

ОГЛАВЛЕНИЕ

Громыко Д. И., Нечаева А. И., Алексеева Ю. В., Тихомиров Д. И., Киселев А. С., Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д. Роль социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с алкогольной зависимостью	1
Лазуткина А. Ю. Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность	25
Копылова А. И., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Использование метода многоволновой спектрофотометрии при контроле качества тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль»	45
Горбунова А. В., Шамова Я. В., Калугина О. Ф., Прохоров М. В., Бобров А. И., Кошечкин К. А. Использование методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований	55
Гарькавенко В. В., Балашова П. М., Салмин В. В. Обзор спектрофлуориметрических исследований кожных покровов	69
Бурьгина Л. А., Березанцев А. Ю., Голубев С. А., Шумакова Е. А. Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра (клинико-статистическое исследование)	81
Пилькевич Н. Б., Марковская В. А., Яворская О. В., Хабибуллин Р. Р., Смирнова А. П. Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома	103
Емельянов В. Н., Зоря Ал. И., Глушков А. А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода <i>Serratia</i>	118
Абсатарова Н. А., Усенко В. А., Юнусов М. А. Влияние ортокератологических контактных линз на анатомо-функциональное состояние роговицы	130
Скрябина А. А., Никифоров В. В., Шахмарданов М. З., Леонтьева О. В., Костицкая С. С., Шетинина Т. С., Сычев Д. А. Влияние фармакогенетических маркеров на безопасность терапии макролидами у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа	141
Мухаметзянов А. М., Кайданек Т. В., Пономарева Д. Н., Валеева Д. С., Асылгареева Г. М., Латыпов А. А. Заносы ветряной оспы в детский многопрофильный стационар	155

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2024

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 FFPN FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *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. *MBChB; 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.*

Тетенова 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.*

Гаспаришвили А. Т. *к.философ.н.*

Карлова Е.В. *д.м.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

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

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2024

Роль социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с алкогольной зависимостью

Громыко Д. И.¹

к.м.н., в.н.с., отделение терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами

Нечаева А. И.¹

м.н.с., отделение терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами

Алексеева Ю. В.¹

м.н.с., отделение терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами

Тихомиров Д. И.¹

м.н.с., отделения терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами

Киселев А. С.¹

специалист по биомедицинской статистике

Крупницкий Е. М.^{1,2}

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель Института Аддиктологии¹; директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана²

Илюк Р. Д.¹

д.м.н., г.н.с., отделение терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Громыко Дмитрий Иванович; **e-mail:** dmgram@list.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Мотивация к лечению – многомерный феномен, который значительно влияет на эффективность оказания медицинской помощи наркологическим больным. Интегративная оценка биопсихосоциального функционирования и анализ факторов, определяющих готовность к лечению, важны для изучения мотивационных процессов у пациентов с алкогольной зависимостью. **Цель работы:** определить социально-демографические, клинические, психоэмоциональные характеристики у алкогользависимых пациентов с различной мотивацией к лечению и выявить предикторы готовности к изменению и стремления к лечению (ГЛСЛ). **Материалы и методы.** В кросс-секционное исследование включены 138 алкогользависимых (F10.20; F10.21). Инструменты исследования: клиническая карта, опросник «Готовность к изменению и стремление к лечению» (SOCRATES), шкалы дифференциальных эмоций (DES), оценки личностной тревожности (STAI), депрессии (HDRS) и выраженности гнева (STAXI), оценки типа отношения к болезни (ТОБОЛ), Торонтская алекситимическая шкала (TAS), тесты антиципационной состоятельности (ТАСПК) и смысловых ориентаций (PIL). **Результаты.** Медианный возраст обследуемых составил 27,0 лет [20,0; 35,0]. Пациенты с низкой мотивацией к лечению (НМИЛ) по сравнению с обследуемыми со средним (СМИЛ) и высоким (ВМИЛ) показателями мотивации были более молодыми, отличались негативным отношением к родным, более короткой длительностью наркологического заболевания и синдрома отмены, меньшим количеством случаев лечения и спонтанных ремиссий ($p \leq 0,05$). Больные ВМИЛ чаще имели

квалифицированную работу, большие длительность ремиссий после лечения и коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания, чем НМИЛ и СМЛ ($p \leq 0,05$). В группе НМИЛ в сопоставлении с ВМИЛ отмечались более высокие уровни эмоции презрения, алекситимии и неврастенического типа отношения к болезни ($p \leq 0,05$). Испытуемые с ВМИЛ по сравнению с НМИЛ и СМЛ имели более низкие показатели «депрессии», «склонности к гневу», «личностной тревожности»; а значения эмоции «удивление», «личностно-ситуационная антиципационной состоятельности», «общей антиципационной состоятельности», «результативности жизни», «локус-контроля-Я» были выше ($p \leq 0,05$). Определены предикторы ГЛСЛ: коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания ($B_1 = 57,05$), наличие квалифицированной работы ($B_2 = 2,10$), эмоций «удивление» ($B_3 = 1,81$) и «презрение» ($B_4 = -1,11$), «склонность к гневу» ($B_5 = -1,72$), неврастенический тип отношения к болезни ($B_6 = -0,31$), «общая антиципационная состоятельность» ($B_7 = 1,93$); константа $B_0 = 92,35$; скорректированный $R^2 = 0,753$. **Заключение.** Благоприятное течение заболевания, наличие квалифицированной работы, способность к прогнозированию жизненных ситуаций, личная ответственность за свою жизнь, высокий уровень эмоции удивления, а также низкие показатели тревоги, депрессии, гнева, презрения, алекситимии и неврастении повышают мотивации к изменению и лечению у алкогользависимых.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, мотивация к лечению, эмоции, клинические и социальные факторы

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-1-24

Для цитирования: Громыко Д. И., Нечаева А. И., Алексеева Ю. В., Тихомиров Д. И., Киселев А. С., Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д. Роль социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с алкогольной зависимостью. *Медицина* 2024; 12(3): 1-24

Введение

Зависимость от алкоголя характеризуется хроническим и прогрессивным течением заболевания, приводящим к стойким негативным биологическим, психологическим и социальным последствиям [54,66]. По данным ВОЗ (2022) ежегодно в мире злоупотребление алкоголем выступает причиной более 200 заболеваний и 3 миллионов смертей, наносит значительный социальный и экономический ущерб как отдельным индивидуумам, так и обществу в целом [3].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что подавляющее большинство алкогользависимых не ощущает необходимости в помощи и редко выражает готовность к лечению [26,32,50]. Данные проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что во всем мире совокупный показатель обращаемости за наркологической помощью в официальные медицинские или немедицинские учреждения за любым вариантом лечения составляет около 17,3% [48]. При этом после лечения рецидив алкогольного заболевания возникает у 60% пациентов в течение шести месяцев независимо от типа применяемого вмешательства [31].

Изучение отношения больных к наркологической помощи свидетельствует о том, что наиболее частыми причинами низкой мотивации к терапии пациентов с алкогольной зависимостью являются их уверенность в способности самостоятельно справиться с последствиями алкоголизации и отсутствие потребности в получении «стандартного»

лечения [67]. Алкогользависимые часто не обращаются за медицинской помощью, несмотря на желание изменить свое поведение, связанное с употреблением алкоголя, для улучшения состояния своего здоровья [35]. Стоит подчеркнуть, что уровень готовности к лечению не является статичной характеристикой, он может меняться в зависимости от воздействия различных биопсихосоциальных факторов и оказывать влияние на отношение к терапии [52].

Интегративный подход к изучению взаимодействия социальных, клинических и психологических характеристик дает возможность расширить понимание закономерности формирования мотивации к изменению и лечению, повысить обращаемость за медицинской помощью и эффективность наркологических лечебно-реабилитационных мероприятий.

Цель работы

Цель работы – изучить социально-демографические, клинические, психоэмоциональные показатели и личностные характеристики зависимых от алкоголя с различной мотивацией к лечению, а также определить предикторы готовности к изменению и стремления к лечению.

Материал и методы исследования

Дизайн и объект исследования. В кросс-секционном исследовании приняли участие 138 пациентов с алкогольной зависимостью (F10.20; F10.21), прошедших детоксикацию. Больные, подписавшие добровольное информированное согласие, были обследованы в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 15 от 28.12.20). Работа выполнена в рамках НИР №XSOZ 2024 0014.

Тип исследования: аналитическое, поперечное.

Критерии включения: диагноз зависимости от алкоголя (F10.20; F10.21), возраст от 18 до 60 лет, период трезвости перед исследованием от 7 до 21 суток.

Критерии не включения: зависимость от других ПАВ, кроме никотина и кофеина; психотические состояния, биполярные расстройства, эндогенные депрессии, клинически значимая депрессивная симптоматика (более 14 баллов по шкале HDRS); личностные расстройства, попытки суицида или суицидальные намерения в анамнезе; судорожные припадки; тяжелые черепно-мозговые травмы; онкологические заболевания; инфекционные поражения ЦНС; выраженное интеллектуально-мнестическое снижение;

соматические заболевания в фазе декомпенсации (сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и т.д.); неврологические расстройства и другие состояния, способные помешать больному участвовать в научном исследовании. Пациенты с алкогольной зависимостью, принимавшие лекарственные психотропные средства, способные повлиять на оценки в исследовании, а также участвовавшие в психотерапевтических мероприятиях не включались в исследование.

Методы исследования. Для обследования использовалась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались социально-демографические, клинические и психометрические показатели. Применялись: шкала «Готовность к изменению и стремление к лечению» (SOCRATES) в адаптации С.Г. Климановой с соавторами [14]; шкала дифференциальных эмоций К.Э. Изарда (DES) в адаптации А.Б. Леоновой и М.С. Капицы [15]; шкала Спилбергера (STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина (Личностная тревожность) [1]; шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [37]; опросник выраженности гнева Спилбергера в адаптации С.Л. Соловьевой (STAXI) [20]; Торонтская алекситимическая шкала в адаптации Д.Б. Ереско с соавторами (TAS) [7]; методика «Тип отношения к болезни» Л.И. Вассермана с соавторами (ТОБОЛ) [2]; тест антиципационной состоятельности (прогностической компетентности) В.Д. Менделевича (ТАСПК) [17]; тест смысловых ориентаций СЖО в адаптации Д.А. Леонтьева (PIL) [16].

Методы статистической обработки. Статистическая обработка научных данных проводилась с использованием пакета SPSS v. 21. Количественные показатели оценивались на соответствие распределения нормальному закону при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Распределение всех показателей в группе не соответствовало нормальному закону, поэтому все количественные показатели анализировались при помощи непараметрических критериев Краскала–Уоллиса и Манна–Уитни. Полученные категориальные признаки с числом значений 5 и более анализировались при помощи критериев Краскала–Уоллиса и Манна–Уитни. Категориальные признаки с числом значений менее 5 и номинальные признаки были проанализированы при помощи критерия хи-квадрат. Общий уровень значимости принят равным 0,05. Для попарных сравнений была использована поправка Бонферрони. В качестве описательной статистики количественных показателей представлены медианы [мин; макс]. Для качественных признаков были подсчитаны частоты и процентные соотношения. С помощью кластерного анализа больные алкоголизмом по данным шкалы SOCRATES были распределены на 3 группы с различным уровнем мотивации к изменению и лечению. Определение предикторов мотивации к лечению проведено при помощи построения модели множественной регрессии. В качестве зависимой переменной использован интегральный показатель психометрической шкалы «Готовность к изменению и стремление к лечению» (SOCRATES); в качестве независимых переменных – социально-демографические, клинические характеристики, а также значения психометрических шкал опросников ТАСПК, ТОБОЛ, STAXI, DES. Для модели был рассчитан adjusted R^2 – коэффициент детерминации, показывающий, какую долю изменчивости зависимого показателя объясняет

изменчивость предикторов, включенных в модель. При анализе результатов использовался уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Социально-демографические и клинические характеристики. В исследование включены 101 (73,2%) мужчина и 37 (26,8%) женщин с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя», их медианный возраст составил 27,0 лет [20,0; 35,0] (med [min; max]).

Из общего числа обследованных высшее образование имели 49 человек (35,5%), неоконченное высшее – 7 (5,1%), среднее – 76 (55,1%), начальное – 6 (4,3%). Квалифицированная работа была у 38 больных (27,5%), малоквалифицированным трудом занимались 30 человек (21,7%), случайный заработок отмечался у 24 пациентов (17,4%), 28 (20,3%) обследованных не имели работу, 18 (13,1%) являлись учащимися. О хорошем материальном положении заявили 42 (30,4%) обследованных, удовлетворительном – 25 (18,2%), плохом – 71 (51,4%) пациентов.

Среди исследуемых 41 (29,7%) были женаты или замужем, в гражданском браке состояло 28 (20,3%) человек, в разводе – 19 (13,8%), вдовцы – 12 (8,7%), холосты (не замужем) – 38 (27,5%).

Медианный возраст начала алкоголизации составил 19,7 лет [16,0; 25,0], длительность заболевания – 96,0 мес. [24,0; 168,0], синдром отмены сформирован в 23,0 года [19,0; 29,0], длительность синдрома отмены – 6,0 дней [3,0; 10,0], последнее потребление алкоголя – 14,0 [10,0; 20,0] дней назад. Число случаев лечения алкогольной зависимости составляло 2,0 [0,0; 10,0], после лечения длительность ремиссий была равна 8,0 мес. [0,0; 48,0], общее число ремиссий в анамнезе – 2,0 [0,0; 8,0], а общая длительность ремиссий – 12,0 мес. [0,0; 60,0]. Коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания соответствовал 0,16 [0,00; 0,53].

Данные кластерного анализа. Полученные социально-демографические и клинические характеристики, показатели психоземotionalного состояния больных алкоголизмом, имеющих различный уровень мотивации к изменению и стремления к лечению (SOCRATES), представлены в таблице 1.

