4]. Кроме того, государство уделяет особое внимание профилактики туберкулеза у детей и подростков [5].

В 2021 году, впервые за 22 года, Россия не вошла в список стран с высоким бременем туберкулеза и была признана ВОЗ мировым лидером в борьбе с этим социально опасным инфекционным заболеванием.

Существенное влияние на эпидемическую обстановку и борьбу с туберкулезом в России сегодня оказывают такие негативные факторы, как сочетание туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам и распространение ВИЧ-инфекции.

На основе плана ликвидации туберкулеза, принятого ВОЗ, наша страна разработала стратегию борьбы с туберкулезом до 2025 года, в которой говорится, что необходимо повысить качество и экономическую эффективность противотуберкулезных мероприятий на основе новых современных научно-обоснованных подходов к профилактике, своевременному выявлению, диагностике и лечению туберкулеза, в том числе сделать упор на МЛУ туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [6,7]. Целью исследования является анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Республике Мордовия.

Материалы и методы исследования

В данной работе использованы статистические данные Мордовиястат (территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия). Методы анализа: статистический, аналитический, исторический.

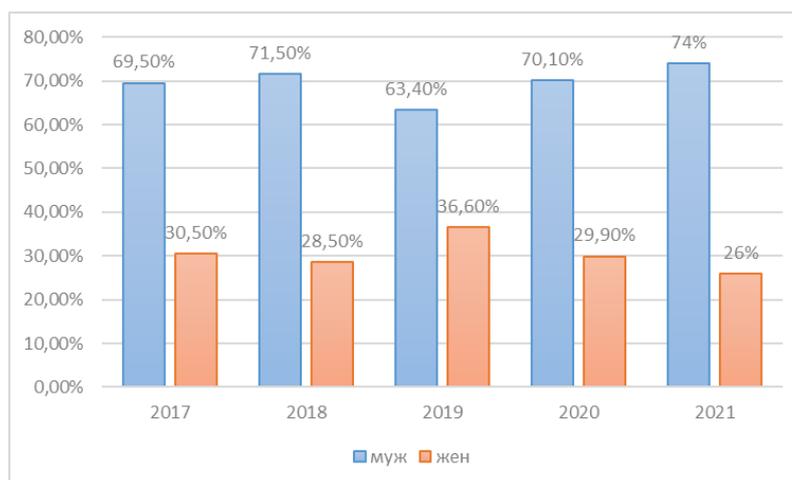
Результаты

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Республике Мордовия в 2020 году оставалась на стабильном уровне.

Территориальный показатель (с учетом заболеваемости в учреждениях МВД РМ, Минюста РФ, иностранных граждан) по сравнению с 2020 годом вырос на 4,0% и составил 20,7 на 100 тысяч населения против 19,9 на 100 тыс. населения в 2020 году (2019г. – 19,9, 2018г. – 39,9, 2017г. – 47,9), (РФ – 28,76).

Показатель заболеваемости активным туберкулезом среди постоянно проживающего населения в отчетном году вырос на 4,3% и составил 16,8 на 100 тысяч населения, зарегистрирован 131 случай вновь выявленного активного туберкулеза (2020г. – 16,1 на 100 тыс. населения или 127 случаев, 2019г. – 25,4 на 100 тыс. населения или 203 случая, 2018г. – 30,3 на 100 тыс. населения или 321 случай, 2017г. – 36,9 на 100 тысяч населения или 298 случаев) (рис. 1).

Рис. 1. Заболеваемость активными формами туберкулеза за 2016-2021 г.



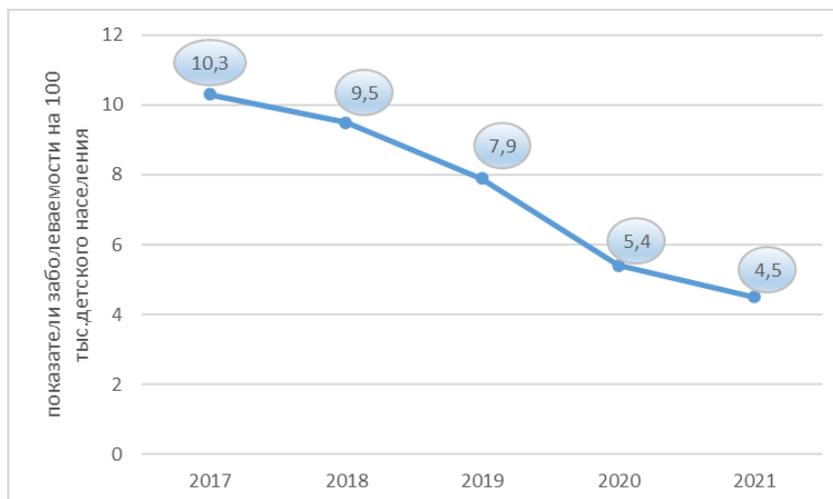
Общая смертность от туберкулеза в 2021 г. увеличилась на 12,5% и составила 1,8 на 100 тысяч населения или 14 случаев (2020 г. – 1,6 или 13 случаев, 2019 г. – 2,1 или 17 случаев, 2018 г. – 3,0 или 24 случая, 2017 г. – 3,0 или 24 случая).

Заболеваемость бациллярным туберкулезом органов дыхания по Республике Мордовия за отчетный год снизилась на 3,6% и составила 5,4 на 100 тысяч населения – 42 случая (2020 г. – 5,6; 2019 г. – 9,2; 2018 г. – 11,8; 2017 г. – 12,9).

Детская (до 14 лет) заболеваемость туберкулезом снизилась на 16,7% и составила 4,5 на 100 тыс. детского населения или 5 случаев (2020 г. – 5,4 или 6 случаев, 2019 г. – 7,9 или 9 случаев, 2018 г. – 9,5 или 11 случаев, 2017 г. – 10,3 или 12 случаев). Заболеваемость среди подростков (15-17 лет) осталась на уровне 2019 г. (7 случаев) и составила 5,3 на 100 тыс. данного возраста (2020 г. – 5,2 или 7 случаев, 2019 г. – 9,7 или 2 случая, 2018 г. – 14,6 или 3 случая, 2017 г. – 29,4 или 6 случаев) (рис. 2).

В 2021 г. заболеваемость фиброзно-кавернозным туберкулезом осталась на уровне 2020 г. и составила 0,8 на 100 тысяч населения (2020 г. – 0,8; 2019 г. – 0,8; 2018 г. – 0,4; 2017 г. – 0,6). Удельный вес больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких среди вновь выявленных больных составил 4,5% (2020 г. – 4,7%, 2019 г. – 2,9%, 2018 г. – 1,24%, 2017 г. – 1,67%).

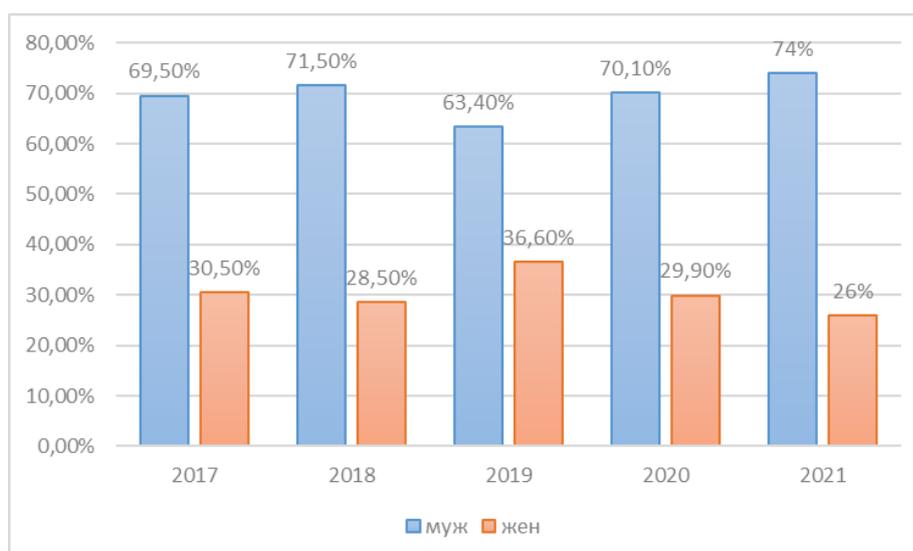
Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детского населения за 2016-2021 г.



Выявляемость активного туберкулеза по обращаемости населения в 2021 году повысилась и составила 42% (2020 г. – 31,5%, 2019 г. – 37,1%, 2018 г. – 32,6%, 2017 г. – 33,6%).

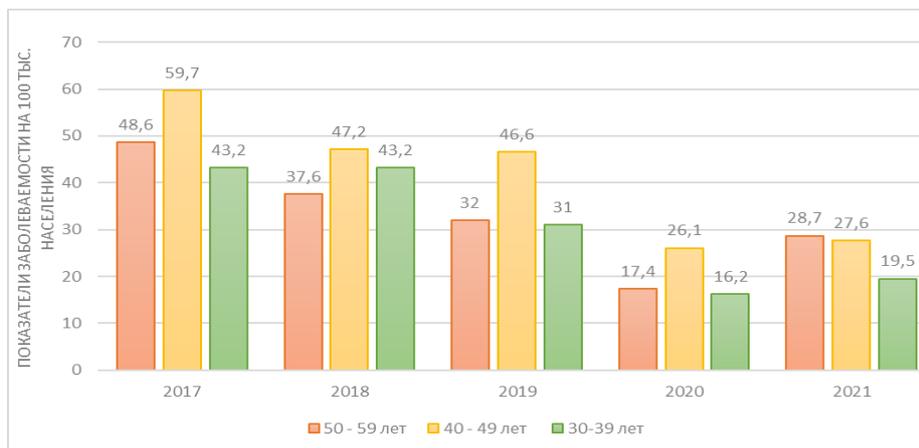
Из вновь взятых в 2021 г. на учет больных активным туберкулезом преобладают мужчины – 74% (2020 г. – 70,1%, 2019 г. – 63,4%, 2018 г. – 71,5%, 2017 г. – 69,5%), женщины составляют – 26% (2020 г. – 29,9%, 2019 г. – 36,6%, 2018 г. – 28,5%, 2017 г. – 30,5%) (рис. 3).

Рис. 3 Заболеваемость активным туберкулезом среди мужчин и женщин в период 2017-2021 гг.



В отчетном году преобладала заболеваемость туберкулезом среди лиц в возрасте 50-59 лет – 28,7 на 100 тысяч населения (2020 г. – 17,4; 2019 г. – 32,0; 2018 г. – 37,6; 2017 г. – 48,6), 40-49 лет – 27,6 на 100 тысяч населения (2020 г. – 26,1; 2019 г. – 46,6; 2018 г. – 47,2; 2017 г. – 59,7), 30-39 лет – 19,5 на 100 тысяч населения (2020 г. – 16,2; 2019 г. – 31,0; 2018 г. – 43,2; 2017 г. – 43,2) (рис. 4).

Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом среди взрослого населения в период 2017-2021 гг.



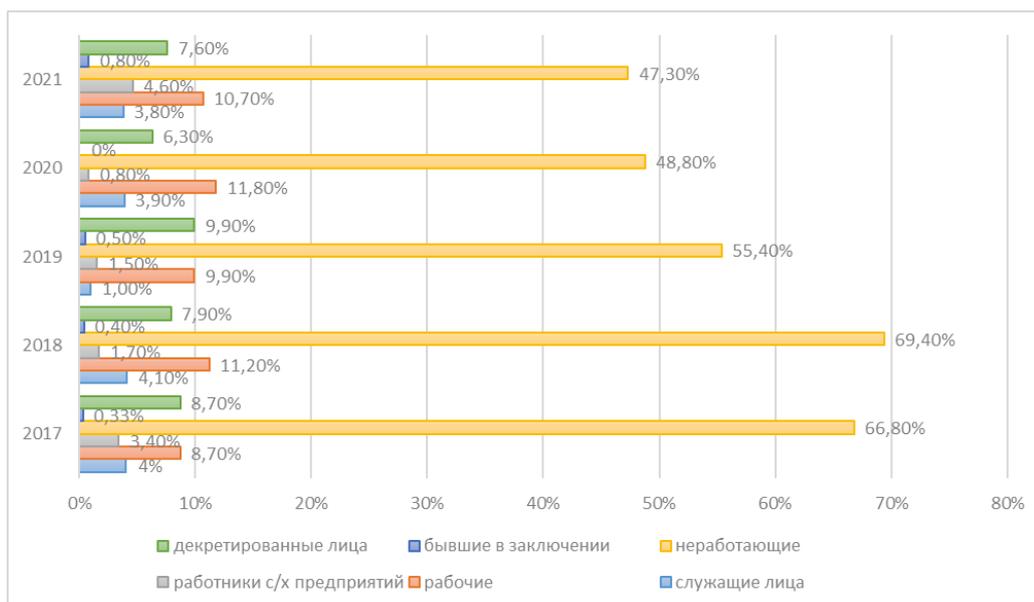
При проведении социологического мониторинга среди вновь выявленных больных активным туберкулезом в 2021 году установлено, что доля служащих лиц составила – 3,8% (2020 – 3,9%, 2019 – 1,0%, 2018 – 4,1%, 2017 – 4,0%), рабочих – 10,7% (2020 – 11,8%, 2019 – 9,9%, 2018 – 11,2%, 2017 – 8,7%), работников сельскохозяйственных предприятий – 4,6% (2020 – 0,8%, 2019 – 1,5%, 2018 – 1,7%, 2017 – 3,4%), неработающих – 47,3% (2020 – 48,8%, 2019 – 55,4%, 2018 – 69,4%, 2017 – 66,8%), бывших в заключении – 0,8% (2020 – 0, 2019 – 0,5%, 2018 – 0,4%, 2017 – 0,33%), декретированных лиц – 7,6% (2020 – 6,3%, 2019 – 9,9%, 2018 – 7,9%, 2017 – 8,7%) (рис. 5).