Для исследования уровня мотивации к изменению и стремления к лечению использовался адаптированный и валидизированный опросник SOCRATES. Интегральный показатель теста включает оценку степени осознания наркологических проблем, уровня амбивалентности в отношении употребления ПАВ, выраженности стремления к изменениям, а также

позволяет выявить позицию зависимых касательно необходимости совокупных действий, направленных на сокращение или прекращение алкоголизации.

С помощью кластерного анализа обследованные с алкогольной зависимостью были распределены на три группы по уровню мотивации к изменению и лечению: низкий уровень мотивации к изменению и лечению (НМИЛ) с показателем шкалы SOCRATES в диапазоне от 33 до 51 балла наблюдался у 39 (28,3%) обследованных, средний уровень (52–71 балл) (СМИЛ) – у 51 (37,1%), высокий уровень (72–93 балла) (ВМИЛ) – у 48 (34,6%) человек. Интегральный показатель готовности к лечению во всей выборке был равен 64,0 баллу [44,0; 93,0].

Проведен сравнительный анализ социально-демографических, клинических и психологических показателей у пациентов зависимых от алкоголя, имеющих различный уровень мотивации к изменению и лечению (табл. 1).

Выявлено, что алкогользависимые НМИЛ были моложе обследуемых групп СМИЛ и ВМИЛ ($p \leq 0,05$). Плохое отношение больного к родным в большей мере было характерно для потребителей алкоголя с низкой мотивацией к лечению (НМИЛ) по сравнению с испытуемыми со средним (СМИЛ) и высоким (ВМИЛ) уровнем потребности в лечении ($p \leq 0,05$). Больные с высокой мотивацией к лечению (ВМИЛ) имели квалифицированную работу чаще низкомотивированных испытуемых (НМИЛ) ($p \leq 0,05$).

В группе НМИЛ длительность заболевания и синдрома отмены были меньше, а синдром отмены сформирован раньше, чем у СМИЛ и ВМИЛ. Слабомотивированные алкогользависимые в сопоставлении с высоко- и со среднемотивированными пациентами реже обращались за наркологической помощью, а количество спонтанных ремиссий у них было меньше ($p \leq 0,05$). В группе ВМИЛ, в отличие от СМИЛ и НМИЛ, пациенты имели более продолжительные ремиссии после проведенной терапии, а также более высокий коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания ($p \leq 0,05$).

Уровень депрессивной симптоматики определялся при помощи *шкалы Гамильтона (HDRS)*. У высокомотивированных больных (ВМИЛ) отмечался меньший уровень депрессии, чем в группах СМИЛ и НМИЛ, показатели которых соответствовали лёгкому депрессивному расстройству ($p \leq 0,05$).

Оценка доминирующего эмоционального состояния осуществлялась с использованием дифференциальной *шкалы эмоций (DES)*. Эмоция удивления, связанная с когнитивным процессом, способствующим внимательному восприятию новых внезапных событий, была более выражена у высокомотивированных больных (ВМИЛ) по сравнению с пациентами групп СМИЛ и НМИЛ ($p \leq 0,05$). Эксплицированность презрения (негативное отношение к

человеку или социуму, выражающееся в пренебрежении и неуважении) была выше в группе НМИЛ в сравнении с ВМИЛ ($p \leq 0,05$).

Для исследования характеристик гнева применялся *опросник выраженности гнева (STAXI)*. Высокомотивированные к лечению алкогользависимые (ВМИЛ) демонстрировали низкую склонность к гневу по отношению к испытуемым СМИЛ и НМИЛ, что указывало на снижение потребности проявлять деструктивные переживания у больных с высокой готовностью к изменению и лечению ($p \leq 0,05$).

Определение уровня алекситимии проводилось с помощью *Торонтской алекситимической шкалы (TAS)*. Пациенты в группе НМИЛ имели более высокий показатель алекситимии, по сравнению с ВМИЛ ($p \leq 0,05$), то есть испытывали больше проблем в распознавании, дифференцировании, проживании эмоций и телесных ощущений.

Для оценки ситуационной и личностной тревожности использовалась шкала Спилбергера (STAI). У больных с алкогольной зависимостью группы ВМИЛ уровень личностной тревожности был ниже по сравнению с НМИЛ и СМИЛ ($p \leq 0,05$), они имели меньшую склонность к тревожному восприятию широкого круга ситуаций.

При изучении личностного восприятия болезни применялась *методика определения типа отношения к болезни (ТОБОЛ)*. Неврастеничный тип отношения к болезни, определяющий степень конфликтности, эмоциональной нестабильности, неумения и нежелания терпеть дискомфорт, нетерпеливость при лечении, неспособность ждать облегчения, отмечался в большей степени у низкомотивированных испытуемых (НМИЛ), чем у алкогользависимых ВМИЛ ($p \leq 0,05$).

Способность прогнозировать развитие событий и предвосхищать собственные реакции на них оценивалась при помощи *теста антиципационной состоятельности (ТАСПК)*. Показатели «лично-ситуационная антиципационная состоятельность» и «общая антиципационная состоятельность» у пациентов ВМИЛ оказались выше, чем у больных групп СМИЛ и НМИЛ ($p \leq 0,05$), что предполагает большую способность высокомотивированных к изменению и лечению зависимых от алкоголя адекватно относиться и решать конфликтные ситуации.

Ценностные ориентации изучались с применением *теста СЖО (PIL)*. Испытуемые группы ВМИЛ демонстрировали большие значения по шкалам «результативность жизни» и «локус-контроля – Я» ($p \leq 0,05$) по сравнению с пациентами групп СМИЛ и НМИЛ, то есть удовлетворенность самореализацией и убежденность в способности контролировать свою жизнь позитивно влияли на мотивацию к лечению у алкогользависимых.

Таблица 1. Социально-демографические, клинические, психоэмоциональные показатели и личностные характеристики пациентов с зависимостью от алкоголя с различным уровнем мотивации к изменению и лечению, имеющие статистически значимые различия.

Показатель	Уровень мотивации к изменению и лечению (SOCRATES)		
	Низкий (31–51 балл) (НМИЛ) (n = 39)	Средний (52–71 балл) (СМИЛ) (n = 51)	Высокий (72–93 балла) (ВМИЛ) (n = 48)
Возраст	23,0 ^{1,2} [21,0; 25,0]	27,0 ^{1,3} [25,0; 29,0]	31,0 ^{2,3} [27,0; 32,0]
Отношение больного к родным – негативное	14 ^{1,2} (35,9%)	5 ¹ (9,8%)	4 ² (8,3%)
Наличие квалифицированной работы	5 ² (12,8%)	12 (23,5%)	19 ² (39,6%)
Длительность заболевания (мес.)	48,0 ^{1,2} [36,0; 49,0]	84,0 ^{1,3} [60,0; 108,0]	120,0 ^{2,3} [96,0; 156,0]
Длительность синдрома отмены (дни)	3,0 ^{1,2} [3,0; 5,0]	6,0 ¹ [5,0; 7,0]	7,0 ² [6,0; 9,0]
Количество случаев лечения	1,0 ^{1,2} [0,0; 1,0]	3,0 ¹ [0,0; 4,0]	3,0 ² [2,0; 4,0]
Длительность ремиссий после лечения (мес.)	2,0 ² [0,0; 4,0]	8,0 ³ [0,0; 12,0]	15,0 ^{2,3} [6,0; 24,0]
Количество спонтанных ремиссий	1,0 ^{1,2} [0,0; 3,0]	4,0 ¹ [0,0; 8,0]	6,0 ² [0,0; 9,0]
Коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания	0,1 ² [0,00; 0,14]	0,1 ³ [0,03; 0,18]	0,3 ^{2,3} [0,17; 0,47]
«Депрессия» (HDRS)	12,0 ² [7,0; 14,0]	11,0 ³ [8,0; 12,0]	6,0 ^{2,3} [5,0; 9,0]
«Удивление» (DES)	6,0 ² [6,0; 8,0]	6,0 ³ [6,0; 7,0]	8,0 ^{2,3} [6,0; 9,0]
«Презрение» (DES)	8,0 ² [5,0; 9,0]	6,0 [4,0; 7,0]	4,0 ² [4,0; 6,0]
«Склонность к гневу» (STAXI)	23,0 ² [17,0; 25,0]	21,0 ³ [17,0; 24,0]	17,5 ^{2,3} [14,0; 23,0]
«Алекситимия» (ТАС 26)	77,0 ² [60,0; 84,0]	70,0 [63,0; 79,0]	63,0 ² [52,0; 80,0]
«Личностная тревожность» (STAI)	48,5 ² [43,0; 51,0]	48,0 ³ [29,0; 49,0]	42,5 ^{2,3} [30,0; 49,0]
Тип отношения к болезни – неврастеничный (ТОБОЛ)	14,0 ² [3,0; 19,0]	11,0 [8,0; 15,0]	9,0 ² [4,0; 15,0]
«Личностно-ситуационная антиципационная состоятельность» (ТАСПК)	154,0 ² [152,0; 158,0]	161,0 ³ [156,0; 171,0]	170,0 ^{2,3} [159,0; 178,0]
«Общая антиципационная состоятельность» (ТАСПК)	246,0 ² [243,0; 255,0]	254,0 ³ [250,0; 265,0]	271,0 ^{2,3} [259,0; 282,0]
«Результативность жизни» (PIL)	20,0 ² [18,0; 26,0]	21,0 ³ [19,0; 27,0]	26,5 ^{2,3} [23,0; 31,0]
«Локус-контроль – Я» (PIL)	17,0 ² [12,0; 24,0]	18,0 ³ [16,0; 24,0]	23,0 ^{2,3} [20,0; 25,0]

Примечание. Статистически значимые различия между группами ($p \leq 0,05$): ¹ – НМИЛ и СМИЛ, ² – НМИЛ и ВМИЛ, ³ – СМИЛ и ВМИЛ. В качестве описательной статистики количественных показателей представлены медианы [мин; макс].

Результаты регрессионного анализа показали, что предикторами «Готовности к изменению и стремления к лечению» (SOCRATES) у зависимых от алкоголя являются: коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания ($B_1 = 57,05$), наличие квалифицированной работы ($B_2 = 2,10$), «удивление» (DES) ($B_3 = 1,81$), «презрение» (DES) ($B_4 = -1,11$), «склонность к гневу» (STAXI) ($B_5 = -1,72$), тип отношения к болезни – неврастеничный (ТОБОЛ) ($B_6 = -0,31$), «общая антиципационная состоятельность» (ТАСПК) ($B_7 = 1,93$), ($B_1, B_2, \dots, B_n$ – номера и коэффициенты предикторов; константа уравнения множественной регрессии $B_0 = 92,35$; скорректированный $R^2 = 0,753$).

Обсуждение результатов

В данном исследовании проведено комплексное изучение роли социально-демографических, клинических, психоэмоциональных показателей и личностных характеристик в формировании мотивации к лечению у больных с алкогольной зависимостью.

Оценка готовности к изменению и лечению у алкогользависимых впервые осуществлялась при помощи адаптированного и валидизированного однофакторного опросника мотивации SOCRATES. Распределение пациентов на группы по уровню мотивации к изменению и лечению выполнено с помощью кластерного анализа. Определён комплекс биопсихосоциальных показателей для каждой из групп, соответствующих степени потребности в получении медицинской помощи.

Нами установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью более старшего возраста уровень мотивации к изменению и лечению был значимо выше, чем у обследованных младшего возраста. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что алкогользависимые более зрелого возраста лучше понимают особенности проявления и течения наркологического заболевания, а также негативных последствий алкоголизации, что определяет их стремление к лечению. Личностная незрелость потребителей алкоголя молодого возраста проявляется импульсивностью, слабым контролем над поведением, внушаемостью, большей выраженностью влечения к алкоголю, что в совокупности конституирует пониженную потребность к обращению за медицинской помощью [28,44,46,55,59].

Наши результаты демонстрируют отрицательное влияние конфликтных семейных отношений на формирование мотивации к лечению: у больных алкоголизмом, выразивших негативное отношение к родным, значимо чаще отмечался низкий уровень готовности к терапии. Злоупотребление алкоголем является частой причиной семейных конфликтов, утраты взаимопонимания и доверия, что нередко приводит к распаду семьи [47,69]. Среди лиц, оставшихся без семьи и близких вследствие алкоголизации,

наблюдается более тяжелая форма наркологического заболевания, а потребность в лечении у них возникает реже [35,36].

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие квалифицированной работы является важным социальным показателем, способствующим повышению мотивации к изменению и лечению. У многих алкогользависимых готовность к лечению связана с риском утраты работы и последующим ухудшением социального статуса. Для безработных с алкогольной зависимостью в большей мере характерно отсутствие потребности в наркологической помощи, т.к. у них нет необходимости быть в трезвом состоянии на рабочем месте и выполнять трудовые обязательства [35,36]. Больные с алкоголизмом имеют тенденцию недооценивать пагубные последствия, вызванные чрезмерным употреблением алкоголя, что может быть обусловлено высоким уровнем алкогольной анозогнозии [18]. Для изменения поведения в сторону соблюдения трезвости необходимо проведение активного информирования об особенностях наркологического заболевания больных зависимостью и их социального окружения, включая членов семьи, близких, коллег по работе [32,35].

Нами установлено, что на начальном этапе развития зависимости готовность к прохождению терапевтических мероприятий тем меньше, чем короче длительность наркологического заболевания и синдрома отмены, что, возможно, обусловлено недостаточным осознанием больными тяжелых последствий алкоголизации для физического и психического здоровья. По данным других работ, раннее становление тяжелой формы алкоголизма может быть связано с такими личностными чертами как импульсивность и враждебность, которые мешают адекватному восприятию болезни [33,34,40,42,46].

Выявлено, что важным фактором, влияющим на потребность в лечении, является тяжесть заболевания. Большинство больных, обращающихся за помощью, имеют выраженные проявления зависимости, что обуславливает большую внутреннюю мотивацию к лечению. В то время как более многочисленная когорта больных, страдающих легкой и средней степенью тяжести болезни, редко прибегает к наркологической помощи [13,29,30,51,55,57].

Мы установили, что у высокомотивированных к лечению испытуемых отмечаются большая частота обращений за наркологической помощью, более продолжительные терапевтические и спонтанные ремиссии, что предположительно связано с более доброкачественным течением заболевания. По мнению других авторов, алкогользависимые, ранее неоднократно получавшие наркологическую помощь, проявляют большую готовность к лечению, так как испытывали хотя бы некоторое облегчение состояния здоровья в результате лечебных вмешательств и получали достоверную информацию о своем заболевании [26,52].

Ряд исследований указывает на то, что алкоголь может вызывать и усиливать депрессию и тревогу, что отрицательно влияет на прогноз развития алкогольной зависимости и готовность к терапии [11,19,24,41,45]. Алкогольная зависимость может иметь специфическую взаимосвязь с негативным аффектом. В этом случае употребление алкоголя рассматривается как стратегия избегания, позволяющая ослабить степень дискомфортного внутреннего психологического состояния и уменьшить уровень негативной самооценки [21,38,63]. Установлено, что у зависимых от алкоголя неудовлетворительное состояние эмоциональной сферы ухудшает когнитивное функционирование и может поставить под угрозу усилия по инициированию обращения за медицинской помощью и поддержанию трезвости, тем самым ухудшая эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий [23,43,60]. Наши результаты также подтверждают отрицательное влияние депрессивной и тревожной симптоматики на мотивацию к лечению: у пациентов с низкой потребностью в наркологической помощи выше уровень личностной тревожности и депрессивных проявлений, чем у высокомотивированных испытуемых.

Нами обнаружено, что склонность к проявлению эмоции гнева выше у алкогользависимых, низкомотивированных к лечению. Готовность к реагированию гневом часто сочетается с агрессивными действиями, которые возникают как отрицательные реакции на воспринимаемую провокацию, обиду или угрозу, и носят, как правило, деструктивный характер. В предыдущих исследованиях показано, что предикторами гнева и агрессии у больных алкоголизмом являются раннее начало алкоголизации и неудовлетворенность работой, что свидетельствует о тяжести заболевания и проблемах социальной адаптации [9,10].

В настоящей работе продемонстрировано, что зависимые от алкоголя с высокой мотивацией к обращению за наркологической помощью чаще проявляют эмоцию удивления. Удивление является когнитивной эмоцией, повышающей сосредоточение внимания, сконцентрированность, собранность для наиболее эффективной оценки степени опасности происходящих событий. Высокий уровень когнитивного функционирования пациентов с зависимостью позволяет переосмыслить наркологические проблемы, а неоднократное взаимодействие с медицинским персоналом способствует более успешному преодолению анозогнозии [12,43].

По нашим данным у низкомотивированных больных алкоголизмом наблюдаются высокие показатели эмоции презрения, отражающей склонность субъекта относиться негативно, неуважительно, враждебно к окружающим. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что наличие враждебности и импульсивности, обуславливающих проблемы в межличностных и социальных взаимодействиях, препятствует привлечению больных к терапевтическому процессу, снижает эффективность лечения [40,42,43,46].

Известно, что от 30% до 67% пациентов с алкогольной зависимостью имеют алекситимию. Высокий уровень алекситимии, при котором личности сложно идентифицировать,

различать и вербализировать эмоции, связан с плохими навыками регулирования эмоций, большей тяжестью алкогольной зависимости и худшими результатами лечения [27,63,64]. В нашем исследовании низкая мотивация к лечению отмечалась у больных с алкогольной зависимостью, имевших высокие значения алекситимии.

В ряде публикаций обращается внимание на взаимосвязь мотивации к лечению с показателем самоэффективности, который предполагает способность адекватно оценить возникшие жизненные проблемы, готовность взять ответственность на себя за их решение. В данной работе у высокомотивированных к лечению пациентов обнаружены лучшее восприятие окружающих и навыки конструктивного решения возникающих жизненных ситуаций (ТАСПК). Самоэффективность алкогользависимых подтверждалась позитивной оценкой результативности жизни, их убежденности в собственной способности нести ответственность и контролировать свою жизнь (PIL). В наших предыдущих исследованиях показано, что высокая мотивация к лечению характерна для зависимых, объективно оценивающих жизненные трудности, воспринимающих жизнь как интересную и наполненную смыслом, в то время как низкая осмысленность жизни ухудшает мотивацию к отказу от ПАВ [3,4,5,8].

Нами выявлено, что у немотивированных к лечению больных с алкоголизмом чаще имеется неврастенический тип отношения к болезни, характеризующийся повышенной эмоциональной нестабильностью, раздражительностью конфликтностью и нетерпеливостью при обследовании и лечении [2]. Выраженная аффективная симптоматика ухудшает течение алкогольного заболевания, препятствует формированию терапевтического комплаенса [53,65]. Наличие раздражительности, беспокойства, эмоциональной лабильности у больных алкоголизмом затрудняет формирование ремиссии и увеличивает риск рецидива [68].

Для выявления факторов, формирующих мотивацию к изменению и лечению у больных с алкогольной зависимостью, мы использовали метод множественной линейной регрессии, позволяющий из набора переменных получить совокупность предикторов изучаемого феномена. Данные свидетельствуют о том, что наибольший удельный вес в формировании готовности к изменению и стремления к лечению имеет показатель «коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания» (B_1), означающий более благополучное течение заболевания. Достижение положительных терапевтических результатов позитивно воспринимается алкогользависимыми, формирует доверительное отношение к лечебным учреждениям, повышает готовность к повторному обращению за наркологической помощью [26].

Мотивация к лечению выше у пациентов, имеющих квалифицированную работу (B_2). Стремление сохранить свой жизненный уровень является значимым мотиватором позитивного отношения к медицинской помощи, а безработные лица в меньшей степени испытывают необходимость в решении алкогольных проблем [25,61,66,67].

Большая потребность в получении наркологической помощи отмечается у больных алкоголизмом с низкими показателями эмоции презрения (DES) (B₄), гнева (STAXI) (B₅) и неврастеничного восприятия болезни (ТОБОЛ) (B₆). Склонность к выражению негативных эмоций усугубляют личностную и социальную дезадаптацию, что стимулирует злоупотребление алкоголем, препятствует формированию потребности в медицинской помощи, снижает эффективность лечебных программ [53]. Способность проявлять сконцентрированность и собранность (эмоция удивления (DES), B₃) потенцирует готовность к получению наркологической помощи, что возможно связано с личностной самооценкой в адекватной оценке опасности дальнейшего злоупотребления алкоголем для здоровья и будущего [49].

Мотивация к лечению тем выше, чем лучше развита способность алкогользависимых предвосхищать вероятность развития событий, прогнозировать развитие ситуаций и собственные реакции на них (ТАСПК) (B₇). Вероятно, когнитивные возможности и жизненный опыт формируют адекватное восприятие межличностных отношений, конфликтных ситуаций и понимание негативных последствий алкоголизации [39].

Ограничение исследования. В проведенном исследовании применялся кросс-секционный дизайн, с помощью которого оценивалась значимость биопсихосоциальных показателей в формировании мотивации к изменению и лечению лишь в конкретный момент времени, но не в динамике. Параметры полученной выборки являются сравнительно небольшими, что предопределяет осторожность в оценке некоторых выводов. Так как часть полученных данных представлены самими респондентами, возможны некоторые искажения и неточности в объективности информации.

Заключение

В результате комплексного исследования социально-демографических, клинических, психоэмоциональных и личностных характеристик с применением адаптированного и валидизированного однофакторного опросника мотивации SOCRATES у зависимых от алкоголя выделены показатели, определяющие высокий, средний и низкий уровень мотивации к изменению и лечению.

Высокая потребность к обращению за наркологической помощью отмечается у алкогользависимых старшего возраста, имеющих квалифицированную работу, с большей продолжительностью заболевания и синдрома отмены, чаще получающих лечебную помощь, с наличием в анамнезе спонтанных периодов воздержания от алкоголя и длительных терапевтических ремиссий. Способность проявлять эмоцию удивления, прогнозировать развитие конфликтов и умение конструктивно их решать, нести ответственность за свою жизнь потенцируют мотивацию к лечению.

Низкая готовность к лечению у пациентов алкоголизмом связана с более высокими показателями депрессии, тревоги, гнева, презрения, алекситимии, «неврастеничного» типа отношения к болезни и негативным отношением больного к родным.

Использованный метод множественной линейной регрессии определил предикторы мотивации к лечению. Доминирующим прогностическим фактором, усиливающим мотивацию к изменению и лечению у алкогользависимых, является положительное соотношение большей длительности периодов трезвости к меньшей продолжительности наркотизации. Предикторами готовности к изменению и лечению также являются: наличие квалифицированной работы, способность к проявлению прогностической компетентности и эмоции интереса, а также низкие значения гнева, презрения и неврастении.

Представленный перечень биопсихосоциальных показателей, определяющих уровень мотивации к лечению, и предикторы формирования готовности к обращению за наркологической помощью пациентов с алкогольной зависимостью рекомендуется учитывать при проведении профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности. Практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005. 208 с.
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. 31с.
3. ВОЗ, Алкоголь. Информационный бюллетень, 2022 [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
4. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Ерофеева Н.А., Алексеева Ю.В., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Особенности социально-демографических, клинических, психоэмоциональных показателей и личностных характеристик зависимых от стимуляторов с различным уровнем мотивации к лечению. *Наркология* 2022; 21(10): 16-30, doi: 10.25557/1682-8313.2022.10.16-30
5. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Ерофеева Н.А., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Исследование роли социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с синдромом зависимости от опиоидов. *Наркология* 2021; 20(11): 12-23, doi: 10.25557/1682-8313.2021.11.12-23
6. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Пичиков А.А., Алексеева Ю.В., Тихомиров Д.И., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Значение социально-демографических, клинических, психоэмоциональных показателей в мотивации к лечению у больных с полисубстантной зависимостью. *Наркология* 2023; 22(9): 32-45.
7. Ереско Д.Б., Исурина Г.Л., Кайдановская Е.В., Карвасарский Б.Д., Карпова Э.Б., Корепанова Т.Г., Крылова Г.С., Тархан А.У., Чехлатый Е.И., Шифрин В.Б. Алекситимия и методы ее определения при пограничных и психосоматических расстройствах: методическое пособие. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005; 25 с.
8. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Берно-Беллекур И.В. Исследование влияния клинико-психологических факторов на мотивацию к отказу от потребления психоактивных веществ. *Психическое здоровье* 2010; (7): 36-42.

9. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Берно-Беллекур И.В. Характеристика эмоциональных расстройств у зависимых от психоактивных веществ. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2011; 11(2): 155-164.
10. Илюк Р. Д., Громыко Д. И., Ильюшкина Е. В., Берно-Белекур И.В., Кисилев А.С., Незнанков Н.Г., Крупицкий Е.М. Показатели агрессии и гнева при зависимостях от различных психоактивных веществ. *Наркология* 2012; 11(8): 58-66.
11. Илюк Р. Д., Громыко Д. И., Берно-Беллекур И. В. Характеристика эмоциональных расстройств у зависимых от психоактивных веществ. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2011; (2): 155-163.
12. Илюк Р.Д., Рыбакова Ю.В., Пушина В.В., Громыко Д.И., Лукин В.А., Вукс А.Я., Крупицкий Е.М. Исследование анозогнозии при опиоидной зависимости. Результаты применения опросника для комплексной оценки анозогнозии у больных с синдромом зависимости от опиоидов. *Наркология* 2020; 19(11): 23-35, doi: 10.25557/1682-8313.2020.11.23-35
13. Илюк, Р. Д., Рыбакова К. В., Крупицкий Е. М. Сравнительное исследование зависимости от пива и крепких алкогольных напитков. СПб: Контраст, 2012. 176 с.
14. Климанова С.Г., Трусова А.В., Киселев А.С., Бернцев В.А., Громыко Д.И., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М. Адаптация русскоязычной версии опросника для оценки готовности к изменениям (SOCRATES). *Консультативная психология и психотерапия* 2018; (3): 80-104. doi: 10.17759/cpp.2018260305.
15. Леонова А.Б., Капица М.С. Методы субъективной оценки функциональных состояний человека. Практикум по инженерной психологии и эргономике. Под ред. Ю.К. Стрелкова. М.: Академия, 2003; С. 136-167.
16. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций (PIL). 2-е изд. М.: Смысл, 2000; 18 с.
17. Менделевич В.Д. Тест антиципационной состоятельности (прогностической компетенции) – экспериментально-психологическая методика для оценки готовности к невротическим расстройствам. *Социальная и клиническая психиатрия* 2003; 13(1): 35-40.
18. Рыбакова Ю.В., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Бочаров В.В., Вукс А.Я. Методика оценки анозогнозии у больных алкоголизмом: Методические рекомендации – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2011; 36 с.
19. Рыбакова К.В., Рыбакова Т.Г., Незнанов Н.Г., Ерышев О.Ф. Влияние коморбидных хронических депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; (6): 27-32.
20. Соловьева С.Л., Меркурьева А.А., Ковалева М.В. Результаты исследования психометрических свойств русскоязычной версии методики Спилбергера (STAXI). *Сибирский психологический журнал* 2000; (3): 90-93.
21. Abulseoud O.A., Karpyak V.M., Schneekloth T., Hall-Flavin D.K., Loukianova L.L., Geske J.R., Biernacka J.M., Mrazek D.A., Fryeet M.A. A retrospective study of gender differences in depressive symptoms and risk of relapse in patients with alcohol dependence. *Am J Addict.* 2010; 22(5): 437-442.
22. Adamson S.J., Sellman J.D., Frampton C.M. Patient predictors of alcohol treatment outcome: a systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2009; 36(1): 75-86.
23. Brandizza C.M., Stasiewicz P.R., Paas N.D. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: a review. *Clin Psychol Rev.* 2006; 26(2): 162-178.
24. Caselli G., Bortolai C., Leoni M., Rovetto F., Spada M.M. Rumination in problem drinkers. *Addict Res Theory* 2008; 16(6): 564-571.