Профилактическими осмотрами на туберкулез в 2021 г. охвачено 610143 лиц или 79,5% от всего населения республики (2020 – 78,3%, 2019 – 82,9%, 2018 – 84,6%, 2017 г. – 82,3%).

Одним из основных разделов в профилактических осмотрах, проводимых общей лечебной сетью является обследование декретированных контингентов. Всего по республике декретированная группа населения составляет 46434 человека, осмотрено – 45379, что составляет 97,73% (2020 г. – 96,42%, 2019 г. – 98,55%, 2018 г. – 99,0%, 2017 – 99,2%).

За отчетный год в республике выявлено 10 случаев заболевания туберкулезом среди декретированных групп населения, показатель заболеваемости составил 21,5 на 100 тысяч декретированного населения (2020 г. – 8 случаев или 17,3 на 100 тыс. декретированного населения, 2019 г. – 20 случаев или 42,0 на 100 тыс. декретированного населения, 2018 г. – 16 случаев или 32,6 на 100 тыс. декретированного населения, 2017 г. – 26 случаев или 53,9 на 100 тыс. декретированного населения).

Рис. 5. Распределение заболевания туберкулезом среди социальных групп населения



С 2016 года не зарегистрировано случаев профессионального туберкулеза среди медицинских работников (2016 г. – 4 случая).

С 2018 г. нуждающихся в расширении жилой площади не было.

Из числа здоровых детей, проживающих в очагах туберкулеза, нуждались в помещении в детские учреждения с постоянным пребыванием – 30 человек, из них изолированы – 27 человек, что составило 90,0% (2020 – 91,4%, 2019 – 21,7%, 2018 г. – 75%, 2017 г. – 93,1%).

В отчетном году выявлено 462 человека, контактных с больными бациллярным туберкулезом (2020 – 139, 2019 г. – 319, 2018 г. – 316, 2017 г. – 516), из них 460 (99,6%) обследованы флюорографически или с применением туберкулинодиагностики (2020 – 97,8%, 2019 г. – 98,1%, 2018 г. – 100%, 2017 г. – 99,8%), 78,6% подвергнуто химиопрофилактике (2020 – 43,8%, 2019 г. – 33,9%, 2018 г. – 65,2%, 2017 г. – 57,9%).

Дети и подростки из числа контактных обследованы на туберкулез в 100,0% (2020 – 100%, 2019 г. – 100,0%, 2018 г. – 100,0%, 2017 г. – 100,0%) и охвачены химиопрофилактикой в 45,2% (2020 – 46,1%, 2019 г. – 52,8%, 2018 г. – 61,7%, 2017 г. – 60,5%).

В 2021 г. показатель заболеваемости туберкулезом больных выявленных из числа контактных в очагах снизился на 4,8% и составил 351,3 на 100 тысяч контингента, зарегистрировано 3 случая вновь выявленного активного туберкулеза среди всех контактных лиц (2020 г. – 369,0 на 100 тыс. контингента или 2 случая; 2019 г. – 361,3 на 100 тыс. контингента или 4 случая; 2018 г. – 510,5 на 100 тыс. контингента или 8 случаев; 2017 г. – 364,9 на 100 тыс. контингента или 6 случаев).

Из числа контактных детей до 14 лет в 2021 г. выявлен 1 случай, показатель составил 632,9 на 100 тыс. контингента (2020 г. – 1030,9 на 100 тыс. контингента или 1 случай; 2019 г. – 350,9 на 100 тыс. контингента или 1 случай; 2018 г. – 235,8 на 100 тыс. контингента или 1 случай; 2017 г. – 0).

Из числа контактных подростков в 2021 г. больных туберкулезом не выявлено (2020 г. – 0; 2019 г. – 0; 2018 г. – 0; 2017 г. – 0).

Взрослых из числа контактных в 2021 г. заболело 2 человека, показатель составил 302,1 на 100 тыс. контингента (2020 г. – 234,2 на 100 тыс. контингента или 2 случая; 2019 г. – 379,7 на 100 тыс. контингента или 3 случая; 2018 г. – 636,9 на 100 тыс. контингента или 6 случаев; 2017 г. – 556,1 на 100 тыс. контингента или 6 случаев).

При осуществлении контроля за эффективностью флюорографического обследования близкого родственного окружения больных туберкулезом и первично инфицированных детей установлено, что из 550 лиц из близкого окружения 85,5% обследованы своевременно (в течение 2 недель после выявления) (2020 г. – 88,8%, 2019 г. – 88,6%, 2018 г. – 85,9%, 2017 г. – 91,8%). Из данного контингента не выявлено случаев туберкулеза (2020 г. – 0, 2019 г. – 0, 2018 г. – 0, 2017 г. – 0).

Инфицированность микобактериями детского населения в 2021 году составила 10,2% (2020 г. – 10,7%, 2019 г. – 11,8%, 2018 г. – 13,3%, 2017 г. – 13,3%).

В 2021 г. охват туберкулинодиагностикой детей до 14 лет включительно составил 83,6% (85710 чел.) (2020 г. – 84,8%, 2019 г. – 84,8%, 2018 г. – 98,2%, 2017 г. – 94,1%), из них по результатам обследования проконсультировано фтизиатром 8748 чел., из них выявлено больных туберкулезом 5 детей.

В 2021 г. количество детей с «виражом» туберкулиновых реакций составило 0,6% (2020 г. – 0,56%, 2019 г. – 0,79%, 2018 г. – 0,67%, 2017 г. – 0,75%).

За отчетный год в республике зарегистрирован 1 случай поствакцинального осложнения после иммунизации вакциной БЦЖ, показатель 0,13 на 100 тысяч населения (в 2020 г. – 0,13 на 100 тыс. населения или 1 случай, в 2019 г. – 0,13 на 100 тыс. населения или 1 случай, в 2018 г. – 0,37 на 100 тыс. населения или 3 случая, в 2017 г. – 0,2 на 100 тыс. населения или 2 случая).

Обсуждение результатов

В ходе проведенного ретроспективного анализа эпидемиологической ситуации в Республике Мордовия за периоды 2017-2021 гг. выделены положительные изменения, обусловленные качеством противоэпидемических мероприятий и уровнем этиологической верификации туберкулеза легких. Вместе с тем выявлены и негативные сдвиги, объясняемые патоморфозом туберкулеза органов дыхания на современном этапе эпидемического процесса, которые требуют их дальнейшего научного изучения и решения.

Проводимые в Республике Мордовия мероприятия по борьбе с туберкулезом на основе рекомендаций ВОЗ и национальных программ дают положительные результаты, прослеживается выраженная тенденция к снижению интенсивности эпидемического процесса.

Таким образом, биологические, медицинские и социальные аспекты проблемы борьбы с туберкулезом требуют комплексного решения.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Туберкулез – информационный бюллетень, 14.10.2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 18.02.2023).
2. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения* 2021; (3): 11, *doi:* 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11
3. Суюндиков И.К. Заболеваемость туберкулезом в России как социальная проблема. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2017; 7(6): 925-926.
4. Манаков Л.Г., Самсонов В.П., Ильин В.В. Туберкулез органов дыхания: эпидемиологический мониторинг и профилактика. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020; (77): 8-16.
5. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; (1): 8-43.
6. WHO. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. (дата обращения: 05.02.2023).
7. Cole B., Nilsen D.M., Will L., Etkind S.C., Burgos M., Chorba T. Essential Components of a Public Health Tuberculosis Prevention, Control, and Elimination Program: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the National Tuberculosis Controllers Association. *MMWR Recomm Rep*. 2020; 69(7): 1-27, *doi:* 10.15585/mmwr.rr6907a1

The Epidemic Situation of Tuberculosis in the Republic of Mordovia

Al Nemer Diaa Mohammad

Assistant, Chair for Public Health and Healthcare Organization

Pligina E. V.

MD, PhD, Senior Lecturer, Chair for Public Health and Healthcare Organization

Lebasova A. A.

6th Year Student

Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Corresponding Author: Pligina Ekaterina, **e-mail:** pliginaev@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The article considers the epidemic situation of tuberculosis in the Republic of Mordovia for the period 2017-2021. The aim of the study is to analyze the epidemic situation of tuberculosis in the Republic of Mordovia. In this work, statistical data of Mordovia Statistics (territorial body of the Federal State Statistics Service for the Republic) are used. The incidence rate of active tuberculosis among the permanent resident population in the reporting year increased by 4.3% and amounted to 16.8 per 100 thousand population, 131 cases of newly detected active tuberculosis were registered. The total mortality from tuberculosis in 2021 increased by 12.5% and amounted to 1.8 per 100 thousand population or 14 cases. The detection rate of active tuberculosis by the population in 2021 increased and amounted to 42%. Preventive checks for tuberculosis in 2021 involved 610143 persons or 79.5% of the total population of the Republic. In the course of a retrospective analysis of the epidemiological situation in the Republic of Mordovia for the periods 2017-2021, positive changes were identified due to the quality of anti-epidemic measures and the level of etiological verification of pulmonary tuberculosis. At the same time, negative trends have also been identified, due to the pathomorphosis of tuberculosis of the respiratory organs at the present stage of the epidemic process, which require further studies to provide solutions.

Keywords: tuberculosis, morbidity, mortality, epidemic situation, Republic of Mordovia

References

1. WHO. Tuberkulez – informacionnyj byulleten' [Tuberculosis – Fact Sheet], 14.10.2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> Accessed: 18.02.2023. (In Russ.)
2. Syunyakova. D.A. Osobennosti epidemiologii tuberkuleza v mire i Rossii v period 2015-2020 gg. Analiticheskij obzor. [Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015-2020. Analytical review 2021.] *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health] 2021*; (3): 11, doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11 (In Russ.)
3. Suyundikov I.K. Zabolevaemost' tuberkulezom v Rossii kak social'naya problema. [Tuberculosis incidence in Russia as a social problem.] *Byulleten' medicinskih Internet-konferencij [Bulletin of medical Internet conferences] 2017*; 7(6): 925-926. (In Russ.)
4. Manakov L.G., Samsonov V.P., Ilyin V.V. Tuberkulez organov dyhaniya: epidemiologicheskij monitoring i profilaktika. [Tuberculosis of the respiratory organs: epidemiological monitoring and prevention.] *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration] 2020*; (77): 8-16. (In Russ.)

5. Aksenova V.A., Sterlikov S.A. Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiologiya tuberkuleza u detej. [Epidemiology of tuberculosis in children.] *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki* [Modern problems of healthcare and medical statistics] 2019; (1): 8-43.
6. WHO. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed: 05.02.2023).
7. Cole B., Nilsen D.M., Will L., Etkind S.C., Burgos M., Chorba T. Essential Components of a Public Health Tuberculosis Prevention, Control, and Elimination Program: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the National Tuberculosis Controllers Association. *MMWR Recomm Rep.* 2020; 69(7): 1-27, doi: 10.15585/mmwr.rr6907a1

Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний

Корнева Ю. С.¹⁻³

к.м.н., доцент, кафедра патологической анатомии^{1,3}, врач-патологоанатом²

Борисенко М. Б.¹

студентка, 5 курс лечебного факультета

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

2 – СПбГУЗ «Городская больница №26», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Корнева Юлия Сергеевна; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В данном несистематическом обзоре литературы описаны механизмы, благодаря которым грудное вскармливание препятствует развитию метаболического синдрома и ассоциированных с ним социально значимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, атопические заболевания. Одним из механизмов метаболического программирования является влияние грудного молока на становление микробиоты кишечника младенца. Олигосахариды грудного молока способны стимулировать рост комменсальных бактерий. Цитокины, секреторные иммуноглобулины, лейкоциты, лактоферрин и лизоцим могут препятствовать колонизации патогенными микроорганизмами и предотвратить повышение проницаемости кишечного барьера, всасывание продуктов обмена бактерий, в том числе липополисахаридов, и развитие системного воспаления, в том числе в жировой ткани, что является патогенетическим аспектом развития ожирения. Полиненасыщенные жирные кислоты грудного молока препятствуют гипертрофии адипоцитов в раннем возрасте и развитию ожирения в дальнейшем. Адипонектин препятствует развитию инсулинорезистентности, а другие биологически активные вещества, входящие в состав грудного молока, формируют пищевые привычки детей и предотвращают увеличение массы тела во взрослом возрасте. Включение компонентов грудного молока в состав искусственных смесей потенциально способно предотвратить развитие во взрослом возрасте многих социально значимых заболеваний.