25. Chandrasekaran R., Sivaprakash B., Chitralka V. Five years of alcohol de-addiction services in a tertiary care general hospital. *Indian J Psychiatry* 2001; 43(1): 58-60.
26. Cohen E., Feinn R., Arias A., Kranzler H.R. Alcohol treatment utilization: findings from the national epidemiologic survey on Alcohol and related conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 86(2-3): 214-221, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.06.008
27. Cruise K.E., Becerra R. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addictive Behaviors* 2018; 77: 232-246, doi: 10.1016/j.addbeh.2017
28. Dawson D.A., Goldstein R.B., Grant B.F. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31(12): 2036-2045, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00536.x
29. Dawson D.A., Grant B.F., Stinson F.S., Chou P.S., Huang B., Ruan W.J. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001-2002. *Addiction* 2005; 100(3): 281-292, doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00964.x
30. DiClemente C.C., Doyle S.R., Donovan D. Predicting treatment seekers readiness to change their drinking behavior in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 879-892.
31. Durazzo T.C., Meyerhoff D.J. Psychiatric, demographic, and brain morphological predictors of relapse after treatment for an alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41: 107-16, doi: 10.1111/acer.13267
32. Edlund M.J., Booth B.M., Feldman Z.L. Perceived need for treatment for alcohol use disorders: results from two national surveys. *Psychiatr Serv.* 2009; 60(12): 1618-1628, doi: 10.1176/ps.2009.60.12.1618
33. Evren C., Durkaya M., Evren B., Dalbudak E., Cetin R. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev.* 2012, 31: 81-90, doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x
34. Gc M., Sankaran A., Subramanian K., Subramanian E. Determinants of Treatment Outcome, Follow-Up, and Abstinence Rates Among Patients with Alcohol Use Disorder: A Prospective Study. *Cureus* 2022; 14(11): e31356, doi: 10.7759/cureus.31356
35. Goodyear K., Vasaturo-Kolodner T.R., Kenna G.A., Swift R.M., Leggio L., Haass-Koffler C.L. Alcohol-related changes in behaviors and characteristics from the baseline to the randomization session for treatment and non-treatment seeking participants with alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 760-768, doi: 10.1080/00952990.2021.1961799
36. Haass-Koffler C.L., Piacentino D., Li X., Long V.M., Lee M.R., Swift R.M., et al. Differences in Sociodemographic and Alcohol-Related Clinical Characteristics Between Treatment Seekers and Nontreatment Seekers and Their Role in Predicting Outcomes in the COMBINE Study for Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2020; 44(10): 2097-2108.
37. Hamilton M. A Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; (23): 56-62, doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
38. Harris A.H. A qualitative study on the introduction of mindfulness based relapse prevention (MBRP) into a therapeutic community for substance abusers. *Int J Ther Commun.* 2015; 36(2): 111-123.
39. Hedden S.L., Martins S.S., Malcolm R.J., Floyd L., Cavanaugh C.E., Latimer W.W. Patterns of illegal drug use among an adult alcohol dependent population: results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 106(2-3): 119-125, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.08.002
40. Herman A.M., Duka T. Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play? *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 106: 202-216, doi: 106:202-16. 10.1016/j.neubiorev.2018.08.011

41. Hurlocker M.C., Carlon H., Pearson M.R., Hijaz D. Trajectories of change in subclinical anxiety and alcohol use during alcohol treatment: A parallel process growth model. *Drug Alcohol Depend.* 2023; 246: 109838, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2023.109838
42. Kaiser A.J., Davis H.A., Milich R., Smith G.T., Charnigo R. Bidirectional relations of impulsive personality and alcohol use across three waves of data collection. *Subst Use Misuse* 2018; 53: 2386-2393, doi: 10.1080/10826084.2018.1480036
43. Le Berre A.P. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 2019; 33(6): 808-821, doi: 10.1037/neu0000572
44. Lee M.R., Sher K.J. «Maturing Out» of binge and problem drinking. *Alcohol Res.* 2018; 39: 31-42.
45. Liappas J., Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Christodoulou G. Impact of alcohol detoxification on anxiety and depressive symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 68(2): 215-220, doi: 10.1016/s0376-8716(02)00195-3
46. Madhura G.C., Sankaran A., Subramanian K., Subramanian K., Subramanian E. Determinants of Treatment Outcome, Follow-Up, and Abstinence Rates Among Patients with Alcohol Use Disorder: A Prospective Study. *Cureus* 2022; 14(11): e31356, doi: 10.7759/cureus.31356.
47. Malathesh B.C., Kumar C.N., Kandasamy A., Moirangthem S., Math S.B., Murthy P. Legal, social, and occupational problems in persons with alcohol use disorder: an exploratory study. *Indian J Psychol Med.* 2021; 43: 234-240, doi: 10.1177/0253717620956466
48. Mekonen T., Chan G.C., Connor J., Hall W., Hides L., Leung J. Treatment rates for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021; 116(10): 2617-2634, doi: 10.1111/add.15357
49. Müller A., Znoj H., Moggi F. How Are Self-Efficacy and Motivation Related to Drinking Five Years after Residential Treatment? A Longitudinal Multicenter Study *Eur Addict Res.* 2019; 25(5): 213-223.
50. Oleski J., Mota N., Cox B.J., et al.: Perceived need for care, help seeking, and perceived barriers to care for alcohol use disorders in a national sample. *Psychiatr Serv.* 2010; 61(12): 1223-1231, doi: 10.1176/ps.2010.61.12.1223
51. Penberthy J.K., Ait-Daoud N., Breton M., Kovatchev B., DiClemente C.C., Johnson B.A. Evaluating readiness and treatment seeking effects in a pharmacotherapy trial for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31(9): 1538-1544, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00448.x
52. Penberthy J.K., Hook J.N., Vaughan M.D., Davis D.E., Wagley J.N., Diclemente C.C., Johnson B.A. Impact of motivational changes on drinking outcomes in pharmacobehavioral treatment for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(9): 1694-1704, doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01516.x
53. Pombo S., Figueira M.L., Walter H., Lesch O. Motivational factors and negative affectivity as predictors of alcohol craving. *Psychiatry Res.* 2016; 243: 53-60.
54. Torban M.N., Heimer R., Ilyuk R.D., Krupitsky E.M. Practices and Attitudes of Addiction Treatment Providers in the Russian Federation. *Journal of Addiction Research & Therapy* 2011; 2(1): 104.
55. Ray L.A., Bujarski S., Yardley M.M., Roche D.J.O., Hartwell E.E. Differences between treatment-seeking and non-treatment-seeking participants in medication studies for alcoholism: do they matter? *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43(6): 703-710, doi: 10.1080/00952990.2017.1312423
56. Rehm J., Allamani A., Elekes Z., Jakubczyk A., Manthey J., Probst C., Struzzo P., Della Vedova R., Gual A., Wojnar M. Alcohol dependence and treatment utilization in Europe – a representative cross-sectional study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2015; 16: 90, doi: 10.1186/s12875-015-0308-8

57. Rohn M.C.H., Lee M.R., Kleuter S.B., Schwandt M.L., Falk D.E., Leggio L. Differences between Treatment-Seeking and Nontreatment-Seeking Alcohol Dependent Research Participants: An Exploratory Analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41(2): 414-420, doi: 10.1111/acer.13304
58. Rumpf H.J., Hapke U., Meyer C., John U. Motivation to change drinking behaviour: comparison of alcohol-dependent individuals in a general hospital and a general population sample. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21: 348-353.
59. Schmidt P., Küfner H., Löhnert B., Kolb W., Zemlin U., Soyka M. Efficiency of outpatient and inpatient alcohol treatment – predictors of outcome. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2009; 77:451-456, doi: 10.1055/s-0028-1109501
60. Schuler M.S., Puttaiah S., Mojtabai R., Crum R.M. Perceived Barriers to Treatment for Alcohol Problems: A Latent Class Analysis. *Psychiatr Serv.* 2015; 66(11): 1221-1228, doi: 10.1176/appi.ps.201400160
61. Sobell L.C., Ellingstad T.P., Sobell M.B. Natural recovery from alcohol and drug problems: methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 2000; 95: 749-764, doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.95574911.x
62. Spada M.M., Zandvoort M., Wells A. Metacognitions in problem drinkers. *Cognit Ther Res.* 2007; 31: 709-716.
63. Stasiewicz P.R., Bradizza C.M., Gudlieski G.D., Coffey S.F., Schlauch R.C., Bailey S.T., Gulliver S.B. The relationship of alexithymia to emotion dysregulation within an alcohol dependent sample. *Addictive Behaviors* 2012; 37: 469-476, doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.011
64. Thorberg, F.A., Young, R.M., Sullivan K.A., Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors* 2009; 34(3): 237-245, doi: 10.1016/j.addbeh.2008
65. Vaughan M.D., Hook J.N., Wagley J.N., Davis D., Hill C., Johnson B.A., Penberthy J.K. Changes in Affect and Drinking Outcomes in a Pharmacobehavioral Trial for Alcohol Dependence. *Addict Disord Their Treat.* 2012; 11(1): 14-25, doi: 10.1097/ADT.0b013e31821e1072
66. Venegas A., Donato S., Meredith L.R., Ray L.A. Understanding low treatment seeking rates for alcohol use disorder: A narrative review of the literature and opportunities for improvement. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 664-679, doi: 10.1080/00952990.2021.1969658
67. Veneger J.A., Vuchinich R.E., Rippens P.D. Environmental contexts surrounding resolution of drinking problems among problem drinkers with different help-seeking experiences. *J Stud Alcohol.* 2002; 63(3): 334-341, doi: 10.15288/jsa.2002.63.334
68. Wang Y.M., Xu Y.Y., Zhai Y., Wu Q.Q., Huang W., Liang Y., Sun Y.H., Xu L.Y. Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Protracted Alcohol Withdrawal Symptoms in Male Alcohol-Dependent Patients. *Front Psychiatry* 2021; 12: 678594, doi: 10.3389/fpsy.2021.678594
69. Whisman M.A., Uebelacker L.A., Bruce M.L. Longitudinal association between marital dissatisfaction and alcohol use disorders in a community sample. *J Fam Psychol.* 2006; 20(1): 164-167, doi: 10.1037/0893-3200.20.1.164

The Role of Sociodemographic, Clinical, Psychological, and Emotional Characteristics in the Shaping of the Motivation for Change and Readiness for Treatment in Patients with Alcohol Dependence

Gromyko D. I.¹

PhD, Leading Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders

Nechaeva A. I.¹

Junior Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders

Alekseeva Y. V.¹

Junior Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders

Tikhomirov D. I.¹

Junior Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders

Kiselev A. S.¹

Biomedical Statistician

Krupitsky E. M.^{1,2}

Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Research, Head of the Institute of Addiction¹; Director, A.V. Waldman Institute of Pharmacology²

Ilyuk R. D.¹

Doctor of Medicine, Head Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders

1 – V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation

2 – Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Gromyko D.I.; **e-mail:** dmngrom@list.ru

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to disclose.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction. Motivation for treatment is a complex and multidimensional phenomenon significantly impacting the effectiveness of medical assistance for patients with addictive disorders. An integrative assessment of biopsychosocial functioning and systematic analysis of the factors determining readiness for treatment are important directions of research aimed at understanding the formation of motivational processes in patients with alcohol dependence. **Aim** of the study is to determine sociodemographic, clinical, psychological and emotional characteristics of patients with alcohol dependence and with varying levels of motivation for treatment, as well as to identify predictors of readiness for change and treatment. **Methods and Materials.** A total of 138 patients with alcohol use disorder (F10.20; F10.21) were recruited for this cross-sectional study. Research instruments included: patients' clinical charts, "The Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale" (SOCRATES), Differential Emotions Scale (DES), The State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI), Attitude toward the disorder (TOBOL), Toronto Alexithymia Scale (TAS), Tests of anticipatory validity (TASPK), and Purpose-in-Life test (PIL). **Results.** The median age of the subjects was 27.0 years [20.0; 35.0]. Patients with low motivation for treatment (LMT), compared to subjects with medium (MMT) and high (HMT) motivation scores, were younger, displayed greater negative attitudes toward relatives, had shorter durations of substance use disorder and withdrawal symptoms, and reported fewer treatments and spontaneous remissions ($p \leq 0.05$). HMT patients had skilled jobs, longer duration of remission after treatment, and a higher ratio of remission duration to disease duration compared to LMT and MMT patients ($p \leq 0.05$). In contrast to the MMT group, the LMT participants demonstrated significantly higher levels of the emotion of contempt, alexithymia and a neurasthenic attitude toward the disorder ($p \leq 0.05$). Subjects with HMT, as opposed to LMT and MMT, had significantly lower levels of "depression", "trait anger", "trait anxiety"; while the levels of the emotion "surprise", "trait-situational anticipatory validity", "general anticipatory validity", "life performance", "I-locus of control" were significantly higher ($p \leq 0.05$). The following predictors for the readiness for change and treatment were identified: ratio of remission duration to disease duration ($B1 = 57.05$), skilled occupation ($B2 = 2.10$), emotions "surprise" (DES)

(B3 = 1.81) and "contempt" (DES) (B4 = -1, 11), "trait anger" (STAXI) (B5 = -1, 72), neurasthenic attitude toward the disorder (TOBOL) (B6 = -0.31), "general anticipatory validity" (TASPK) (B7 = 1.93), (B1, B2, ..., Bn - numbers and coefficients of predictors; multiple regression equation constant B0 = 92.35; adjusted $R^2 = 0.753$). **Conclusion.** A benign course of alcohol use disorder progression, employment in a skilled job, prognostic abilities in assessing the development of life situations, and personal responsibility for one's life, as well as higher level of the emotion of surprise and low levels of anxiety, depression, anger, contempt, alexithymia, and neurasthenia, increase motivation for change and treatment in individuals with alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, motivation for treatment, emotions, clinical and social factors

References

1. Batarshv A.V. Bazovye psichologicheskie svoystva i samoopredelenie lichnosti. [Basic psychological properties and self-determination of personality.] Prakticheskoe rukovodstvo po psichologicheskoy diagnostike [A Practical Guide to Psychological Diagnosis.] Sankt-Petersburg: Rech', 2005. (In Russ.)
2. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova Je.B., Vuks A.Ja. Psichologicheskaja diagnostika otnoshenija k bolezni. [Psychological diagnosis of attitudes towards illness.] Sankt-Petersburg: S.-Pb. NIPNI im. V.M. Behtereva, 2005. (In Russ.)
3. WHO. Alcohol. Fact-sheet. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
4. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Erofeeva N.A., Alekseeva Ju.V., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Osobennosti social'no-demograficheskikh, klinicheskikh, psihojemotsional'nykh pokazatelej i lichnostnykh harakteristik zavisimyh ot stimuljatorov s razlichnym urovnem motivacii k lecheniju. [The study of sociodemographic, clinical and psychoemotional characteristics in motivation for treatment in patien with stimulant use disorder.] *Narkologija [Narcology]* 2022; 21(10): 16-30, doi: 10.25557/1682-8313.2022.10.16-30 (In Russ.)
5. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Erofeeva N.A., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Issledovanie roli social'no-demograficheskikh, klinicheskikh i psihojemotsional'nykh harakteristik v formirovanii motivacii k izmeneniju i lecheniju u bol'nyh s sindromom zavisimosti ot opioidov. [The study of sociodemographic, clinical characteristics and psychoemotional characteristic in motivation for treatment in patien with opioid disorder.] *Narkologija [Narcology]* 2021; 20(11): 12-23, doi: 10.25557/1682-8313.2021.11.12-23 (In Russ.)
6. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Pichikov A.A., Alekseeva Ju.V., Tikhomirov D.I., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Znachenie social'no-demograficheskikh, klinicheskikh, psihojemotsional'nykh pokazatelej v motivacii k lecheniju u bol'nyh s polisubstantnoj zavisimost'ju. [Significance of socio-demographic, clinical, psycho-emotional indicators in motivation to treatment in patients with polysubstance dependence.] *Narkologija [Narcology]* 2023; 22(9): 32-45. (In Russ.)
7. Eres'ko D.B., Isurina G.L., Kajdanovskaja E.V., Karvasarskij B.D., Karpova Je.B., Korepanova T.G., Krylova G.S., Tarhan A.U., Chehlatyj E.I., Shifrin V.B. Aleksitimija i metody ee opredelenija pri pogranichnykh i psichosomaticeskikh rasstrojstvah: metodicheskoe posobie. [Alexithymia and methods of its determination in borderline and psychosomatic disorders: methodological manual.] Sankt-Petersburg: S.-Pb. NIPNI im. V.M. Behtereva, 2005. (In Russ.)
8. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Berno-Bellekur I.V. Issledovanie vlijanija kliniko-psichologicheskikh faktorov na motivaciju k otkazu ot potreblenija psichoaktivnykh veshhestv. [Investigation of the influence of clinical and psychological factors on motivation to quit substance use.] *Psihicheskoe zdorov'e [Mental health]* 2010; 7(50): 36-42. (In Russ.)
9. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Berno-Bellekur I.V. Harakteristika jemotsional'nykh rasstrojstv u zavisimyh ot psichoaktivnykh veshhestv. [Characteristics of emotional disorders in substance dependent individuals.] *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta [Bulletin of St. Petersburg University]* 2011; 11(2): 155-164. (In Russ.)

10. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Il'jushkina E.V., Berno-Belekur I.V., Kisilev A.S., Neznankov N.G., Krupitsky E.M. Pokazateli agressii i gneva pri zavisimostjakh ot razlichnyh psihoaktivnyh veshhestv. [Hostility and anger in patients dependent on different psychoactive drugs.] *Narkologija [Narcology]* 2012; 11(8): 58-66. (In Russ.)
11. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Berno-Bellekur I.V. Harakteristika jemocional'nyh rasstrojstv u zavisimyh ot psihoaktivnyh veshhestv. [Characteristics of PAS Addicts emotional disturbances.] *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina [Bulletin of St. Petersburg University. Medicine]* 2011; (2): 155-163 (In Russ.)
12. Ilyuk R.D., Rybakova Ju.V., Pushina V.V., Gromyko D.I., Lukin V.A., Vuks A.Ja., Krupitsky E.M. Issledovanie anozognozii pri opioidnoj zavisimosti. Rezul'taty primenenija oprosnika dlja kompleksnoj ocenki anozognozii u bol'nyh s sindromom zavisimosti ot opioidov. [Research of anosognosis in opioid dependence. Results of application the questionnaire for comprehensive assessment of anosognosis in patients with opioid dependence syndrome.] *Narkologija [Narcology]* 2020; 19(11): 23-35. (In Russ.)
13. Ilyuk R.D., Rybakova K.V., Krupitsky E.M. Sravnitel'noe issledovanie zavisimosti ot piva i krepkih alkohol'nyh napitkov. [A comparative study of addiction to beer and spirits.] Sankt-Petersburg: Kontrast, 2012. (In Russ.)
14. Klimanova S.G., Trusova A.V., Kiselev A.S., Berncev V.A., Gromyko D.I., Ilyuk R.D., Krupitsky E.M. Adaptacija russkojazychnoj versii oprosnika dlja ocenki gotovnosti k izmenenijam (SOCRATES). [Adaptation of the Russian version of the questionnaire for assessing readiness for change (SOCRATES).] *Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija [Counselling psychology and psychotherapy]* 2018; (3): 80-104. (In Russ.)
15. Leonova A.B., Kapica M.S. Metody sub'ektivnoj ocenki funkcional'nyh sostojanij cheloveka. [Methods of subjective assessment of human functional states.] *Praktikum po inzhenernoj psihologii i jergonomike. Pod red. Ju.K. Strelkova. [Practicum on engineering psychology and ergonomics. Edited by Y.K. Strelkov]* Moscow: Akademija, 2003; 136-167. (In Russ.)
16. Leont'ev D.A. Test smyslozhiznennyh orientacij (PIL). [Meaning and Life Orientations Test.] 2-nd ed. Moscow: Smysl, 2000. (In Russ.)
17. Mendelevich V.D. Test anticipacionnoj sostojatel'nosti (prognosticheskoj kompetencii) – jeksperimental'no-psihologicheskaja metodika dlja ocenki gotovnosti k nevroticheskim rasstrojstvam. [Anticipatory soundness test (predictive competence) – an experimental psychological technique for assessing readiness for neurotic disorders.] *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija [Social and clinical psychiatry]* 2003; 13(1): 35-40. (In Russ.)
18. Rybakova Ju.V., Ilyuk R.D., Krupitsky E.M., Bocharov V.V., Vuks A.Ja. Metodika ocenki anozognozii u bol'nyh alkoholizmom: Metodicheskie rekomendacii. [Methodology for assessing anosognosis in patients with alcoholism: Methodological recommendations.] Sankt-Petersburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psihonevrologicheskij institut im. V.M. Behtereva, 2011. (In Russ.)
19. Rybakova K.V., Rybakova T.G., Neznankov N.G., Eryshev O.F. Vlijanie komorbidnyh hronicheskikh depressivnyh rasstrojstv na formirovanie i techenie alkohol'noj zavisimosti. [Effect of comorbid depression on the development and course of alcohol dependence.] *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]* 2013; (6): 27-32. (In Russ.)
20. Solov'eva S.L., Merkur'eva A.A., Kovaleva M.V. Rezul'taty issledovanija psihometricheskikh svojstv russkojazychnoj versii metodiki Spilbergera. [The researching results of the psychometric properties of the Russian version Spilberg's methodic (STAXI).] *Sibirskij psihologicheskij zhurnal [Siberian Psychological Journal]* 2000; (3): 90-93. (In Russ.)
21. Abulseoud O.A., Karpyak V.M., Schneekloth T., Hall-Flavin D.K., Loukianova L.L., Geske J.R., Biernacka J.M., Mrazek D.A., Fryeet M.A. A retrospective study of gender differences in depressive symptoms and risk of relapse in patients with alcohol dependence. *Am J Addict.* 2010; 22(5): 437-442.
22. Adamson S.J., Sellman J.D., Frampton C.M. Patient predictors of alcohol treatment outcome: a systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2009; 36(1): 75-86.

23. Brandizza C.M., Stasiewicz P.R., Paas N.D. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: a review. *Clin Psychol Rev.* 2006; 26(2): 162-178.
24. Caselli G., Bortolai C., Leoni M., Rovetto F., Spada M.M. Rumination in problem drinkers. *Addict Res Theory* 2008; 16(6): 564-571.
25. Chandrasekaran R., Sivaprakash B., Chitralka V. Five years of alcohol de-addiction services in a tertiary care general hospital. *Indian J Psychiatry* 2001; 43(1): 58-60.
26. Cohen E., Feinn R., Arias A., Kranzler H.R. Alcohol treatment utilization: findings from the national epidemiologic survey on Alcohol and related conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 86(2-3): 214-221, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.06.008
27. Cruise K.E., Becerra, R. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addictive Behaviors* 2018; 77: 232-246, doi: 10.1016/j.addbeh.2017
28. Dawson D.A., Goldstein R.B., Grant B.F. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31(12): 2036-2045, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00536.x
29. Dawson D.A., Grant B.F., Stinson F.S., Chou P.S., Huang B., Ruan W.J. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction* 2005; 100(3): 281-292, doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00964.x
30. DiClemente C.C., Doyle S.R., Donovan D. Predicting treatment seekers readiness to change their drinking behavior in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 879-892.
31. Durazzo T.C., Meyerhoff D.J. Psychiatric, demographic, and brain morphological predictors of relapse after treatment for an alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41: 107-16, doi: 10.1111/acer.13267
32. Edlund M.J., Booth B.M., Feldman Z.L. Perceived need for treatment for alcohol use disorders: results from two national surveys. *Psychiatr Serv.* 2009; 60(12): 1618-1628, doi: 10.1176/ps.2009.60.12.1618
33. Evren C., Durkaya M., Evren B., Dalbudak E., Cetin R. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev.* 2012, 31: 81-90, doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x
34. Gc M., Sankaran A., Subramanian K., Subramanian E. Determinants of Treatment Outcome, Follow-Up, and Abstinence Rates Among Patients with Alcohol Use Disorder: A Prospective Study. *Cureus* 2022; 14(11): e31356, doi: 10.7759/cureus.31356
35. Goodyear K., Vasaturo-Kolodner T.R., Kenna G.A., Swift R.M., Leggio L., Haass-Koffler C.L. Alcohol-related changes in behaviors and characteristics from the baseline to the randomization session for treatment and non-treatment seeking participants with alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 760-768, doi: 10.1080/00952990.2021.1961799
36. Haass-Koffler C.L., Piacentino D., Li X., Long V.M., Lee M.R., Swift R.M., et al. Differences in Sociodemographic and Alcohol-Related Clinical Characteristics Between Treatment Seekers and Nontreatment Seekers and Their Role in Predicting Outcomes in the COMBINE Study for Alcohol Use Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2020; 44(10): 2097-2108.
37. Hamilton M. A Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; (23): 56-62, doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
38. Harris A.H. A qualitative study on the introduction of mindfulness based relapse prevention (MBRP) into a therapeutic community for substance abusers. *Int J Ther Commun.* 2015; 36(2): 111-123.

39. Hedden S.L., Martins S.S., Malcolm R.J., Floyd L., Cavanaugh C.E., Latimer W.W. Patterns of illegal drug use among an adult alcohol dependent population: results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 106(2-3): 119-125, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.08.002
40. Herman A.M., Duka T. Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play? *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 106: 202-216, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.011
41. Hurlocker M.C., Carlon H., Pearson M.R., Hijaz D. Trajectories of change in subclinical anxiety and alcohol use during alcohol treatment: A parallel process growth model. *Drug Alcohol Depend.* 2023; 246: 109838, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2023.109838
42. Kaiser A.J., Davis H.A., Milich R., Smith G.T., Charnigo R. Bidirectional relations of impulsive personality and alcohol use across three waves of data collection. *Subst Use Misuse* 2018; 53: 2386-2393, doi: 10.1080/10826084.2018.1480036
43. Le Berre A.P. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 2019; 33(6): 808-821, doi: 10.1037/neu0000572
44. Lee M.R., Sher K.J. «Maturing Out» of binge and problem drinking. *Alcohol Res.* 2018; 39: 31-42.
45. Liappas J., Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Christodoulou G. Impact of alcohol detoxification on anxiety and depressive symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 68(2): 215-220, doi: 10.1016/s0376-8716(02)00195-3
46. Madhura G.C., Sankaran A., Subramanian K., Subramanian K., Subramanian E. Determinants of Treatment Outcome, Follow-Up, and Abstinence Rates Among Patients with Alcohol Use Disorder: A Prospective Study November 2022; *Cureus* 2022; 14(11): e31356, doi: 10.7759/cureus.31356.
47. Malathesh B.C., Kumar C.N., Kandasamy A., Moirangthem S., Math S.B., Murthy P. Legal, social, and occupational problems in persons with alcohol use disorder: an exploratory study. *Indian J Psychol Med.* 2021; 43: 234-240, doi: 10.1177/0253717620956466
48. Mekonen T., Chan G.C., Connor J., Hall W., Hides L., Leung J. Treatment rates for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021; 116(10): 2617-2634, doi: 10.1111/add.15357
49. Müller A., Znoj H., Moggi F. How Are Self-Efficacy and Motivation Related to Drinking Five Years after Residential Treatment? A Longitudinal Multicenter Study *Eur Addict Res.* 2019; 25(5): 213-223.
50. Oleski J., Mota N., Cox B.J., et al. Perceived need for care, help seeking, and perceived barriers to care for alcohol use disorders in a national sample. *Psychiatr Serv.* 2010; 61(12): 1223-1231, doi: 10.1176/ps.2010.61.12.1223
51. Penberthy J.K., Ait-Daoud N., Breton M., Kovatchev B., DiClemente C.C., A Johnson B. Evaluating readiness and treatment seeking effects in a pharmacotherapy trial for alcohol dependence *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31(9): 1538-1544, doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00448.x.
52. Penberthy J.K., Hook J.N., Vaughan M.D., Davis D.E., Wagley J.N., Diclemente C.C., Johnson B.A. Impact of motivational changes on drinking outcomes in pharmacobehavioral treatment for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(9): 1694-1704, doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01516.x
53. Pombo S., Figueira M.L., Walter H., Lesch O. Motivational factors and negative affectivity as predictors of alcohol craving. *Psychiatry Res.* 2016; 243: 53-60.
54. Torban M.N., Heimer R., Ilyuk R.D., Krupitsky E.M. Practices and Attitudes of Addiction Treatment Providers in the Russian Federation *Journal of Addiction Research & Therapy* 2011; 2(1): 104.