Ключевые слова: грудное вскармливание, грудное молоко, микробиота, метаболический синдром, ожирение, пробиотики, пребиотики

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-66-76

Для цитирования: Корнева Ю. С., Борисенко М. Б. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний. *Медицина* 2023; 11(2): 66-76

Введение

Концепция метаболического программирования включает понятие «программирование питанием», которое доказывает необходимость правильного подхода к вскармливанию детей для профилактики социально значимых патологий во взрослом возрасте. Грудное вскармливание является мерой первичной профилактики и выполняет функцию эпигенетического фактора, обуславливающего формирование метаболизма, иммунной системы и микробиоты детей, что дает пролонгированные эффекты во взрослом возрасте. Было доказано, что развитие многих заболеваний, представляющих серьезную проблему для системы здравоохранения, может быть предупреждено посредством грудного вскармливания, среди них: ожирение, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, аллергические заболевания [1,3], патогенез которых также связан с изменением состава микробиоты кишечника.

Таким образом, целью данного несистематического обзора является описание биологического значения грудного вскармливания для предотвращения развития некоторых социально значимых заболеваний, в том числе – в свете участия в формировании микробиоты кишечника, изменения состава которой доказаны в качестве триггера развития различных патологий.

Компоненты грудного молока, участвующие в формировании микробиоты кишечника

Молоко является биологической жидкостью, принимающей участие в формировании состав кишечной микробиоты и местного иммунитета кишечника за счет содержания в нем множества биологически активных веществ, таких как гормоны, цитокины, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим [9]. Помимо этого грудное молоко является источником пробиотиков, олигосахаридов, способствуя росту бифидобактерий, лактобацилл, бактероидов, которые за счет ингибирования роста и клеточной адгезии патогенных бактерий, снижают выработку провоспалительных цитокинов [7,8,19]. Колонизация кишечника ребенка бактериями грудного молока в раннем постнатальном периоде регулирует созревание кишечного барьера, формируя механизмы иммунной толерантности [9].

Лактоферрин препятствует заселению кишечника патогенными микроорганизмами, обладая бактерицидным, бактериостатическим и противовоспалительным действием. Бактерицидное действие обусловлено инактивацией липополисахаридов клеточной стенки бактерий, бактериостатический эффект реализуется за счет конкурентного связывания ионов трехвалентного железа в кишечнике. Также лактоферрин способен запускать синтез противовоспалительных цитокинов (интерферона-гамма, IL-18),

блокировать провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8, активировать клеточный иммунитет [5,22,26,30,31].

Лизоцим обладает бактерицидным действием, разрушая липополисахаридную стенку грамм-отрицательных бактерий [5,26,30].

Секреторный IgA оказывает противовоспалительный эффект и предотвращает адгезию патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника. Так секреторный IgA блокирует связывание токсина A *Clostridium difficile* с рецепторами мембраны щеточной каемки энтероцитов [5].

Цитокины грудного молока (IL-10, TGF- β) могут оказывать иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие, активируя фагоцитирующие клетки и лимфоциты, участвующие в развитии специфического иммунного ответа ребенка, направленного на профилактику развития гиперчувствительности за счет формирования толерантности к пищевым аллергенам и комменсальным бактериям [5].

Олигосахариды грудного молока (ОГМ) влияют на формирование микробиоты детей в первые полгода жизни, являясь естественными пребиотиками. Они не разрушаются в кишечнике младенцев, стимулируя рост *Bifidobacterium* и угнетая колонизацию кишечника *Lactobacillus gasseri* и *Enterococcus* [33]. Бифидобактерии способны снижать проницаемость кишечного барьера и восстанавливать функцию слизистой, снижая продукцию провоспалительного IL-6. Также олигосахариды усиливают антиген-представляющую функцию дендритных клеток и участвуют в регуляции и развитии незрелой иммунной системы у новорожденных посредством рекрутирования функциональных регуляторных Т-клеток, стимуляции иммунного ответа перитонеальных макрофагов [10]. Одним из механизмов влияния ОГМ на становление иммунной системы ребенка является их способность модулировать экспрессию TOLL-подобных рецепторов (TLR), в частности, повышать экспрессию TLR2 и TLR4 [2].

Экстрацеллюлярные везикулы грудного молока содержат микро-РНК, подавляющие активацию В-клеток, влияя на дифференцировку Т-клеток, регулируя передачу сигналов на TLR4 и активацию макрофагов; также они снижают продукцию TNF- α макрофагами, препятствуют апоптозу эпителиоцитов кишечника, индуцированному бактериальными липополисахаридами [7]. Исследование Liu с соавт. (2016) подтвердило рост колоний комменсальных *Fusobacterium nucleatum* и *Escherichia coli* в присутствии микро-РНК экстрацеллюлярных везикул, что потенциально может способствовать формированию микробиоты кишечника [20].

Лейкоциты грудного молока способны компенсировать функции незрелых лейкоцитов ребенка, защищая от патогенных микроорганизмов и формируя микробиоту полости рта и кишечника, снижая проницаемость слизистой оболочки, препятствуя проникновению

бактерий и их токсинов, тем самым модулируя созревание неонатальной иммунной системы [36].

Транслокация бактерий из кишечника матери в грудное молоко считается возможной, что в дальнейшем может стать первой ступенью формирования микробиоты кишечника. Основными представителями, которые участвуют в колонизации кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании, являются представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* и *Bradyrhizobium*. Колонизация кишечника ребенка, находящегося на исключительно искусственном вскармливании, в большей мере происходит за счет видов *Bacteroides* при уменьшении количества представителей видов *Streptococcus* и *Clostridia* по сравнению с составом микробиоты кишечника детей на искусственном вскармливании [23].

На формирование состава микробиоты кишечника новорожденного также влияет колонизация бактериофагами грудного молока, поскольку они обладают способностью разрушать бактерии или снабжать их потенциально полезными генами [23].

Грудное вскармливание и метаболический синдром

Исследования показали, что у людей после грудного вскармливания реже развиваются метаболический синдром и ожирение [13], в то время как после искусственного вскармливания риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета второго типа и ожирения относительно высок [37]. Метаболический синдром и ожирение патогенетически связаны с системным воспалением жировой ткани. Гипертрофия адипоцитов приводит к их гипоксии, гибели и последующей инфильтрации жировой ткани макрофагами I типа. Ишемизированные адипоциты секретируют воспалительные адипоцитокины, а макрофаги I типа выделяют провоспалительные цитокины и хемокины [15].

Среди компонентов грудного молока, оказывающих влияние на массу тела, выделяют ряд биологически активных веществ (лептин, адипонектин, инсулин, грелин, резистин, обестатин, пептид YY и глюкагонподобный пептид 1), полиненасыщенные жирные кислоты, а также бифидобактерии и олигосахариды, которые, как было сказано ранее, участвуют в формировании микробиоты [25].

Адипонектин, содержащийся в грудном молоке, вырабатываемый адипоцитами, повышает чувствительность тканей к инсулину и подавляет синтез триглицеридов. Следует отметить, что рецепторы адипонектина присутствуют и в кишечнике. Его высокий уровень в грудном молоке препятствует набору избыточной массы ребенком, определяя в некоторой мере массу тела взрослого [20,25]. Грелин и другие гормоны, входящие в состав

грудного молока, формируя метаболизм в неонатальном периоде, также участвуют в формировании аппетита во взрослом возрасте [28].

Полиненасыщенные жирные кислоты в составе молока препятствуют развитию инсулинорезистентности, повышая чувствительность рецепторов клеточных мембран к инсулину, тем самым препятствуя развитию компенсаторного гиперинсулинизма. Данный механизм нарушается при искусственном вскармливании детей, что закладывает основы для раннего формирования инсулинорезистентности как составляющей метаболического синдрома. Гипертрофия адипоцитов и их предшественников в детском возрасте может провоцировать развитие ожирения в более позднем возрасте: омега-6 жирные кислоты, которые в большом количестве содержатся в искусственных смесях, способны индуцировать увеличение размера адипоцитов и накопление жировой ткани, в то время как омега-3 жирные кислоты препятствуют этому [11,16,27,34].

Микробиота, формирующаяся в кишечнике младенцев при грудном вскармливании, может оказывать профилактическое влияние на развитие метаболического синдрома. Изменение ее состава в сторону преобладания рода *Clostridium* и вида *Staphylococcus aureus* при уменьшении разнообразия представителей ассоциировано с увеличением доли триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в тканях организма, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена и развитием хронической неспецифической иммунноопосредованной воспалительной реакции, результатом которой является повышение циркулирующих липополисахаридов, замыкающих связь между высоким содержанием жиров в пище и формированием инсулинорезистентности с развитием метаболического синдрома [6,12,18].

Значение грудного вскармливания и формирования микробиоты для профилактики развития других социально значимых заболеваний

Среди заболеваний, которые могут быть предотвращены у детей за счет грудного вскармливания, находятся атопические заболевания, которые формируют в течение жизни атопический марш. Метаанализ Lodge с соавт. (2015) демонстрирует профилактическую роль грудного вскармливания в отношении таких заболеваний как экзема, аллергический ринит, бронхиальная астма [6]. Колонизация кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, бактериями рода *Clostridia* связана с более частым развитием IgE-опосредованной пищевой аллергии у данного контингента [21]. Олигосахариды грудного молока являются пребиотическими факторами для родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, непатогенных штаммов *Escherichia coli*, которые, в свою очередь, индуцируют выработку секреторного IgA, участвуют в дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов, которые поддерживают баланс между Th1/Th2, что является

механизмом поддержки иммунной толерантности [14]. *Bifidobacterium* как пробиотические бактерии конкурентно с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами связываются со слизистой кишечника, так как обладают большим сродством к рецепторам эпителиоцитов кишечника, что предотвращает развитие кишечных инфекций у детей, находящихся на естественном вскармливании [4]. Более высокое содержание таких метаболитов как ацетат и бутират (вырабатываемые преимущественно *Bifidobacterium*) у пациентов без нарушения кишечного микробиома, индуцирует пищевую толерантность посредством влияния на CD103+ дендритные клетки, улучшения барьерной функции эпителиальных клеток, что также является профилактикой пищевой аллергии [17,29].

На проницаемость кишечного барьера, развитие сенсбилизации и аутоиммунных заболеваний могут повлиять содержащиеся в грудном молоке эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, лептин и адипонектин в грудном молоке, которые модулируют воспалительную реакцию и подавляют индукцию IL-8 [24]. В работе Хи с соавт. (2017) описаны механизмы, благодаря которым грудное вскармливание может способствовать профилактике развития язвенного колита, болезни Крона и целиакии. Основным механизмом здесь выступает уменьшение количества *Clostridium difficile* у детей, находящихся на естественном вскармливании, пассивный перенос иммуноглобулинов, лизоцима и лактоферрина [35].

Потенциально грудное вскармливание может стать мерой первичной профилактики связанных с метаболическим синдромом заболеваний, а именно – сердечно-сосудистой патологии и остеоартрита, в патогенезе которого в последнее время все чаще обсуждается роль микробиоты кишечника [32].

Заключение

Таким образом, грудное вскармливание является фактором метаболического программирования, способным формировать микробиоту кишечника ребенка, которая влияет на становление иммунной системы и метаболических процессов в грудном возрасте и их гармоничное функционирование в дальнейшем. Формирование микробиоты, связанное с компонентами грудного молока, может предотвратить развитие метаболического синдрома и ассоциированных с ним патологий. Более тщательное изучение эффектов компонентов грудного молока поможет обоснованно включить их в состав искусственных смесей для кормления детей грудного возраста для профилактики социально-значимых заболеваний при невозможности естественного грудного вскармливания.