55. Ray L.A., Bujarski S., Yardley M.M., Roche D.J.O., Hartwell E.E. Differences between treatment-seeking and non-treatment-seeking participants in medication studies for alcoholism: do they matter? *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017; 43(6): 703-710, doi: 10.1080/00952990.2017.1312423
56. Rehm J., Allamani A., Elekes Z., Jakubczyk A., Manthey J., Probst C., Struzzo P., Della Vedova R., Gual A., Wojnar M. Alcohol dependence and treatment utilization in Europe – a representative cross-sectional study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2015; 16: 90, doi: 10.1186/s12875-015-0308-8
57. Rohn M.C.H., Lee M.R., Kleuter S.B., Schwandt M.L., Falk D.E., Leggio L. Differences between Treatment-Seeking and Nontreatment-Seeking Alcohol Dependent Research Participants: An Exploratory Analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41(2): 414-420, doi: 10.1111/acer.13304
58. Rumpf H.J., Hapke U., Meyer C., John U. Motivation to change drinking behaviour: comparison of alcohol-dependent individuals in a general hospital and a general population sample. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21: 348-353.
59. Schmidt P., Küfner H., Löhnert B., Kolb W., Zemlin U., Soyka M. Efficiency of outpatient and inpatient alcohol treatment – predictors of outcome. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2009; 77:451-456, doi: 10.1055/s-0028-1109501
60. Schuler M.S., Puttaiah S., Mojtabai R., Crum R.M. Perceived Barriers to Treatment for Alcohol Problems: A Latent Class Analysis *Psychiatr Serv.* 2015; 66(11): 1221-1228, doi: 10.1176/appi.ps.201400160
61. Sobell L.C., Ellingstad T.P., Sobell M.B. Natural recovery from alcohol and drug problems: methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 2000; 95: 749-764, doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.95574911.x
62. Spada M.M., Zandvoort M. Wells A. Metacognitions in problem drinkers. *Cognit Ther Res.* 2007; 31: 709-716.
63. Stasiewicz P.R., Bradizza C.M., Gudlieski G.D., Coffey S.F., Schlauch R.C., Bailey S.T., Gulliver S.B. The relationship of alexithymia to emotion dysregulation within an alcohol dependent sample *Addictive Behaviors* 2012; 37: 469-476, doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.011
64. Thorberg F.A., Young, R.M., Sullivan K.A., Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors* 2009; 34(3): 237-245, doi: 10.1016/j.addbeh.2008
65. Vaughan M.D., Hook J.N., Wagley J.N., Davis D., Hill C., Johnson B.A., Penberthy J.K. Changes in Affect and Drinking Outcomes in a Pharmacobehavioral Trial for Alcohol Dependence *Addict Disord Their Treat.* 2012; 11(1): 14-25, doi: 10.1097/ADT.0b013e31821e1072
66. Venegas A., Donato S., Meredith L.R., Ray L.A. Understanding low treatment seeking rates for alcohol use disorder: A narrative review of the literature and opportunities for improvement. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 664-679, doi: 10.1080/00952990.2021.1969658
67. Veneger J.A., Vuchinich R.E., Rippens P.D. Environmental contexts surrounding resolution of drinking problems among problem drinkers with different help-seeking experiences. *J Stud Alcohol.* 2002; 63(3): 334-341, doi: 10.15288/jsa.2002.63.334
68. Wang Y.M., Xu Y.Y., Zhai Y., Wu Q.Q., Huang W., Liang Y., Sun Y.H., Xu L.Y. Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Protracted Alcohol Withdrawal Symptoms in Male Alcohol-Dependent Patients. *Front Psychiatry* 2021; 12: 678594, doi: 10.3389/fpsy.2021.678594
69. Whisman M.A., Uebelacker L.A., Bruce M.L. Longitudinal association between marital dissatisfaction and alcohol use disorders in a community sample. *J Fam Psychol.* 2006; 20(1): 164-167, doi: 10.1037/0893-3200.20.1.164

Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Лазуткина А. Ю.

к.м.н., ведущий инспектор-врач, отдел организации медицинской помощи¹; м.н.с.²
ORCID: 0000-0003-3024-8632

1 – Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

2 – Научно-исследовательский институт физической культуры и спорта. ФГБОУ ВО «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Лазуткина Анна Юрьевна; e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Актуальность. Существует проблема скрытого потребления алкоголя в группах отдельных профессий (работников локомотивных бригад) несмотря на то, что допуск к поездной работе осуществляет врачебно-экспертная комиссия и работники проходят обязательную алкометрию. Чрезмерное потребление алкоголя в дозе выше безопасной влияет на смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость работников и безопасность движения поездов. Экспозиция латентного чрезмерного потребления алкоголя, способная вызвать сердечно-сосудистые заболевания остается неизвестной. **Цель.** Выяснить влияние латентного чрезмерного потребления алкоголя на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность работников локомотивных бригад. Определить экспозицию этого фактора в группе наблюдения. **Материалы и методы.** На материале исследования 2008-2013 г. натуральной группы изначально здоровых 7959 мужчин, работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18-66 лет многомерным статистическим анализом были установлены предикторы острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти. Сердечно-сосудистые заболевания имели общий предиктор чрезмерное потребление алкоголя. Его качества как скрининг-теста были оценены методом контроля качества проверяемого диагностического теста с бинарными исходами. Посредством определения чувствительности выяснили экспозицию этого фактора в группе наблюдения. **Результаты.** Латентное чрезмерное потребление алкоголя в экспозиции 0,03; 0,10; 0,13 и более 0,24 части распространенности фактора от общего объема $n=7959$ выборки способствовало возникновению ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти. Кардиоцеребральная заболеваемость латентно чрезмерно потребляющих алкоголь работников и смертность от всех причин были 1,6% и 1,2%. Острые сердечно-сосудистые заболевания – 0,7%. **Заключение.** Необходимо проводить мониторинг скрытого чрезмерного потребления алкоголя у работников локомотивных бригад. Полученные данные можно использовать при планировании объема профилактических мер и медицинской помощи в популяции работников локомотивных бригад или в других социально значимых группах населения, а также в научных исследованиях с целью выяснения влияния латентного чрезмерного потребления алкоголя на возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: алкоголь, работники локомотивных бригад, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, скрининг-тестирование

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44

Для цитирования: Лазуткина А. Ю. Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. *Медицина* 2024; 12(3): 25-44

Актуальность

Разовое одномоментное употребление большой дозы алкоголя в любом виде напитка является достоверным фактором риска мозгового инсульта (МИ), внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Однако Ветлугиной Т.П. и соавт. установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью на 3-5 день после алкогольной детоксикации определяется высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов. Из них наиболее выделялись фракции ИФН γ и ИЛ-17. Остальные цитокины превышали концентрацию контроля в 2-6 раз. Через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии цитокиновый профиль у пациентов не изменялся, и их концентрация была по-прежнему высокой [2], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление и их частое воспроизведение или персистенцию у пациентов систематически потребляющих алкоголь в чрезмерных дозах. По данным Чернова И.А. и соавт. при острой и хронической алкогольной интоксикации поступление этанола в организм инициирует образование активных форм кислорода, снижает продукцию эндотелийзависимых расслабляющих факторов, повышает концентрации эндотелийзависимых спазмирующих факторов и формирует эндотелиальную дисфункцию [3]. При систематическом злоупотреблении алкоголем дисфункция эндотелия принимает постоянный характер и сопровождается патологическими нарушениями, происходящими из этих расстройств, так как она является одним из основных звеньев патогенеза и клинического течения всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциирована с риском последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4]. В исследовании Пронина С.В. и соавт. показана проблема латентного потребления алкоголя в дозе, превышающей безопасную, в группе работников локомотивных бригад и связь этого фактора с нарушениями функций их сердечно-сосудистой системы [5]. Остается неясным влияние указанного фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность этой категории работников, так как данные показатели их здоровья связаны с безопасностью перевозочного процесса на железнодорожном транспорте. На сегодня неизвестно, под влиянием какой экспозиции (дозы) чрезмерного потребления алкоголя (ЧПА) формируются конкретные ССЗ, неизвестен и метод ее определения на уровне популяции.

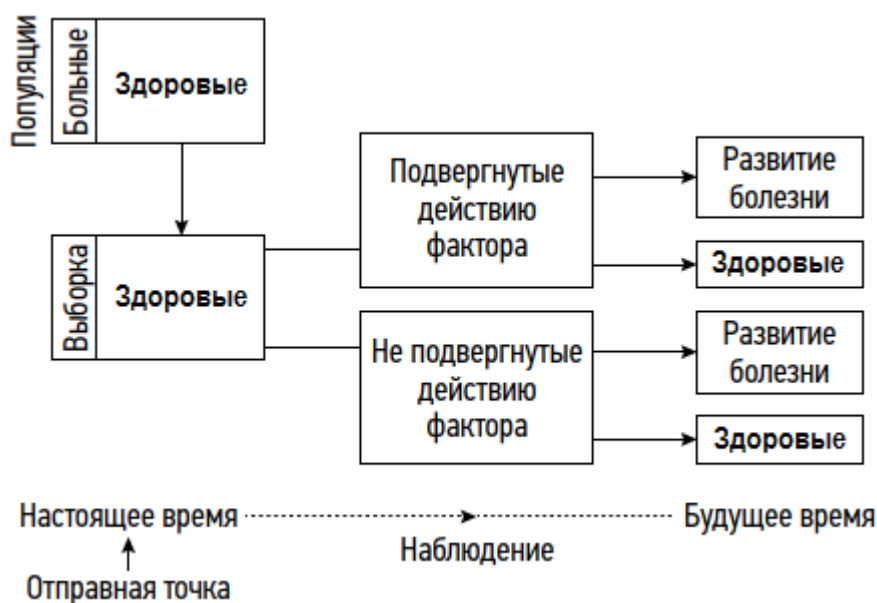
Цель

На примере коллектива работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги выяснить влияние латентного чрезмерного потребления алкоголя на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность. Определить экспозицию этого фактора риска (ФР) в группе наблюдения.

Материалы и методы

Проспективное наблюдение изначально здоровых 7959 работников локомотивных бригад 18-66 лет на Забайкальской железной дороге проводилось в 2008-2013 г. силами 14 негосударственных учреждений здравоохранения. Работники, согласно критериям отбора – требованиям приказа [6] были исходно без сердечно-сосудистых заболеваний, кроме гипертонической болезни 1 степени 1-2 стадии. Во время врачебно-экспертных комиссий, по критериям рекомендаций 2008 г. и 2011 г. РМОАГ и ВНОК [7,8], им выявляли факторы риска ССЗ: факт курения, повышенную массу тела, артериальное давление $\geq 140/90$, нарушения липидного, углеводного обменов, чрезмерное потребление алкоголя, психосоциальный стресс, определяли возраст, поражения органов-мишеней: сердца, почек, глаз, магистральных артерий по 22 позициям и отслеживали все конечные исходы у респондентов. Из исследования респонденты выбывали в случае увольнения, смерти, несоответствия уровня здоровья критериям приказа [6]. В 2008 г. наблюдали 7959; 2009 г. – 7851; 2010 г. – 7141; 2011 г. – 6817; 2012г. – 6016; 2013г. – 5722 работников локомотивных бригад. Возраст респондентов в начале и в конце наблюдения был $35,7 \pm 10,6$ и $38,6 \pm 10,3$ лет [9]. Подробное описание исследования работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге представлено в публикациях [9-12]. Наше исследование включало отслеживание множества клиничко-социальных параметров в естественной однородной изначально здоровой популяции мужчин трудоспособного возраста, что сделало возможным до сих пор извлекать из него новые знания. Интерпретация собранных и обработанных числовых данных в контексте исследуемой проблемы с разным исследовательским подходом является наиболее сложным и самым значимым этапом формирования новых содержательных открытий, понятных выводов и ценных суждений [13].

Рис. 1. Дизайн когортного исследования 2008-2013 года работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги [14].



Предмет данной статьи – чрезмерное потребление алкоголя – определяли анкетированием и учитывали при превышении безопасной дозы тестируемым [8]. Этот фактор объединял все установленные ССЗ своим присутствием в каждом наборе предикторов ССЗ и предшествовал их появлению. Предикторы ССЗ, в их числе чрезмерное потребление алкоголя, были определены многомерным статистическим анализом посредством сравнения распространенности всех выявленных факторов риска, поражений органов-мишеней в группе наблюдения между работниками, имевшими и не имевшими указанные выше ССЗ. Применяли таблицу 2×2, многофакторную пошаговую регрессию, модели Каплана-Майера, пропорционального риска Кокса, оценивали относительный риск и предсказательную способность всех предикторов ССЗ методом проверяемого диагностического теста с бинарными исходами в качестве скрининг-тестов [15]. Последний метод мы впервые использовали как инструмент для определения экспозиции фактора риска на уровне популяции.