Литература

1. Acevedo N., Alashkar Alhamwe B., Caraballo L., et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients* 2021; 13(3): 724, doi:10.3390/nu13030724
2. Asakuma S., Yokoyama T., Kimura K., et al. Effect of Human Milk Oligosaccharides on Messenger Ribonucleic Acid Expression of Toll-like Receptor 2 and 4, and of MD2 in the Intestinal Cell Line HT-29. *Journal of Applied Glycoscience* 2010; 57(3): 177-183, doi:10.5458/jag.57.177
3. Badillo-Suárez P.A., Rodríguez-Cruz M., Nieves-Morales X. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017; 22(3): 171-191, doi: 10.1007/s10911-017-9382-y
4. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(2): 160-74, doi: 10.1159/000342079
5. Boudry G., Charton E., Le Huerou-Luron I., et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021; 8: 629740, doi: 10.3389/fnut.2021.629740
6. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83, doi: 10.1007/s00125-007-0791-0
7. Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol.* 2021; 12: 604080, doi: 10.3389/fimmu.2021.604080
8. Chambers S.A., Townsend S.D. Like mother, like microbe: human milk oligosaccharide mediated microbiome symbiosis. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(3): 1139-1151, doi: 10.1042/BST20191144
9. Cukrowska B., Bierła J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* 2020; 12(4): 946, doi: 10.3390/nu12040946
10. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9, doi: 10.1111/sji.12253
11. Gale C., Logan K.M., Santhakumaran S., Parkinson J.R., Hyde M.J., Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 656-69, doi: 10.3945/ajcn.111.027284
12. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009 Jan; 50(1): 90-7, doi: 10.1194/jlr.M800156-JLR200
13. Ip S., Chung M., Raman G., et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (153):1-186.
14. Jackson C.M., Mahmood M.M., Järvinen K.M. Farming lifestyle and human milk: Modulation of the infant microbiome and protection against allergy. *Acta Paediatr.* 2022; 111(1): 54-58, doi: 10.1111/apa.16147
15. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391, doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020
16. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., et al. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PloS One* 2010; 5(6): e11015, doi: 10.1371/journal.pone.0011015

17. Kumari M., Kozyrskyj A.L. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18-31, doi: 10.1111/obr.12484
18. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541-6, doi: 10.1038/nature12506
19. Lim H.J., Shin H.S. Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* Strains: A Review. *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30(12): 1793-1800, doi: 10.4014/jmb.2007.07046
20. Liu S. da Cunha A.P., Rezende R.M., Cialic R., et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe* 2016; 19(1): 32-43, doi: 10.1016/j.chom.2015.12.005
21. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X., et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104(467): 38-53, doi: 10.1111/apa.13132
22. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr.* 2010; 156(2 Suppl): 26-30, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.017
23. Moubareck C.A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients* 2021; 13(4): 1123. doi: 10.3390/nu13041123
24. Newburg D.S., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 2007; 61(1): 2-8, doi: 10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18
25. Newburg D.S., Woo J.G., Morrow A.L. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156: 41-46.
26. Palmeira P., Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016; 62(6): 584-593, doi: 10.1590/1806-9282.62.06.584
27. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(4): 510-517, doi: 10.1038/ijo.2016.211
28. Savino F., Liguori S.A., Fissore M.F., Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:327505, doi: 10.1155/2009/327505
29. Tan J., McKenzie C., Vuillermin P.J., et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016; 15: 2809-2824.
30. Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients* 2020; 12(2): 581, doi: 10.3390/nu12020581
31. Ueno H., Sato T., Yamamoto S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci.* 2006; 97(10): 1105-1110, doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00274.x
32. van Esch B.C.A.M., Porbahaie M., Abbring S., Garssen J., et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2141, doi: 10.3389/fimmu.2020.02141
33. Ward R.E., Niñonuevo M., Mills D.A., Lebrilla C.B., German J.B. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(6): 4497-9. doi: 10.1128/AEM.02515-05
34. Wells J.C. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12): 743-8 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002

35. Xu L., Lochhead P., Ko Y., Claggett B., Leong R.W., Ananthakrishnan A.N. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-789, doi: 10.1111/apt.14291
36. Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D.S.L., Bhatia J., Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018; 9: 1759, doi: 10.3389/fimmu.2018.01759
37. Ziegler E.E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58: 51-9; discussion 59-63, doi: 10.1159/000095010

Breastfeeding: The First Step Towards the Formation of a Balanced Composition of the Intestinal Microbiota as One of the Ways to Prevent Certain Socially Significant Diseases

Korneva Yu. S.¹⁻³

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pathological Anatomy^{1,3}, Pathologist²

Borisenko M. B.¹

5th Year Student, Medical Faculty

1 – I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

2 – City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russian Federation

3 – Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Corresponding Author: Korneva Yulia; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The non-systematic literature review describes the mechanisms by which breastfeeding prevents the development of the metabolic syndrome and socially significant diseases associated with it: obesity, diabetes type 2 and atopic diseases. One of the mechanisms of metabolic programming is the effect of breast milk on the development of the infant's intestinal microbiota. Human milk oligosaccharides can stimulate the growth of commensal bacteria. Cytokines, secretory immunoglobulins, leukocytes, lactoferrin and lysozyme can prevent colonization by pathogenic microorganisms and prevent an increase in the permeability of the intestinal barrier, the absorption of bacterial metabolic products, including lipopolysaccharide, and the development of systemic inflammation, including inflammation adipose tissue. Polyunsaturated fatty acids from breast milk prevent adipocyte hypertrophy at an early age and the development of obesity in the adults. Adiponectin prevents insulin resistance, other hormones that are part of breast milk influence the eating habits of children and prevent weight gain in adulthood. The inclusion of breast milk components in artificial mixtures has the potential to prevent the development of many socially significant diseases.

Keywords: breastfeeding, human milk, metabolic syndrome, microbiota, prebiotics, probiotics

References

1. Acevedo N., Alashkar Alhamwe B., Caraballo L., et al. Perinatal and Early-Life Nutrition, Epigenetics, and Allergy. *Nutrients* 2021; 13(3): 724, doi:10.3390/nu13030724
2. Asakuma S., Yokoyama T., Kimura K., et al. Effect of Human Milk Oligosaccharides on Messenger Ribonucleic Acid Expression of Toll-like Receptor 2 and 4, and of MD2 in the Intestinal Cell Line HT-29. *Journal of Applied Glycoscience* 2010; 57(3): 177-183, doi:10.5458/jag.57.177
3. Badillo-Suárez P.A., Rodríguez-Cruz M., Nieves-Morales X. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2017; 22(3): 171-191, doi: 10.1007/s10911-017-9382-y
4. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(2): 160-74, doi: 10.1159/000342079
5. Boudry G., Charton E., Le Huerou-Luron I., et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021; 8: 629740, doi: 10.3389/fnut.2021.629740
6. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83, doi: 10.1007/s00125-007-0791-0
7. Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol.* 2021; 12: 604080, doi: 10.3389/fimmu.2021.604080
8. Chambers S.A., Townsend S.D. Like mother, like microbe: human milk oligosaccharide mediated microbiome symbiosis. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(3): 1139-1151, doi: 10.1042/BST20191144
9. Cukrowska B., Bierła J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* 2020; 12(4): 946, doi: 10.3390/nu12040946
10. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9, doi: 10.1111/sji.12253
11. Gale C., Logan K.M., Santhakumaran S., Parkinson J.R., Hyde M.J., Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 656-69, doi: 10.3945/ajcn.111.027284
12. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009 Jan; 50(1): 90-7, doi: 10.1194/jlr.M800156-JLR200
13. Ip S., Chung M., Raman G., et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (153):1-186.
14. Jackson C.M., Mahmood M.M., Järvinen K.M. Farming lifestyle and human milk: Modulation of the infant microbiome and protection against allergy. *Acta Paediatr.* 2022; 111(1): 54-58, doi: 10.1111/apa.16147
15. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391, doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020
16. Kozak L.P., Newman S., Chao P.M., et al. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure. *PloS One* 2010; 5(6): e11015, doi: 10.1371/journal.pone.0011015
17. Kumari M., Kozyrskyj A.L. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017;18(1):18-31, doi: 10.1111/obr.12484
18. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464): 541-6, doi: 10.1038/nature12506
19. Lim H.J., Shin H.S. Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* Strains: A Review. *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30(12): 1793-1800, doi: 10.4014/jmb.2007.07046

20. Liu S. da Cunha A.P., Rezende R.M., Cialic R., et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe* 2016; 19(1): 32-43, doi: 10.1016/j.chom.2015.12.005
21. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X., et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104(467): 38-53, doi: 10.1111/apa.13132
22. Lonnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanisms of action. *J Pediatr.* 2010; 156(2 Suppl): 26-30, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.017
23. Moubareck C.A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients* 2021; 13(4): 1123. doi: 10.3390/nu13041123
24. Newburg D.S., Walker W.A. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res.* 2007; 61(1): 2-8, doi: 10.1203/01.pdr.0000250274.68571.18
25. Newburg D.S., Woo J.G., Morrow A.L. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr* 2010; 156: 41-46.
26. Palmeira P., Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016; 62(6): 584-593, doi: 10.1590/1806-9282.62.06.584
27. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., et al. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(4): 510-517, doi: 10.1038/ijo.2016.211
28. Savino F., Liguori S.A., Fissore M.F., Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:327505, doi: 10.1155/2009/327505
29. Tan J., McKenzie C., Vuillermin P.J., et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016; 15: 2809-2824.
30. Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients* 2020; 12(2): 581, doi: 10.3390/nu12020581
31. Ueno H., Sato T., Yamamoto S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bovine lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Cancer Sci.* 2006; 97(10): 1105-1110, doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00274.x
32. van Esch B.C.A.M., Porbahaie M., Abbring S., Garssen J., et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2141, doi: 10.3389/fimmu.2020.02141
33. Ward R.E., Niñonuevo M., Mills D.A., Lebrilla C.B., German J.B. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(6): 4497-9. doi: 10.1128/AEM.02515-05
34. Wells J.C. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12): 743-8 doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002
35. Xu L., Lochhead P., Ko Y., Claggett B., Leong R.W., Ananthakrishnan A.N. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-789, doi: 10.1111/apt.14291
36. Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D.S.L., Bhatia J., Hale V.L., Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018; 9: 1759, doi: 10.3389/fimmu.2018.01759
37. Ziegler E.E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58: 51-9; discussion 59-63, doi: 10.1159/000095010

Случай развития септического миокардита и септикопиемии после инфицирования SARS-CoV-2

Альпидовская О. В.

к.м.н., доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Альпидовская Ольга Васильевна; **e-mail:** olavorobeva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Сепсис является актуальной проблемой медицины, особенно в период эпидемии новой коронавирусной инфекции. В основе сепсиса лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию. В статье описывается случай развития септического миокардита и септикопиемии после инфицирования SARS-CoV-2. **Описание случая.** Больной С.С., 1976 г.р., находился на лечении в инфекционном отделении с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. **Осложнения основного заболевания:** Двусторонняя интерстициальная пневмония. ОРДС. Сепсис. Жалобы при поступлении: на одышку; на учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца. Отмечал повышение температуры тела до 38,2-38,5°C. В связи с ухудшением состояния вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в приемное отделение. Объективный статус: АД – 85/55 мм рт.ст. ЧСС – 111. Сатурация кислорода – 64%. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет – 11 баллов. Общий анализ крови: Лейкоциты: 17,8 (3,39-8,86)10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы: 87% (40-68)%, лимфоциты: 16 (19-37)%, СОЭ: 69 (2-15) мм/час. С-реактивный белок (СРБ): 24,5 мг/л (0-6) мг/л. Прокальцитонин: 9 (0 – 0,064) нг/мл. На КТ ОГК определялись признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии с площадью поражения 62%. По данным электрокардиограммы: неспецифические изменения. Определение антигена SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ИХА: SARS coronavirus: обнаружено. Несмотря на начатое лечение, наступил летальный исход. При секционном исследовании выявлены признаки вирусно-бактериальной пневмонии. В сердце – признаки острой сердечной недостаточности; диффузные клеточные инфильтраты в миокарде. В селезенке – полнокровие и лейкоцитоз красной пульпы. **Заключение:** у пациента выявлены изменения в легких в виде вирусно-бактериальной пневмонии и признаки септикопиемии с септическим миокардитом и острой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, вирусно-бактериальная пневмония, сепсис, септикопиемия, септический миокардит, септическая селезенка

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-77-83

Для цитирования: Альпидовская О. В. Случай развития септического миокардита и септикопиемии после инфицирования SARS-CoV-2. *Медицина* 2023; 11(2): 77-83

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает целый спектр заболеваний разной степени тяжести, от бессимптомного течения до острой дыхательной недостаточности [1-5]. Вместе с тем, опасность диссеминации инфекционного процесса и развития тяжелого системного воспаления связана главным образом с поражением легких. Присоединение к бронхопневмонии-альвеолиту бактериальной флоры и инфекционного тромботического микроваскулита не только формирует субстрат респираторной недостаточности, но и

создает опасность генерализации инфекции. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок не являются отдельными патологическими состояниями, а представляют стадии развития одного процесса. Летальность при этом варьирует от 10-36% при сепсисе до 46-82% при септическом шоке [2-4]. В основе патогенеза сепсиса выделяются следующие основные звенья: бактериемия и микробная токсемия, эндотоксикоз, развитие острого системного васкулита, гиперкоагуляция с последующей коагулопатией, выраженная общая иммунодепрессия [5-9]. В связи с этим в патологический процесс вовлекаются многие ткани и органы. Представляется клинический случай развития септического миокардита и септикопиемии после инфицирования SARS-CoV-2.

Клинический случай

Больной С.С., 1976 г.р. находился под наблюдением в инфекционном отделении в БУ «Городской клинический центр». Жалобы при поступлении: на одышку смешанного характера; на учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца вне связи с физической нагрузкой. Анамнез заболевания: в течение нескольких недель было повышение температуры тела – 37,1-37,3⁰С. В последние несколько дней (предшествующие госпитализации) температура тела достигала – 38,2-38,5⁰С, отмечал сухой кашель, боли в области сердца, начал прием противовирусных препаратов. Особого улучшения самочувствия не отмечал. В связи с ухудшением состояния вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в приемное отделение.

Объективный статус: Общее состояние – тяжелое. Кожные покровы – бледные, влажные. Сознание – ясное. Правильного телосложения. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс – 101 ударов в 1 мин, не напряжен. Форма пульса не изменена. АД – 85/55 мм рт ст. Патологические пульсации не определяются. Тоны сердца приглушены, ЧСС – 111, число дыханий – 22 в мин. Сатурация кислорода – 64%. Дыхание жесткое, выслушиваются сухие хрипы. Шум трения плевры не выявлен. Живот – округлой формы, не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, не напряжен. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Мочеиспускание свободное, не учащено, безболезненное. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет – 11 баллов.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: Лейкоциты: 17,8 (3,39-8,86)10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы: 87% (40-68)%, лимфоциты: 16 (19-37)%, моноциты: 1 (3-11)%, СОЭ: 69 (2-15) мм/час. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ): 24,5 мг/л (0-6) мг/л, Лактатдегидрогеназа: 544,0 (10,0-250,0) ед/л. Прокальцитонин: 9 (0-0,064) нг/мл. Коагулограмма: Фибриноген: 8,7 (1,6-4,0) г/л, D-димер: 352 (0-250) нг/мл.

На КТ ОГК определялись признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии с площадью поражения 62% и участками консолидации. По данным электрокардиограммы: ритм синусовый, 102 уд. в мин. Горизонтальное положение ЭОС. Зубец Т в aVL отрицательный 1,0 мм. QT – 0,36 с. Косовосходящая депрессия сегмента ST в V6 1,0 мм.

Определение антигена SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ИХА: SARS coronavirus: обнаружено.

Было начато лечение: Meropenem 500 мг – в/в, Vancomycin 500 мг – в/в, Solution Heparin sodium 5000 ME/мл 5 мл – подкожно 1 мл 3 раза в день, Prednisolon 60 мг / сут – в/в, Furosemid до 100 мг/сут – в/в. В связи с КТ-3, сатурацией на уровне 73%, повышением СРБ до 24,5 мг/л с противовоспалительной целью подключены к терапии блокатор ИЛ-6 – Олокизумаб 0,4 мл. Нарастали явления дыхательной недостаточности и наступил летальный исход, была констатирована биологическая смерть. *Непосредственная причина смерти* – двусторонняя интерстициальная пневмония, ОРДС с дыхательной недостаточностью и сепсис. Выставлен окончательный клинический диагноз. **Диагноз основной:** Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. **Осложнения основного заболевания:** Двусторонняя интерстициальная пневмония (поражение легочной паренхимы – 62%). ОРДС. Сепсис.

Труп направлен на аутопсию. В просвете верхних дыхательных путей скудное количество пенистых масс, слизистые оболочки умеренно полнокровные, отечные. Пальпаторно легкие плотноватой консистенции. На разрезах – ткань легких серо-красная, повышенного кровенаполнения, с поверхности разрезов стекает большое количество пенистой жидкости. Из просвета ветвей легочной артерии стекает жидкая кровь. Бифуркационные и бронхопульмональные лимфатические узлы с обеих сторон не увеличены, не спаяны между собой, на разрезе однородные. При гистологическом исследовании – межальвеолярные перегородки утолщены за счет отека, диапедезных кровоизлияний и лимфоцитарной инфильтрации. В просвете альвеол большое количество клеток слущенного альвеолярного эпителия, макрофагов, лейкоцитов, с участками микроабсцедирования (рис. 1). По контуру альвеол наложения по типу «гиалиновых мембран». В селезенке – полнокровие и лейкоцитоз красной пульпы (рис. 2).

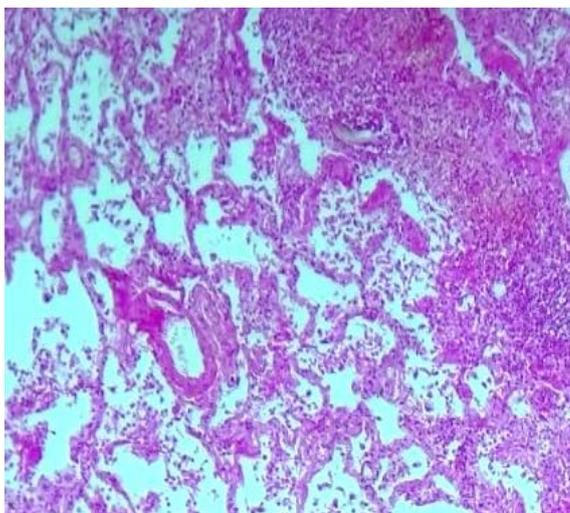


Рис. 1. Микроскопическая картина воспалительного экссудата в просвете альвеол, участка деструкции микроабсцедированием, гиалиновые мембраны. Окраска гематоксилином и эозином, x400

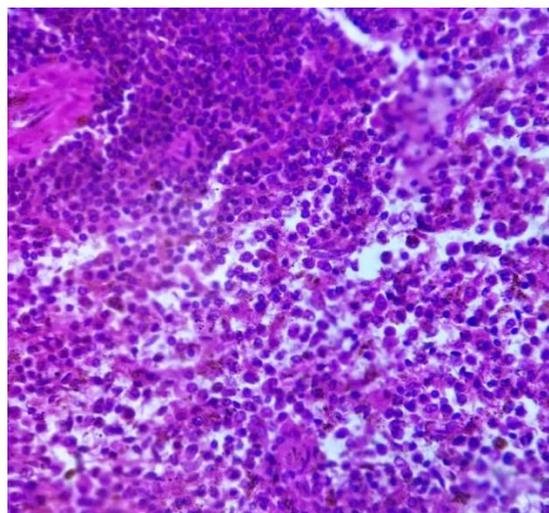


Рис. 2. Микроскопическая картина гиперплазии лимфоидного фолликула; скопление лейкоцитов в красной пульпе селезенки. Окраска гематоксилином и эозином, x900

Сердце при макроскопическом исследовании «дряблой» консистенции, с участками кровоизлияний в толще миокарда. При гистологическом исследовании следует отметить признаки интерстициального отека миокарда, потери поперечной мышечной исчерченности, фрагментации кардиомиоцитов, тромбоцитарные и эритроцитарные микроагрегаты в микроциркуляторном русле, клеточные инфильтраты в миокарде, состоящие из нейтрофилов, гистиоцитов, лимфоцитов (рис. 3). В межмышечных пространствах встречаются скопления микробной флоры. В кардиомиоцитах выявляется миолиз, расщепление миофибрилл.

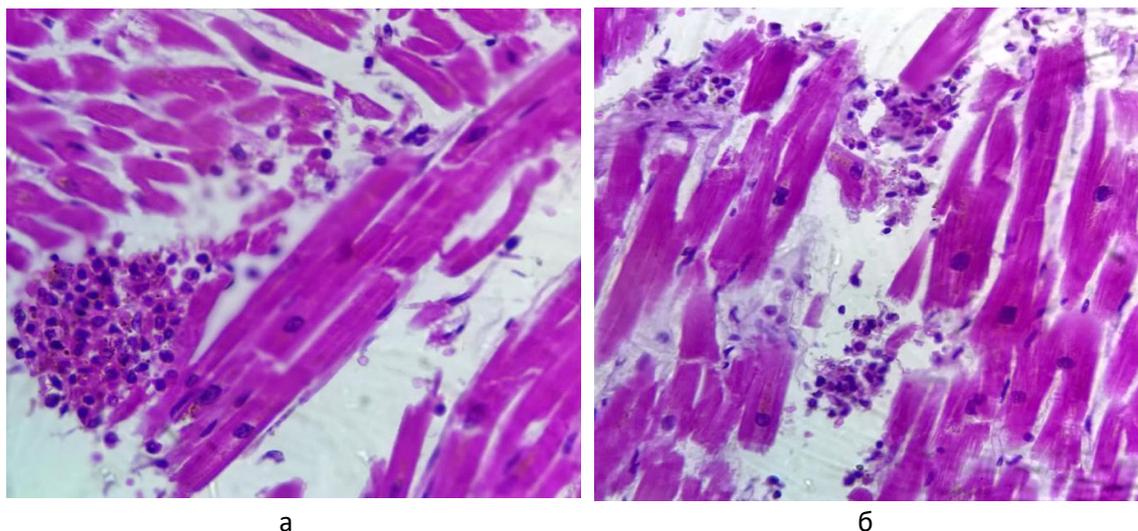


Рис. 3. Микроскопическая картина изменений в сердце: а – б. участок клеточной инфильтрации, интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином, х900

Результат вирусологического исследования секционного материала (лаборатория вирусологических исследований и диагностики ООИ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии»): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком, сердце. Результат микробиологического исследования ткани легкого (лаборатория БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии): массивный рост *Streptococcus viridans*. Выставлен патологоанатомический диагноз. **Основное заболевание:** Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение (Результат вирусологического исследования секционного материала – ткань легких: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком, сердце). **Осложнения основного заболевания:** Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония. ОРДС. Отек легких. Сепсис: септикопиемия; септический миокардит (Результат микробиологического исследования ткани легкого: массивный рост *Streptococcus viridans*). Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Обсуждение

Известно, что у части пациентов с COVID-19 возникает синдром «цитокинового шторма», для которого характерна избыточная активация макрофагов, локальная или системная гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) -6, -1, -17 и др.), приводящие к нарушению альвеолярной перфузии, полиорганной недостаточности [4,5]. Одним из тяжелых осложнений при ковидной пневмонии является генерализация процесса. Развитие органо-системных повреждений при сепсисе связано с бесконтрольным распространением из очага первичного аффекта провоспалительных цитокинов эндогенного происхождения с последующей активацией клеток иммунной системы в других органах и тканях, с вторичным выделением субстанций, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и тем самым нарушают доставку кислорода к тканям. Таким образом, возникает переход от состояния избыточной активации (фаза гипервоспаления) к состоянию иммунодефицита (фаза иммунопаралича) [7-9].

Заключение

У пациента после инфицирования SARS-CoV-2 выявлены изменения в легких в виде вирусно-бактериальной пневмонии, признаки септикопиемии с септическим миокардитом и острой сердечной недостаточностью. При микроскопическом исследовании выявлены тромбоцитарные и эритроцитарные микроагрегаты, лейкостазы в микроциркуляторном русле, а также диффузные клеточные инфильтраты в миокарде, состоящие из нейтрофилов, гистиоцитов, лимфоцитов; септическая селезенка. Редкость описываемого случая заключается в локализации процесса в сердце. При септикопиемии гнойные очаги значительно чаще отмечаются в субэндокардиальных отделах сердца [5]. Вероятно, локализация процесса в миокарде, в представленном случае, может быть связана с особенностями возбудителя заболевания на фоне инфицирования SARS-CoV-2, вследствие вирусного повреждения и выраженного системного воспалительного ответа.

Литература

1. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. *Клиническая фармакология и терапия* 2021; (1): 5-15, doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15
2. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Pioli C., et al. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3330, doi: 10.3390/ijms21093330
3. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 102597, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
4. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810, doi: 10.1001/jama.2016.0287

5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Патология сердца при сепсисе. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2019; (9): 56-61.
6. Воробьева О.В. Изменения в органах при инфицировании COVID-19 с развитием септикопиемии. *Профилактическая медицина* 2021; 24(10): 89-93, doi: 10.17116/profmed20212410189
7. Воробьева О.В., Романова Л.П. Ишемический инсульт головного мозга и острая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом после инфицирования SARS-CoV-2. *Профилактическая медицина* 2022; 25(2): 61-65, doi: 10.17116/profmed20222502161
8. Хацко В.В., Потапов В.В., Зенин О.К. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы). *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки* 2017; №3 (43): 139-150.
9. Зарубин Е.А., Коган Е.А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19. *Архив патологии* 2021; 83(6): 54-59.

A Case of Septic Myocarditis and Septicopyemia After SARS-CoV-2 Infection

Alpidovskaya O. V.

MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Chair for General and Clinical Morphology and Forensic Medicine

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Corresponding Author: *Alpidovskaya Olga Vasilievna; e-mail: olavorobeva@mail.ru*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *None declared.*

Abstract

Sepsis is a topical problem in medicine, especially in the course of the epidemic of a new coronavirus infection. Sepsis is based on the reaction of the body to infection in the form of generalized inflammation. The article describes a case of septic myocarditis and septicopyemia after infection with SARS-CoV-2. Description of the case. Patient S.S., born in 1976 was treated in the infectious diseases department with a diagnosis of new coronavirus infection COVID-19, severe course. Complications of the underlying disease: Bilateral interstitial pneumonia. ARDS. Sepsis. Complaints at admission: shortness of breath; heart palpitations and irregularities in the heart rhythm. He noted an increase in body temperature up to 38.2-38.5°C. In connection with the deteriorating conditions, he called an ambulance and was admitted to the emergency department. Objective status: BP – 85/55 mm Hg. Heart rate – 111. Oxygen saturation – 64%. The assessment of the state on the NEWS2 scale is 11 points. Complete blood count: Leukocytes: 17.8 (3.39-8.86) 10⁹/l, segmented neutrophils: 87% (40-68%), lymphocytes: 16% (19-37%), ESR: 69 (2-15) mm/hour. C-reactive protein (CRP): 24.5 mg/l (0-6) mg/l, Procalcitonin: 9 (0-0.064) ng/ml. CT of the chest revealed signs of bilateral viral interstitial pneumonia with a lesion area of 62%. ECG: nonspecific changes. SARS antigen – CoV-2 in swabs from the mucous membrane of the oropharynx by ICA: SARS coronavirus: detected. Despite treatment, the patient died. Sectional examination revealed signs of viral-bacterial pneumonia. In the heart – signs of acute heart failure; diffuse cellular infiltrates in the myocardium. In the spleen – plethora and leukocytosis of the red pulp. Conclusion: the patient had changes in the lungs in the form of viral-bacterial pneumonia and signs of septicopyemia with septic myocarditis and acute heart failure.