В соответствии с указанной методикой оценивают прогностическую ценность скрининг-теста *параметрами точности и прогностичности*, сравнивая его результат с эталонным диагностическим тестом, безошибочно определяющим наличие или отсутствие заболевания у пациента. Диагностическим тестом (Т) именуют оцениваемый на предсказательную способность метод диагностики важного заболевания или, как в нашем случае, фактор латентного ЧПА с его влиянием на пациента, который у обследуемого может быть в двух значениях: $T^{ЧПА+}$ – фактор «есть» или $T^{ЧПА-}$ – фактор «отсутствует», называемые «позитивом» и «негативом» соответственно. Заболевание у пациента может реализоваться в два противоположных исхода «есть» или «нет» – $(ССЗ^+)$ и $(ССЗ^-)$. Для оценки скрининг-теста проводят сравнение испытавшей и не испытавшей влияние ФР группы на частоту выявления в них заболевания. Сравнение проводится в таблице перекрестной классификации 2×2, куда в абсолютных цифрах вносят частоты взаимоисключающих значений изучаемого бинарного исхода обеих групп. В строках отмечают испытанных (экспонированных) и не испытанных (неэкспонированных) скрининг-тестом участников. В столбцах показывают возможные у них исходы. Каждый обследуемый включается только в одну из групп, потому как он может иметь только один из возможных исходов. «Позитивы» и «негативы» скрининг-теста могут сочетаться 4-мя комбинациями с исходом болезни: $T^{ЧПА+}ССЗ^+$ – истинный «позитив», $T^{ЧПА+}ССЗ^-$ – ложный «позитив», $T^{ЧПА-}ССЗ^+$ – ложный «негатив», $T^{ЧПА-}ССЗ^-$ – истинный «негатив». Их количество в таблице сопряженности 2×2 обозначено: a, b, c, d. Методика оценки проверяемого диагностического теста (скрининг-теста) показана в табл. 1 [15].

Параметры *точности и прогностичности* диагностического теста, оценивающие его способность определять и прогнозировать интересующий исход, образуют по четыре параметра. Две пары инверсий *точности*: *чувствительность (Se)* и *контр-чувствительность (coSe)*, *специфичность (Sp)* и *контр-специфичность (coSp)*. Две пары

инверсий прогностичности: прогностичность «позитивов» (PPV) и контр-прогностичность «позитивов» ($coPPV$), прогностичность «негативов» (NPV) и контр-прогностичность «негативов» ($coNPV$). Показатели измеряются долями (f) как отношение части к целому объему совокупности или их можно представить процентами [17,18]. Информативные способности показателей указаны в примечании к табл. 2 [15].

Таблица 1. Таблица 2x2 проверяемого диагностического скрининг-теста

Группы	Эталонный диагностический тест		Всего в группе
	Результат		
	ССЗ [+]	ССЗ [-]	
Экспонированные ЧПА [+]	Истинный «позитив» a T ^{ЧПА+} ССЗ ⁺	Ложный «позитив» b T ^{ЧПА+} ССЗ ⁻	T ^{ЧПА+} P(T ^{ЧПА+}) a+b
	Распространенность «позитивов» в исходе		
	P(T ^{ЧПА+} ССЗ ⁺)	P(T ^{ЧПА+} ССЗ ⁻)	
Неэкспонированные ЧПА [-]	Ложный «негатив» c T ^{ЧПА-} ССЗ ⁺	Истинный «негатив» d T ^{ЧПА-} ССЗ ⁻	T ^{ЧПА-} P(T ^{ЧПА-}) c+d
	Распространенность «негативов» в исходе		
	P(T ^{ЧПА-} ССЗ ⁺)	P(T ^{ЧПА-} ССЗ ⁻)	
Всего в исходе	Распространенность исхода (болезни) в группе наблюдения		1 n
	ССЗ ⁺ Prev = P(ССЗ ⁺) a+c	ССЗ ⁻ (1– Prev = P(ССЗ ⁻) b+d	

Примечание. a, b, c, d – численности исходов; ССЗ – определяемое сердечно-сосудистое заболевание, $T^{ЧПА}$ – тест (в нашем случае латентное ЧПА – фактор риска определяемого ССЗ); [+] – положительный результат эталонного диагностического теста или сравниваемого с ним скрининг-теста; [-] – отрицательный результат эталонного диагностического теста или сравниваемого с ним скрининг-теста; $CCЗ^+$ – наличие определяемого ССЗ у тестируемого согласно эталонному диагностическому тесту, $CCЗ^-$ – отсутствие определяемого ССЗ у тестируемого согласно эталонному диагностическому тесту; $T^{ЧПА+}$ – «позитив», положительный скрининг-тест латентного ЧПА; $T^{ЧПА-}$ – «негатив», отрицательный скрининг-тест латентного ЧПА; $Prev$; (P) – распространённость определяемого ССЗ. $Prev$; (P) определяется программой DiagStat [16] автоматически при введении данных исследования, как доля лиц с определяемым ССЗ среди всех прошедших обследование в группе: $f(CCЗ^+) = (a+c)/n$

Параметры *точности* и *прогностичности* взаимосвязаны. Это их качество исследуется *отношениями правдоподобий*: *отношением правдоподобий для «позитивов» ($LR[+]$)* изучаемого ССЗ и *отношением правдоподобий для «негативов» ($LR[-]$)* изучаемого ССЗ и их инвертированными результатами. Отношения правдоподобий и их антиподы оцениваются вероятностью шансов «за» или «против».

Параметры чувствительности (Se), специфичности (Sp) и отношений правдоподобий для «позитивов» ($LR[+]$) и «негативов» ($LR[-]$) на их значимость оцениваются включением или не включением в их 99% доверительный интервал неинформативных значений, указанных в методике [15]. Если неинформативное значение, установленное методикой, входит в доверительный интервал показателей скрининг-теста, то результат скрининг-теста считают неинформативным. Прогностичность «позитивов» (PPV), прогностичность

«негативов» (*NPV*) также оценивают на значимость сравнением их 99% доверительного интервала и 99% доверительного интервала $Prev;(P)$ – распространенности ССЗ, который программа метода [16] рассчитывает автоматически. Если они перекрываются, то значение определяемого показателя скрининг-теста считают незначимым (неинформативным) [15]. При вынесении управленческого решения следует ориентироваться на значимые результаты как «позитивов» *прогностичности (PPV)*, так и «негативов» *прогностичности (NPV)* и их гарантии вероятности возникновения или отсутствия ССЗ в группе наблюдения в диапазоне вероятности, измеренной в процентах.

Результаты

За 2008-2013 г. диагностировали: 15 случаев ВСС, частота на 1000: 2009 г. – 0,50; 2010 г. – 0,28; 2011 г. – 0,29; 2012 г. – 0,16, 2013 г. – 1,04.

22 случая острого коронарного синдрома (ОКС) без фатального исхода. Частота ОКС у работников локомотивных бригад на 1000: 2008 г. – 0,12; 2009 г. – 0,89; 2010 г. – 0,98; 2011 г. – 0,73; 2012 г. – 0,33.

70 случаев ИБС. Частота ИБС у работников на 1000 была: 2008 г. – 0,12; 2009 г. – 2,29; 2010 г. – 2,80; 2011 г. – 1,32; 2012 г. – 1,32; 2013 г. – 2,44.

19 случаев МИ, 4 из них были фатальными. Их частота на 1000 была: 2009 г. – 0,12; 2010 г. – 0,28; 2011 г. – 0,14.

15 случаев нефатального МИ, что на 1000 составило: 2009 г. – 0,38; 2010 г. – 0,70; 2011 г. – 0,29; 2012 г. – 0,66; 2013 г. – 0,18 [10-12].

Так как фактор латентного ЧПА по данным многомерного анализа являлся предиктором всех вышеназванных ССЗ, результаты его исследования методом проверяемого диагностического теста с бинарными исходами сгруппировали в табл. 2 для сопоставления. Сравнения его оценок в разных сердечно-сосудистых исходах показали различия почти по всем параметрам. Наибольшие различия имели показатели *чувствительности (Se)* – распространенности ФР среди лиц с установленным ССЗ (табл. 1, 2), *прогностичности «позитивов» (PPV)* – диапазона вероятности возникновения ССЗ, а также повышения апостериорных шансов в пользу наличия ССЗ (*LR[+]*) против исключения его скрытого течения у респондентов после получения положительного результата скрининг-теста (табл. 2). Эти показатели также возрастали при влиянии фактора ЧПА на сердце в зависимости от тяжести ССЗ. Насколько предиктор ЧПА инвазивен и различается в сердечно-сосудистых исходах видно на рис. 3-7. Разница, вероятно, определяется его экспозицией, способностью к самореализации в исходах ВСС и ОКС, свойствами конфаундера в исходах МИ и ИБС, а также гетерогенностью эндотелия даже в пределах одного органа.

За время наблюдения в коллективе работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге зафиксировали 98 случаев смерти от всех причин. Средний возраст умерших определили в $36,2 \pm 9,96$ лет.

Рис 2. Структура смертельных исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги, установленных за 2008-2013 г. наблюдения [10]



Таблица 2. Результаты проверяемого диагностического теста предиктора сердечно-сосудистых заболеваний «латентного чрезмерного потребления алкоголя» у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге [19-21]

ССЗ	Se	Sp	Вероятность возникновения / отсутствия ССЗ				Отношение правдоподобий	
			PPV – ЧПА ⁺		NPV – ЧПА ⁻		LR[+]	LR[-]
			PPV	coPPV	NPV	coNPV		
ВСС	0,24	0,99	0,5-17,9%	82,1-99,5%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	27,1	1,3
ОКС	0,13	0,99	4,7-12,3%	87,7-95,3%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	14,2	1,1
ИБС	0,03	0,99	0,1-9,9%	90,1-99,9%	98,8-99,3%	0,7-1,2%	3,0	1,0
МИ	0,10	0,99	0,1-9,9%	90,1-99,9%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	10,5	1,1

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть, ОКС – острый коронарный синдром, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МИ – мозговой инсульт. Информативные значения показаны красным цветом. Оценки показателей Se, Sp (доза и анти-доза) представлены долями – как отношение части ко всему объёму совокупности [17,18]. Вероятности ССЗ и их инверсии показаны в %, которые ограничивают диапазон

вероятности возникновения или диапазон вероятности отсутствия события ССЗ у представителей выборки соответственно при наличии или отсутствии фактора ЧПА. Обозначения в тексте и табл. приведены в оригинальной терминологии методики и программы DiagStat [15,16].

Se – чувствительность – как часто наблюдается «позитивы» скрининг-теста ЧПА у лиц с ССЗ, в какой мере тест определяет наличие ССЗ;

Sp – специфичность – как часто наблюдаются «негативы» скрининг-теста ЧПА у лиц без ССЗ, в какой мере тест определяет отсутствие ССЗ;

PPV – прогностичность «позитивов» – способность скрининг-теста ЧПА правильно предсказывать ССЗ у лица с «позитивом»;

coPPV – контр-прогностичность – способность скрининг-теста ЧПА ошибочно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «позитивом»;

NPV – прогностичность «негативов» – способность скрининг-теста ЧПА правильно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «негативом»;

coNPV – контр-прогностичность «негативов» – способность скрининг-теста ЧПА ошибочно предсказывать ССЗ у лица с «негативом»;

LR[+] – отношение доли «позитивов» среди лиц с ССЗ к доле «позитивов» среди лиц без ССЗ показывают повышение апостериорных шансов в пользу наличия ССЗ, против его исключения у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него положительного результата скрининг-теста ЧПА;

LR[-] – отношение доли «негативов» среди лиц без ССЗ к доле «негативов» среди лиц с ССЗ показывают повышение апостериорных шансов в пользу исключения ССЗ, против его наличия у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата скрининг-теста ЧПА.

Графики, построенные в программе DiagStat, являются полезным инструментом визуализации полученных оценок влияния предиктора ЧПА на популяционную распространенность $Prev_{CC3}$ (рис.3-6). Чем отклонение графика от центральной линии существеннее, тем влияние предиктора более выражено. Графики и показатели представлены в диапазоне вероятности 99%. Более подробное описание применения данного метода оценки и все предикторы указанных ССЗ показаны в публикациях [10-12,19-21].