Keywords: COVID-19, viral-bacterial pneumonia, sepsis, septicopyemia, septic myocarditis, septic spleen

References

1. Khirmanov V.N. COVID-19 kak sistemnoe zabolevanie. [COVID-19 as a systemic disease.] *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]* 2021; (1): 5-15, doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15 (In Russ.)
2. Picchianti Diamanti A., Rosado M.M., Pioli C. et al. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3330, doi: 10.3390/ijms21093330
3. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 102597, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
4. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810, doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Mishnev O.D. Patologiya serdca pri sepsise. [Pathology of the heart in sepsis.] *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [International Journal of Applied and Basic Research]* 2019; (9): 56-61.
6. Vorobieva O.V. Izmeneniya v organah pri inficirovanii COVID-19 s razvitiem septikopiemii. [Changes in organs during infection with COVID-19 with the development of septicopyemia.] *Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]* 2021; 24(10): 89-93, doi: 10.17116/profmed20212410189 (In Russ.)
7. Vorobieva O.V., Romanova L.P. Ishemicheskij insult golovnogo mozga i ostraya serdechnaya nedostatochnost' u bol'nyh saharnym diabetom posle inficirovaniya SARS-CoV-2. [Ischemic cerebral stroke and acute heart failure in diabetic patients after SARS-CoV-2 infection.] *Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]* 2022; 25(2): 61-65, doi: 10.17116/profmed20222502161 (In Russ.)
8. Khatsko V.V., Potapov V.V., Zenin O.K. Etiologiya, patogenez i diagnostika sepsisa (obzor literatury). [Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (literature review).] *Izvestiya vuzov. Povolzhskij region. Medicinskie nauki [News of Higher Education Institutions. Volga region. Medical Sciences]* 2017; No. 3 (43). (In Russ.)
9. Zarubin E.A., Kogan E.A. Patogenez i morfologicheskie izmeneniya v legkih pri COVID-19. [Pathogenesis and morphological changes in the lungs with COVID-19.] *Arhiv patologii [Archive of pathology]* 2021;83(6):54-59. (In Russ.)

Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов

Бейбалаева А. Т.¹

ассистент, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Исупанова Х. М.²

студентка, медицинский факультет

Кастоева А. А.³

студентка, лечебный факультет

Магомедов Ц. Г.⁴

студент, медицинский факультет

Саидова Ф. Х.⁵

студентка, лечебный факультет

Хагажеева А. К.⁶

студентка, лечебный факультет

Кутуева М. И.⁶

студентка, лечебный факультет

Тагирова М. М.⁶

студентка, лечебный факультет

Хабалаева Я. Р.⁶

студентка, лечебный факультет

Шатилова Т. А.⁶

студентка, лечебный факультет

Карданова З. А.⁷

студентка, лечебный факультет

1 – ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала, Республика Дагестан, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО КБГУ им Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО ИнГУ, г. Магас, Республика Ингушетия, Российская Федерация

4 – ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация

5 – ФГБОУ ВО ЧГУ им. А.А. Кадырова, Медицинский Институт, г. Грозный, Чеченская Республика, Российская Федерация

6 – ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Российская Федерация

7 – ФГБОУ ВО СТГМУ Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бейбалаева Альбина Тагировна; **e-mail:** beybalaeva89@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, поражающих мужчин и обуславливающих повышение уровня смертности среди мужчин во всем мире. В России в последние годы также отмечается существенный прирост заболеваемости и смертности по этой причине. В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения РПЖ. Необходим поиск новых экономически оправданных методик с незначительными побочными эффектами или без них и более высокой эффективностью. Целью данной статьи является сравнительная характеристика методов лучевой терапии, определение преимуществ инновационных методов для улучшения результатов и минимизации побочных эффектов в лечении пациентов с раком предстательной железы. Для проведения исследования были изучены данные из баз данных PubMed, Scopus, Medline за последние 15 лет. В анализе участвовали публикации на английском и русском языках. Используемые поисковые запросы включали: «виды лучевой терапии РПЖ», «дистанционная лучевая терапия», «брахитерапия», «радиофармпрепараты», «эффективность лечения», «побочные действия». В обзор были включены статьи, опубликованные в период с 2007 по 2022 год. Мы рассмотрели текущее состояние дистанционной лучевой терапии (EBRT/ДЛТ) при заболеваниях высокого риска, включая использование андрогенной депривационной терапии (ADT/ADT), роль гипофракционирования и стереотаксической лучевой терапии (SBRT/СТЛТ), новые данные комбинированной терапии. Анализ публикаций показал целесообразность сочетания длительной ADT и дистанционной лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы высокого риска для максимального контроля заболевания и увеличения общей выживаемости по сравнению с лечением без комбинации. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что увеличение дозы при использовании LDR-брахитерапии может быть более эффективным, чем увеличение дозы только с EBRT. За последнее десятилетие достижения в области технологий, возможностей визуализации и улучшенного радиобиологического понимания глубоко изменили лучевую терапию рака предстательной железы, позволив повысить дозу и широко внедрить гипофракционирование. Кроме того, интеграция магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшенная физическая точность доставки дозы дали толчок к дополнительному нацеливанию на внутрипростатические опухолевые поражения, ранее не зависившие от традиционной концепции определения мишени лучевой терапии.

Ключевые слова: Рак предстательной железы, лучевая терапия, брахитерапия с низкой мощностью дозы (LDR/НМБТ), брахитерапия с высокой мощностью дозы (HDR/ВМБТ), андрогенная депривационная терапия (ADT/ADT), гипофракционирование, стереотаксическая лучевая терапия (SBRT/СТЛТ), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT/ЛТМИ)

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-84-99

Для цитирования: Бейбалаева А. Т., Исупанова Х. М., Кастоева А. А., Магомедов Ц. Г., Саидова Ф. Х., Хагажеева А. К., Кутуева М. И., Тагирова М. М., Хабалаева Я. Р., Шатилова Т. А., Карданова З. А. Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов. *Медицина* 2023; 11(2): 84-99

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - актуальная проблема современной онкологии. РПЖ является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, поражающих мужчин и обуславливающих повышение уровня смертности среди мужчин во всем мире. РПЖ развивается у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет и является самой распространенной причиной смертности от рака в западных странах. Ежегодно в Соединенных Штатах у более чем 220 000 мужчин выявляется РПЖ [3].

В России в последние годы также отмечается существенный прирост заболеваемости и смертности по этой причине. По статистическим данным, прирост заболеваемости РПЖ в нашей стране с 2004 по 2014 г. составил 116,68%. РПЖ поражает мужчин всех расовых и этнических групп и часто приводит к более высоким показателям смертности у тех, кто

имеет более низкий социально-экономический статус из-за позднего выявления заболевания.

В последние годы медицина значительно продвинулась в понимании развития и лечения рака. Однако, учитывая растущую заболеваемость, клиническое лечение рака продолжает оставаться проблемой 21-го века.

Рак простаты – полиэтиологическое заболевание как в плане эпидемиологии, так и генетики. Факторы риска, связанные с РПЖ, включают семейный риск, этническую принадлежность, возраст, ожирение, влияние окружающей среды, социальные особенности, что приводит к различиям, наблюдаемым в эпидемиологии РПЖ в разных странах.

Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о роли наследственности в развитии РПЖ. Эпидемиологические исследования, наблюдение близнецов доказали роль наследственного фактора. Мужчины с близкими родственниками, имеющими этот диагноз имеют на 50% больший риск развития рака по сравнению с мужчинами, не имеющими семейного анамнеза в плане РПЖ. Родственники первой степени родства обычно также имеют более раннее начало заболевания. Многие исследователи изучали возможную роль генетической изменчивости в биосинтезе и метаболизме андрогенов, а также роль андрогенов. Эпидемиологические исследования показали наследование генов предрасположенности к РПЖ. Исследования в области геномики выявили молекулярные процессы, которые приводят к развитию рака. Гены-кандидаты на предрасположенность к раку предстательной железы – это гены, которые участвуют в андрогенном метаболизме тестостерона. Развитие эпителия предстательной железы и клеток РПЖ зависит от сигнального пути рецептора андрогена и тестостерона.

В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения РПЖ. Необходим поиск новых экономически оправданных методик с незначительными побочными эффектами или без них и более высокой. Методы лечения включают активное наблюдение, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, химиотерапию, иммунотерапию, гормональную терапию и их комбинации.

Предлагаемые пациенту варианты лечения зависят от характера опухоли, уровня ПСА, степени и стадии, а также возможного рецидива. Каждый метод связан с серьезными побочными эффектами, такими как токсичность, снижение количества лейкоцитов и эритроцитов, выпадение волос, периферическая невропатия, слабость, эректильная дисфункция, недержание мочи, метастазирование и, наконец, развитию резистентности к первоначальному лечению. Выбор первичного лечения является одним из наиболее важных решений для пациента с раком предстательной железы.

Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным методом лечения РПЖ на всех стадиях заболевания. Терапевтический эффект лучевой терапии достигается различными

методами. Примерно 50% всех онкологических больных получают лучевую терапию во время своего заболевания. Это приводит к 40% излечению от рака. Лучевая терапия также является вариантом выбора для пациентов, которым не подходит оперативное лечение. Она связана с меньшими рисками: кровотечения, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, недержания мочи и эректильной дисфункции. Облучение может проводиться с целью излечения, а также использоваться как эффективный метод паллиативного лечения для облегчения симптомов, вызванных раком. Оно также может облегчить такую симптоматику, как боль в костях и суставах. Побочные эффекты облучения включают дизурию, эректильную дисфункцию, диарею и проктит.

Основными видами лучевой терапии, применяемой при раке предстательной железы, являются:

Дистанционная лучевая терапия (внешнее облучение)

Брахитерапия (внутреннее облучение)

Радиофармпрепараты (лекарственные средства, содержащие радиоактивные изотопы, которые вводятся в организм).

Среди вариантов лечения рака простаты – активное наблюдение, радикальная простатэктомия, химиотерапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, радиочастотная абляция, криотерапия, стереотаксическая абляционная радиотерапия, брахитерапия и появляющийся спектр других методов лечения.

За последние годы в лечении РПЖ отмечены ощутимые изменения и усовершенствования. Эти изменения являются совокупным эффектом, обусловленным научными открытиями, технологическими достижениями, социально-экономическими требованиями, ожиданиями пациентов и улучшением клинического понимания проблемы. В зависимости от стадии рака может применяться одномодальная или мультимодальная лучевая терапия. Мультимодальное наведение изображения очень важно для новейших методов лучевой терапии предстательной железы в эпоху точной медицины. При раке предстательной железы высокого риска длительная терапия андрогенной депривацией и повышенная доза лучевой терапии вместе составляют стандартный комбинированный подход к лечению [9]. На ранних стадиях рака предстательной железы брахитерапия с низкой мощностью дозы (LDR/НМБТ) считается эффективным методом лечения. Брахитерапия с высокой мощностью дозы (HDR/ВМБТ) является результатом развития LDR и знаменует новый этап внутритканевой терапии опухолей. С одной стороны, оба метода объединяет общая терапевтическая идеология, основанная на облучении злокачественных новообразований с помощью источников излучения введенных непосредственно в опухоль, с другой стороны – это полностью иное технологическое решение, имеющее значимые отличия при использовании в клинике. Для больных с биохимическим рецидивом из-за недостаточно засеянных участков после первичной брахитерапии, брахитерапия с высокой мощностью

дозы может быть успешной процедурой с некоторыми повышенными побочными эффектами. Систематический обзор желудочно-кишечной токсичности показал, что острая желудочно-кишечная токсичность может рассматриваться в роли прогностического маркера повышенного риска развития проктита средней и тяжелой степени и для выявления пациентов, которым могут быть полезны дополнительные медицинские вмешательства.

Материалы и методы исследования

В нашей статье проведен анализ публикаций результатов лучевой терапии у пациентов с раком простаты, сравнительная характеристика различных методов, определение преимуществ инновационных подходов для улучшения результатов лечения и минимизации побочных эффектов.

Для проведения исследования были изучены данные из баз данных PubMed, Scopus, Medline за последние 15 лет. В анализе участвовали публикации на английском и русском языках. Используемые поисковые запросы включали: «виды лучевой терапии РПЖ», «дистанционная лучевая терапия», «брахитерапия», «радиофармпрепараты», «эффективность лечения», «побочные действия». В обзор были включены статьи, опубликованные в период с 2007 по 2022 год.

Результаты и обсуждение

Мы рассмотрели текущее состояние дистанционной лучевой терапии (EBRT/ДЛТ) при заболеваниях высокого риска, включая использование андрогенной депривационной терапии (ADT/ADT), роль гипофракционирования и стереотаксической лучевой терапии (SBRT/СТЛТ), новые данные комбинированной терапии. Представляется важным оценка последних данных по лечению рака предстательной железы высокого риска, включая рассмотрение новых методов лучевой терапии, таких как умеренно гипофракционированная лучевая терапия или стереотаксическая лучевая терапия. Важным моментом является акцент на минимизацию побочных эффектов лучевой терапии простаты. Также непростой задачей может оказаться точная доставка игл LDR в запланированные места.

Важным клиническим вопросом в группе высокого риска было дает ли местная терапия какую-либо пользу пациентам с повышенным риском отдаленных метастазов. Этот вопрос был решен в ходе двух рандомизированных исследований, которые установили преимущество комбинирования EBRT с терапией по снижению уровня андрогенов (ADT), приведенной в таблице 1 [6,7].

Таблица 1. Рандомизированные исследования, в которых изучалось добавление облучения к ADT у пациентов с высоким риском.

Исследование	Группа исследования	Среднее время наблюдения	Варианты лечения	Результаты	Токсичность
Intergroup T94-0110 Warde et al.	1205 пациентов (1057 с T3-T4)	8 лет	ADT в сравнении с ADT + RT (65-69 Гр) ADT: пожизненный агонист LHRH или двусторонняя орхиэктомия	10-летняя общая выживаемость (45% против 55%, $p = 0.001$)	EBRT увеличила дисфункцию кишечника, мочевыводящих путей и сексуальную дисфункцию через шесть месяцев, но через 3 года разницы не было.
SPCG-7 Widmark et al.	875 пациентов с T1b-T2 G2-G3 или T3 (78%) и PSA < 70, NO	7.6 лет	ADT по сравнению с ADT + RT (в среднем 70 Гр) ADT: 3 месяца приема агониста ГнРГ с последующим непрерывным приемом антиандрогенов	10-летняя общая выживаемость (61% против 70%, $p = 0.004$) 10-летняя DSS (76% против 88%, $p < 0.001$)	RT Группа с незначительно повышенными показателями поздней мочевыделительной, желудочно-кишечной и сексуальной дисфункции через 4 г. Показатели качества жизни равны через 4 года

Widmark et al. было изучено 875 пациентов с заболеванием среднего или высокого риска, рандомизированных для получения ADT + EBRT или только ADT. Режим ADT включал 3 месяца приема агониста GnRH с последующим непрерывным приемом антиандрогенов (Флутамида), а средняя доза облучения предстательной железы и семенных пузырьков составила 70 Gy. Было показано, что добавление облучения к ADT улучшает общую 10-летнюю выживаемость (70% против 61%, $p = 0,004$), 10-летнюю выживаемость в зависимости от заболевания (88% против 76%, $p < 0,001$) и 10-летнюю выживаемость без биохимических изменений (74% по сравнению 25%, $p < 0,001$), несмотря на дозу лучевой терапии, которая меньше, чем используется в настоящее время [4].

Эти результаты согласуются с результатами рандомизированного исследования, проведенного P. Warde [8]. В межгрупповом исследовании T94-0110 1205 пациентов с раком предстательной железы высокого риска получали пожизненную ADT. Пациенты были рандомизированы на 2 группы для того, чтобы получать или не получать EBRT.

Пациенты первой группы получали дозу 65-69 Gy. В отличие от работы Widmark et al в ходе исследования некоторым пациентам также проводилось лечение органов малого таза средней дозой 45 Gy. Результаты исследования показали лучшие результаты в группе, которая помимо ADT получала лучевую терапию [5].

Недавно опубликованное обновление исследования продемонстрировало, что добавление EBRT к ADT значительно улучшило 10-летнюю общую выживаемость (HR 0.70, 0.57–0.85, $p < 0.001$) и 10-летнюю рак-специфичную выживаемость (HR 0.46, 0.34–0.61, $p < 0.001$), также несмотря на более низкие дозы, чем те, которые используются при современной лучевой терапии [19]. Эти исследования предоставляют убедительные доказательства, что даже при более низких дозах облучения, чем те, которые используются в настоящее время, добавление EBRT обеспечивает 10% улучшение выживаемости. Рандомизированные данные также продемонстрировали, что консервативное лечение только ADT не дает никаких преимуществ. Studer et al. исследовали применение только ADT у 985 пациентов с локализованным раком предстательной железы [20]. Пациенты были разделены на 2 группы – с предварительной ADT (двусторонняя орхиэктомия или агонист LHRH) и ADT при появлении симптомов заболевания. При среднем наблюдении за в течение 7,8 лет смертность от рака предстательной железы существенно не изменилась при первоначальном применении ADT (19% против 20%). Американская урологическая ассоциация (AUA) и национальная сеть по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют использовать облучение у пациентов с раком простаты.

Несмотря на то, что EBRT значительно улучшает показатели выживаемости у пациентов с высоким риском, в исследованиях фигурируют дозы от 65-70 Gy, что не отражает современной практики повышения доз.

Появление лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT/ЛТМИ) позволило повысить дозы, доставляемые в простату, избегая при этом повышенной токсичности для нормальных тканей. Многочисленные исследования продемонстрировали преимущество биохимического контроля у пациентов РПЖ низкого промежуточного риска, получавших лечение в дозах, увеличенных до 74-79,2 Gy. Крупнейшим из них является RTOG 01-26, в рамках которого 1499 пациентов с индексом Глисона 6 или 7 получали лечение без ADT и были рандомизированы на 70,2 Gy, либо на 79,2 Gy фракциями по 1,8 Gy [11]. У пациентов, получавших терапию до 79,2 Gy, частота биохимических нарушений была значительно снижена – 26% против 43% через 7 лет. Аналогичным образом, повышение дозы у пациентов с РПЖ высокого риска стало обычным явлением.

Zelevsky et al ретроспективно проанализировали результаты лечения 2047 пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы, получавших окончательное облучение в дозах от 66 до 86,4 Gy [2]. У пациентов с признаками высокого риска многофакторный анализ продемонстрировал значительное снижение биохимической недостаточности и отдаленных метастазов при более высоких дозах облучения. В таблице 2 представлены результаты трех крупных рандомизированных исследований, которые

демонстрируют преимущества увеличения дозы у пациентов с высоким риском. Исследование MD Anderson не включало добавление ADT. Пациенты, получавшие лечение с увеличением дозы до 78 Gy, имели примерно 20-процентное преимущество в выживаемости без биохимических изменений при медиане наблюдения 8,7 лет [21]. В голландские и британские исследования было включено больше пациентов, более высокий процент которых был отнесен к группе высокого риска. Все три исследования демонстрируют, что увеличение дозы улучшает биохимический контроль, однако значительного улучшения общей выживаемости отмечено не было (табл. 2).

Таблица 2. Рандомизированные исследования, изучающие повышение дозы у пациентов с высоким риском.

Исследование	Группа исследования	Среднее время наблюдения	Варианты лечения	Результаты
MDACC Kuban et al.	301 пациентов 20% низкий риск 46% средний риск 34% высокий риск	8.7 лет	70 Gy против 78 Gy 3DRT ADT не использ.	8-лет BRFS 55% против 78% ($p = 0.004$) 8-лет OS 78% против 79% (NS) Группа высокого риска: 8-лет BRFS 26% против 63% ($p = 0.004$) 1% против 7% поздняя токсичность 3-й степени ($p = 0.02$)
Dutch	664 пациентов T1b-4 18% низкий риск 27% средний риск 55% высокий риск	5.8 лет	68 Gy против 78 Gy 3DRT с ADT	7-лет BRFS 45% против 56% ($p = 0.04$) OS не значит. отличия поздняя токсичность 3-й степени + GI (4% против 5%) and GU токсичность (12% против 13%)
UK MRCRT01	843 пациентов 19% низкий риск 37% средний риск 43% высокий риск	10 лет	64 Gy против 74 Gy 3DRT с ADT	10-лет BRFS 43% против 55% ($p = 0.0003$) OS без существенной разницы 6% против 10% поздняя токсичность 3-й степени

BRFS: биохимическая выживаемость без рецидивов, NS: незначительная, и OS: общая выживаемость, 3DRT: 3D registration technology, GU: токсичность – генито-уретральная токсичность, GI: токсичность – гастроинтестинальная токсичность

Исследования, проведенные в Великобритании и Голландии, показывают, что даже при применении ADT по-прежнему наблюдается значительное преимущество в биохимическом контроле, отдаленных результатах заболевания и общей выживаемости. Важно отметить, что не было отмечено значительного увеличения токсичности при поздней степени ≥ 3 GI или GU. Это первое рандомизированное исследование, демонстрирующее преимущества длительной ADT в условиях высоких доз облучения.

Хотя традиционная фракционированная EBRT является стандартом лечения в соответствии с рекомендациями NCCN в этой популяции, 8 недель ежедневной лучевой терапии могут оказаться сложными с организационной точки зрения для пациентов (увеличение транспортных расходов и альтернативных издержек). Кроме того, радиобиологические исследования продемонстрировали низкое соотношение альфа/бета при раке предстательной железы. Предполагается, что увеличенный размер фракции может улучшить биохимический контроль без значительного увеличения токсичности для близлежащих тканей. Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали превосходный биохимический контроль с приемлемыми профилями токсичности при проведении гипофракционированных курсов у пациентов с раком предстательной железы низкого, среднего и высокого риска. Arcangeli et al. обследовали 168 пациентов высокого риска, подвергшихся традиционному фракционированию (80 Gy /40 фракций) или гипофракционированию (62 Gy /30 фракций). Все пациенты получали ADT 9 месяцев. Никаких различий в токсичности в этих двух группах отмечено не было. 5-летняя биохимическая безрецидивность наблюдалась в 95% при гипофракционировании против 83% при обычном лечении. Локальная безрецидивность 100% против 92% и отдаленная 98% против 87% были статистически эквивалентны в двух группах. При анализе подгруппы пациентов высокого риска с ПСА < 20 нг/мл гипофракционирование улучшило все три исхода [10].

Совсем недавно исследовательская группа HYPRO рандомизировала 820 пациентов с раком предстательной железы среднего (27%) и высокого риска (73%) по сравнению со стандартным (78 Gy в 39 фракциях, пять фракций в неделю) или гипофракционированное лечение (64,6 Gy в 19 фракциях, три фракции в неделю) [12]. Результаты демонстрирует эквивалентные данные в стандартной и гипофракционированной группах (5-летняя безрецидивная выживаемость 77% по сравнению с 80%, $p = 0.36$). Однако 5-летние отчеты о поздних данных о токсичности не смогли продемонстрировать, что гипофракционирование не уступало стандартному фракционированию. При этом кумулятивная токсичность для мочеполовой системы ≥ 3 степени составила 19% при использовании гипофракционирования (против 12,9% в стандартной группе). Сообщалось также, что острая токсичность по GI ≥ 2 степени была хуже в гипофракционированной группе (42% против 31%), хотя острая токсичность по GI была одинаковой в обеих группах. В то время как сообщенные профили токсичности при гипофракционировании в этом исследовании были хуже, чем при стандартном лечении, утверждалось, что это может быть связано с отсутствием гарантии качества с использованием визуализации, а также с отсутствием ограничений по дозе в мочевом пузыре [22].

Другое крупномасштабное европейское исследование гипофракционирования СННIP включало часть пациентов с высоким риском (12%) и рандомизировало 2100 пациентов либо на стандартное фракционирование (74 Gy в 37 фракциях), либо на один из двух режимов гипофракционирования: 60 Gy в 20 фракциях или 57 Gy в 19 фракциях [13]. Несмотря на то, что данные об эффективности лечения еще не опубликованы, наблюдение

за период в 50 месяцев показало низкое токсическое воздействие на кишечник. Более того, данные не отличаются между группами стандартного и гипофракционированного лечения.

Только в одном опубликованном рандомизированном исследовании с участием 124 пациентов наблюдались пациенты с гипофракционированными режимами лечения всего таза. Группу 76 Gy в 38 фракциях сравнивали с 63 Gy в 20 фракциях во 2 группе. Включенные схемы лечения органов малого таза составляли 46 Gy в 23 фракциях в группе 1 и 44 Gy в 20 фракциях в группе 2. Гипофракционированной группе проводилось одновременное лечение органов малого таза и предстательной железы. До сих пор сообщалось только об острой токсичности и было установлено, что их частота примерно одинакова в обоих случаях, хотя пациенты, проходящие лечение гипофракционированием, испытывали острую токсичность ранее во время лечения.

Использование брахитерапии предстательной железы позволяет безопасно доставлять в предстательную железу более высокую биологически эквивалентную дозу, что обеспечивает некоторые теоретические преимущества у пациентов с раком предстательной железы высокого риска. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность брахитерапии с высокой мощностью дозы в качестве монотерапии или в сочетании с внешним лучевым излучением. В исследовании II фазы, в котором приняли участие 200 пациентов с высоким и очень высоким риском, пациентам вводили 54 Gy в предстательную железу и тазовые лимфатические узлы с последующим введением 19 Gy в предстательную железу в четыре процедуры HDR [1]. Пятилетние результаты показали 85,1% биохимическую выживаемость без рецидивов, без значительного увеличения токсичности. Имеются также рандомизированные данные, свидетельствующие о преимуществе мультимодальной терапии с использованием низкодозной (LDR) брахитерапии. Morris et al. в ASCO в 2015 году представлены результаты проспективного рандомизированного исследования [14]. В этом исследовании 400 пациентов с заболеваниями среднего и высокого риска получали агонист LHRH в течение 8 месяцев, а затем подвергались EBRT облучению 46 Gy на весь таз в 23 фракциях. Впоследствии пациенты были рандомизированы для получения конформного усиления EBRT в дозе 32 Gy /16 фракций или усиления LDR брахитерапии в минимальной дозе 115%. 9-летняя безрецидивная выживаемость составила 83% с использованием усиленной LDR брахитерапии по сравнению с 63% при внешнем лучевом усилении (HR 0.35, 95% 0.19–0.65; $p < 0.001$). Эти результаты убедительно подтверждают необходимость увеличения дозы при проведении мультимодальной терапии у пациентов с высоким риском. Пациентам с большим объемом опухоли и высоким баллом Глисона следует рассмотреть этот вариант комбинированной терапии.

Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) предстательной железы представляет собой режим ультрагипофракционирования, обеспечивающий лечение, обычно в 4-6 фракций. Первоначальные исследования по увеличению дозы в фазе 1 проводились преимущественно у пациентов с низким и промежуточным риском, но с тех пор были проведены проспективные исследования фазы II, которые также включали небольшую

долю пациентов с высоким риском. Объединенный мультиинституциональный анализ 1100 пациентов (58% с низким риском, 30% со средним риском и 11% с высоким риском), получавших среднюю дозу 36,25 Gy в 4-5 фракциях, продемонстрировал 5-летнюю биохимическую выживаемость без рецидивов 95%, 84% и 81% у пациентов с низким, средним и высоким риском [18]. Долгосрочные показатели качества жизни пациентов, оценивавшиеся в течение 5 лет, показали первоначальное снижение функции мочевыводящих путей и кишечника в течение первых трех месяцев, однако было обнаружено, что они возвращаются к исходному уровню через 6 месяцев. Снижение сексуальной активности обычно отмечалось в течение первых девяти месяцев, а затем стабилизировалось, прежде чем снизиться до типичных возрастных показателей.

Имеются ограниченные данные о применении SBRT только у пациентов с высоким риском. Учитывая более низкий биохимический контроль после SBRT, о котором сообщалось у пациентов с заболеваниями высокого риска по сравнению с пациентами с заболеваниями низкого и промежуточного риска, предпринимались попытки увеличить дозу. Недавно опубликованное исследование фазы I/II изучало применение SBRT у пациентов высокого риска с увеличением дозы до 40 Gy в 5 фракциях наряду с 1 годом ADT [17]. Уникально то, что это исследование включало также лечение тазовых узлов (25 Gy на тазовые узлы и 40 Gy на предстательную железу в общей сложности пятью фракциями). У четырех из 15 пролеченных пациентов через шесть месяцев была отмечена токсичность по желудочно-кишечному тракту 3-й степени или выше, и исследование было закрыто досрочно. В ближайшие годы будет опубликовано множество отчетов об опыте применения SBRT у пациентов с высоким риском. По мере того, как этот метод становится более устоявшимся, необходимо будет определить подходящее применение ADT и роль облучения тазовых лимфатических узлов с помощью SBRT.

Другим изучаемым подходом является SBRT, использующая увеличение дозы до видимых поражений предстательной железы, наблюдаемых на МРТ, в отличие от ранее опубликованных отчетов, использующих гомогенное увеличение дозы или щадящий уретру метод гетерогенного увеличения дозы, опубликованный Kotecha et al [15]. Эта идея была исследована с использованием обычной IMRT, причем ранние сообщения демонстрировали безопасность при увеличении дозы для видимых МРТ-поражений до 80 Gy или 95 Gy p.

Aluwini et al. сообщалось о 50 пациентах, получавших терапию до 38 Gy в 4 дозах с одновременным повышением до 44 Gy в 4 дозах при МРТ-поражении [16]. Биохимический контроль был отличным (100%) через два года при приемлемо низкой токсичности. В настоящее время проводятся институциональные исследования, использующие аналогичный метод увеличения очаговой дозы для МРТ-поражений у пациентов с высоким риском.

Заключение

За последнее десятилетие достижения в области технологий, возможностей визуализации и улучшенного радиобиологического понимания глубоко изменили лучевую терапию рака предстательной железы, позволив повысить дозу и широко внедрить гипофракционирование. Кроме того, интеграция магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшенная физическая точность доставки дозы дали толчок к дополнительному нацеливанию на внутрипростатические опухолевые поражения, ранее не зависевшие от традиционной концепции определения мишени лучевой терапии. Новые данные рандомизированных клинических испытаний и наблюдательных исследований показывают, что ультрагипофракционирование является безопасным подходом, наконец, недавно опубликованное рандомизированное исследование разрешило продолжающиеся споры относительно роли лучевой терапии тазовых лимфатических узлов у пациентов с раком предстательной железы высокого риска, показав явную пользу при лечении тазовых узлов до 50 Gy.

Анализ публикаций результатов многих рандомизированных исследований показал целесообразность сочетания длительной ADT и дистанционной лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы высокого риска для максимального контроля заболевания и увеличения общей выживаемости по сравнению с лечением без комбинации. Для лечения рака предстательной железы рекомендована 2-3 годичная ADT и увеличенная доза. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что увеличение дозы при использовании LDR-брахитерапии может быть более эффективным, чем увеличение дозы только с EBRT. По мере того, как мы вступаем в новую эру экономики здравоохранения, будет становиться все более важным оказывать надлежащую медицинскую помощь, используя при этом меньше ресурсов, и гипофракционирование почти наверняка сыграет свою положительную роль.

Литература

1. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(35): 3939-3947.
2. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
3. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016; 16(3): 274-283.
4. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
5. Amini A., Jones B.L., Yeh N., Rusthoven C.G., Armstrong H., Kavanagh B.D. Survival outcomes of whole-pelvic versus prostate-only radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with use of the national cancer data base. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 93(5): 1052-1063.

6. Rusthoven C., Carlson J.A., Waxweiler T.V., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2014; 88(5): 1064-1073.
7. Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *The Lancet* 2009; 373(9660): 301-308.
8. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al., Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomized, noninferiority, phase 3 CHHiP trial *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
9. Warde P., Mason M., Ding K., et al., Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *The Lancet*, 2011; 378(9809): 2104-2111.
10. Bossi A., Blanchard P., Hypofractionation for prostate cancer: a word of caution. *The Lancet Oncology* 2016; 17(4): 406-407.
11. Lawton C. A., DeSilvio M., Roach III M., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 69(3): 646-655.
12. Aluwini S., Pos F., Schimmel E., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 16(3): 274-283.
13. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
14. Morris W.J., Tyldesley S., Pai H.H. et al., ASCENDE-RT*: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, supp. 7, abst. 3.
15. Kotecha R., Djemil T., Tendulkar R.D., et al. Dose-escalated stereotactic body radiation therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: initial dosimetry analysis and patient outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 95(3): 960-964.
16. Aluwini S., van Rooij P., Hoogeman M., Kirkels W., Kolkman-Deurloo I.-K., Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation Oncology* 2013; 8: 84.
17. Bauman G., Ferguson M., Lock M., et al. A phase 1/2 trial of brief androgen suppression and stereotactic radiation therapy (FASTR) for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 92(4): 856-862.
18. King C.R., Freeman D., Kaplan I., et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 109(2): 217-221.
19. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(19): 2143-2150.
20. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(12): 1868-1876.

21. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(1): 67-74.
22. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S., et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012; 84(5): 1172-1178.

Innovations in Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer: Improving Results And Minimizing Side Effects

Beybalaeva A. T.¹

Assistant, Chair for Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties

Isupanova K. M.²

Student, Medical Faculty

Kastoeva A. A.³

Student, Medical Faculty

Magomedov C. G.⁴

Student, Medical Faculty

Saidova F. H.⁵

Student, Medical Faculty

Khagazheeva A. K.⁶

Student, Medical Faculty

Kutueva M. I.⁶

Student, Medical Faculty

Tagirova M. M.⁶

Student, Medical Faculty

Khabalaeva Y. R.⁶

Student, Medical Faculty

Shatilova T. A.⁶

Student, Medical Faculty

Kardanova Z. A.⁷

Student, Medical Faculty

1 – Dagestani State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

2 – Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Republic of Kabardino-Balkariya, Russian Federation

3 – Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetiya, Russian Federation

4 – Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

5 – Chechen State University, Grozny, Republic of Chechnya, Russian Federation

6 – North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Republic of North Ossetiya-Alaniya, Russian Federation

7- Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Corresponding Author: Beybalaeva Albina; **e-mail:** beybalaeva89@mail.ru

Conflict of interest: None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common oncological diseases affecting men and causing an increase in the mortality rate among men worldwide. Russia has also seen a significant increase in morbidity and mortality in recent years. Currently, there is no absolutely effective method of treating prostate cancer. It is necessary to search for new economically justified methods with minor side effects or without them. The purpose of this article is to compare the methods of radiation therapy, to determine the advantages of innovative methods improving results and minimizing side effects in the treatment of patients with prostate cancer. We reviewed the current state of remote radiotherapy (EBRT/DLT) in high-risk cases, including the use of androgen deprivation therapy (ADT/ADT), the role of hypofractionation and stereotactic radiotherapy (SBRT/STLT), new data on combination therapy. An analysis of publications has shown the feasibility of combining long-term ADT and remote radiotherapy in patients with high-risk prostate cancer for maximum disease control and increased overall survival compared with treatment without this combination. Randomized data suggest that increasing the dose with LDR brachytherapy may be more effective than increasing the dose with EBRT alone. Over the past decade, advances in technology, imaging capabilities, and improved radiobiological understanding have profoundly changed radiation therapy for prostate cancer, allowing for increased dose and widespread introduction of hypofractionation. In addition, the integration of magnetic resonance imaging (MRI) and improved physical accuracy of dose delivery gave impetus to additional targeting of intra-static tumor lesions previously independent of the traditional concept of determining the target of radiation therapy.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, low dose rate brachytherapy (LDR/HMBT), high dose rate brachytherapy (HDR/HMBT), androgen deprivation therapy (ADT/ADT), hypofractionation, stereotactic radiation therapy (SBRT/STLT), intensity modulated radiation therapy (IMRT/LTMI)

References

1. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(35): 3939-3947.
2. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
3. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016; 16(3): 274-283.
4. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
5. Amini A., Jones B.L., Yeh N., Rusthoven C.G., Armstrong H., Kavanagh B.D. Survival outcomes of whole-pelvic versus prostate-only radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with use of the national cancer data base. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 93(5): 1052-1063.
6. Rusthoven C., Carlson J.A., Waxweiler T.V., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2014; 88(5): 1064-1073.
7. Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *The Lancet* 2009; 373(9660): 301-308.
8. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al., Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomized, noninferiority, phase 3 CHHiP trial *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.

9. Warde P., Mason M., Ding K., et al., Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *The Lancet*, 2011; 378(9809): 2104-2111.
10. Bossi A., Blanchard P., Hypofractionation for prostate cancer: a word of caution. *The Lancet Oncology* 2016; 17(4): 406-407.
11. Lawton C. A., DeSilvio M., Roach III M., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 69(3): 646-655.
12. Aluwini S., Pos F., Schimmel E., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 16(3): 274-283.
13. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
14. Morris W.J., Tyldesley S., Pai H.H. et al., ASCENDE-RT*: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, supp. 7, abst. 3.
15. Kotecha R., Djemil T., Tendulkar R.D., et al. Dose-escalated stereotactic body radiation therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: initial dosimetry analysis and patient outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 95(3): 960-964.
16. Aluwini S., van Rooij P., Hoogeman M., Kirkels W., Kolkman-Deurloo I.-K., Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation Oncology* 2013; 8: 84.
17. Bauman G., Ferguson M., Lock M., et al. A phase 1/2 trial of brief androgen suppression and stereotactic radiation therapy (FASTR) for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 92(4): 856-862.
18. King C.R., Freeman D., Kaplan I., et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 109(2): 217-221.
19. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(19): 2143-2150.
20. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(12): 1868-1876.
21. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(1): 67-74.
22. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S., et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012; 84(5): 1172-1178.