Рис. 3. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ВСС [20]

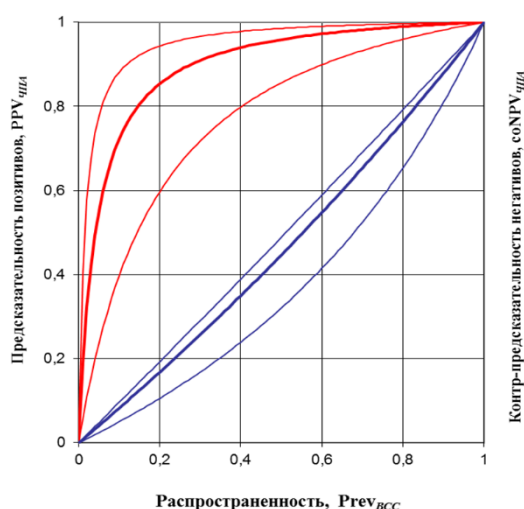


Рис. 4. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ОКС [19]

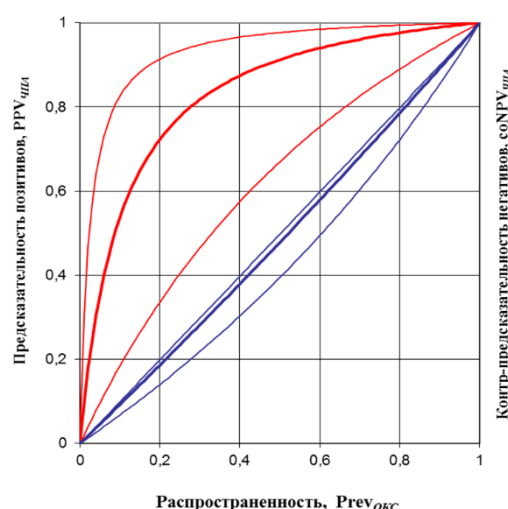


Рис. 5. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ИБС [21]

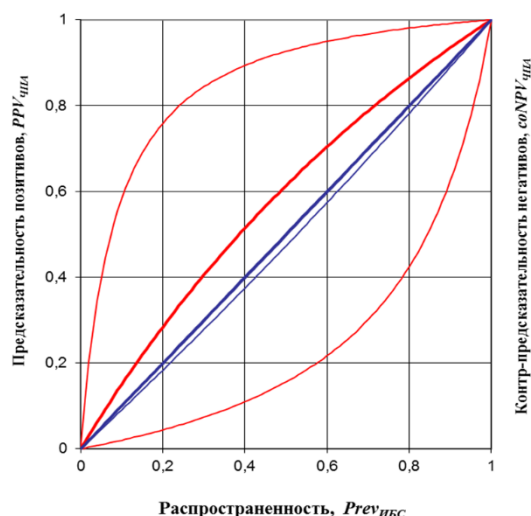
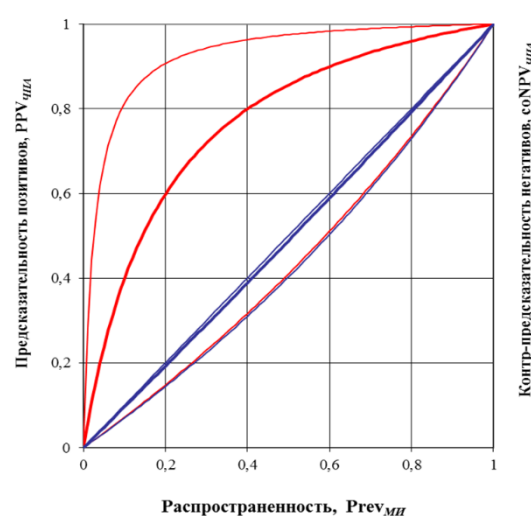


Рис. 6. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность МИ



Обсуждение

Чрезмерное потребление алкоголя признано ФР ССЗ [1,22]. В нашем исследовании установлена предикторная роль латентного чрезмерного потребления алкоголя в исходах: ОКС, ВСС, ИБС, МИ [9-12]. По определению эпидемиологического словаря, фактор риска обладает свойством экспозиции близким к понятию дозы. При контакте с фактором заболевания может произойти его проникновение в организм, и его деструктивное влияние на ткани органа-мишени способно вызвать определенную болезнь [23]. Для определения опасной и безопасной дозы ФР на уровне популяции (в данном случае ЧПА), его сравнения с другими факторами и классификации по степени опасности связь ФР с заболеванием можно оценить зависимостями: *Экспозиция-ответ* – связь воздействующей дозы (концентрации), режима, продолжительности воздействия фактора риска со степенью выраженности, распространенностью вредного эффекта в экспонированной популяции. *Доза-эффект* – связь экспозиции (дозы) ФР с выраженностью эффекта повреждения в экспонированной популяции. *Доза-ответ* – корреляция между уровнем экспозиции (дозой) ФР и долей экспонированной популяции, у которой развился специфический эффект [24]. Вес фактора риска скрытого чрезмерного потребления алкоголя в группе лиц с ССЗ можно измерить методом проверяемого диагностического теста, определяющим *чувствительность* и *специфичность*. Фактически речь идет о диагностике фактора риска, *чувствительность* и *специфичность* которого науке неизвестна [25]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве индивидуальной безопасной дозы алкоголя рекомендует не более 2-х стандартных доз алкоголя в сутки для мужчин. 1 стандартная доза алкоголя – 13,7 г или 18 мл этанола, что соответствует 330 мл пива с содержанием ≈ 5 об.% этанола или 150 мл вина (≈ 12 об.%

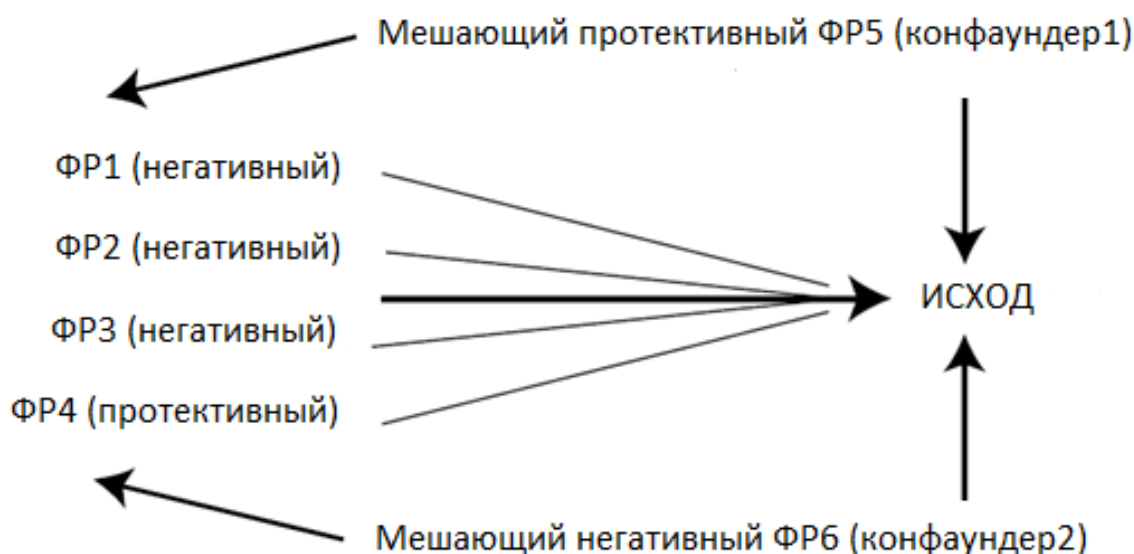
этанола) или 45 мл крепких напитков (≈ 40 об.% этанола). Для женщин безопасную дозу алкоголя ВОЗ определила 1 стандартной дозой [8]. Однако, имеются группы отдельных профессий (работников локомотивных бригад) латентно потребляющие алкоголь выше безопасной рекомендованной ВОЗ дозы, что может быть связано с запретными мерами приказа [6]. В исследовании Пронина С.В. и соавт. частота потребления и количество употребленного алкоголя у тестируемых работников локомотивных бригад в месяц в среднем превышали безопасную норму ВОЗ. По их данным, число лиц, имеющих сформировавшуюся или начальную зависимость от алкоголя, в коллективах работников локомотивных бригад может достигать 17,6% [5,26]. В группе наблюдения Пыриковой Н.В. и соавт. чрезмерное потребление алкоголя было диагностировано у 16,1% работников этой категории [27]. В соответствии с приказом [6], работники локомотивных бригад не допускаются к профессии при выявлении у них алкогольной зависимости. Поэтому обычно этими работниками отрицается потребление алкоголя. Контроль трезвости работников локомотивных бригад проводится постоянно, предрейсовая и послерейсовая алкометрия являются обязательными процедурами медицинского осмотра. Положительный результат алкометрии любого количественного значения служит неоспоримым поводом для отстранения от работы работника локомотивной бригады и его направления на медицинское освидетельствование с последующим увольнением при подтверждении положительного результата алкометрии. Выводы Пронина С.В., Пыриковой Н.В. и соавт. [5,26,27] подтверждаются результатами исследования работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге и структурой их смертности. Основная часть смертей (дорожно-транспортные происшествия, суициды, убийства, несчастные случаи, отравления алкоголем), а также часть заболеваний, приведших к смерти, вероятно, имели связь с чрезмерным потреблением алкоголя и/или они были спровоцированы его приёмом [28-31] (рис. 2). По данным зарубежных авторов систематически потребляют алкоголь более 8,4% работников железнодорожного транспорта Испании, 5,8% в Германии, 9,5% в Бельгии и в целом в европейских странах 8,6% [32,33].

По мнению Еное С. и соавт., обычные методы изучения распространенности чрезмерного потребления алкоголя (опросники, дневник потребления алкоголя) однозначно не дают правильной информации, так как *чувствительность* и *специфичность* каждого из этих методов неизвестна и, поэтому, не исключаются ошибки [25]. Оценка опасного потребления алкоголя может быть в 2-х вариантах (потребление большой дозы однократно или потребление с последствиями). Это может занижать оценки. По мнению Lanza S.T. и соавт. в качестве альтернативы правильно использовать метод анализа латентных классов [34], предполагающий, что измеряемые показатели представляют некую характеристику, которую напрямую невозможно измерить, но она определяет наблюдаемые значения, позволяет оценить распространенность ФР с учетом всех других факторов риска, а также оценить его *чувствительность* и *специфичность* [35]. Более точно чрезмерное скрытое потребление алкоголя можно определить диагностикой хронической алкогольной интоксикации – последовательным выполнением диагностического алгоритма, включающего применение опросников, выявление внешних признаков хронической алкогольной интоксикации, экспресс-энзимодиагностику, биохимические,

инструментальные методы, газовую хроматографию, позволяющие качественно и количественно оценить постоянное присутствие алкоголя в организме и вынести суждение исходя из совокупности признаков, выявленных различными диагностическими методами [9,10,36]. В табл. 2 показаны результаты оценки скрининг-теста предиктора ВСС, ОКС, МИ, ИБС латентного чрезмерного потребления алкоголя с указанием его предсказательной способности в этих исходах, *чувствительности* и *специфичности*. Возможности показателей показаны в примечании к табл. 2.

Основное предъявляемое требование к оцениваемым методам диагностики заболевания заключается в том, что они должны обладать достаточной *чувствительностью* и высокой *специфичностью*. Но, когда на скрининг-тест проверяются предикторы болезни, нужно помнить и понимать, что они, в отличие от методов обследования заболевания, обладают эффектом экспозиции, количества (дозы) [23] и наделены эффектом повреждения, мощность которого при взаимодействии между собой предикторов может изменяться. Взаимодействие факторов также относится к их отличительным способностям [10-12,37] (рис. 7). Эти качества отсутствуют у методов диагностики заболевания. Поэтому скрининг-оценка проверяемого диагностического теста факторов заболевания (в данном случае чрезмерного латентного потребления алкоголя) и методов выявления заболевания, трактовка оценочных результатов могут и должны различаться. В медико-биологических вопросах описаны три типа взаимодействия факторов: аддитивность – суммирование влияний факторов; синергизм – взаимное усиление воздействия триггеров; антагонизм – обоюдное ослабление эффектов влияния предикторов [38]. Поэтому не исключается вмешательство в общий суммарный эффект воздействия протективных факторов и их смягчающее влияние на эффект негативных факторов, что требует их выяснения и установления их дозы.

Рис. 7. Влияние факторов на конечный исход, взаимодействие факторов.



В исследовании работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» во всех вышеуказанных пяти статистических моделях в исходах ВСС и ОКС имел статистически значимый результат и был гипотетически оценен как главный предиктор, способный самостоятельно реализоваться в эти исходы без вмешательства других предикторов. В исходе ИБС и «мозговой инсульт» предиктор «чрезмерное потребление алкоголя» имел значимый результат соответственно в 1-ой и 2-х моделях и был оценен как конфаундер (рис. 7), то есть вмешивающийся фактор, искажающий эффект основного вмешательства на конечную точку [10-12,37,39]. Вероятно, различные эффекты предиктора чрезмерного потребления алкоголя определяются экспозицией (дозой) этого фактора, вызывающей различные изменения в тканях одного и того же органа или в разных органах-мишенях и разные ССЗ. На уровне популяции экспозиция фактора риска может быть измерена показателем *чувствительности (Se)*, отражающим распространенность (накопление, дозу) фактора среди лиц, у которых конечный исход наступил. Согласно табл. 1, 2 наибольшая доза предиктора чрезмерного потребления алкоголя была в исходах ВСС и ОКС, в которых фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» имел самостоятельное прогностическое значение. Причем в исходе ВСС, показатель *чувствительности (Se)* чрезмерного потребления алкоголя имел наибольшее значение распространенности фактора, но при этом не достиг уровня статистической значимости проверяемого диагностического теста, что может говорить о его более высокой реальной дозе в группе работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги, сформировавшей данный исход. Поэтому для определения точного значения статистически значимой дозы латентного чрезмерного потребления алкоголя для исхода ВСС необходимы уточняющие популяционные наблюдения.

Таким образом, проявления эндотелиальной дисфункции под влиянием предиктора «чрезмерное потребление алкоголя», направленность и выраженность её процессов до достижения конкретного конечного исхода, вероятно, могут определяться не только гетерогенностью эндотелия в разных бассейнах сердечно-сосудистой системы и зависят не только от его структуры, биохимической организации и функции органа [40], но и от специфического отклика эндотелия на контакт с этим деструктивным фактором среды и от экспозиции (дозы) этого триггера. Это может стать поводом для проведения дальнейших научных исследований не только в области ССЗ, но и других болезней, обусловленных влиянием негативных факторов риска.

Заключение

1. Фактор риска «латентное чрезмерное потребление алкоголя» определил возникновение 22 нефатальных случаев ОКС, 70 случаев ИБС, 19 случаев МИ в группе исходно здоровых 7959 работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге соответственно в экспозиции (дозе) 0,13; 0,03; 0,10 части фактора от общего объема совокупности (выборки).

2. Фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» при латентном потреблении определил возникновение 15 случаев ВСС в группе 7959 работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге в экспозиции, превышающей 0,24 части фактора от общего объема совокупности. Эти данные требуют уточнения на выборке большего размера или аналогичной численности при более длительном времени наблюдения до получения значимого значения экспозиции этого фактора.
3. Смертельные потери от всех причин и кардиоцеребральную заболеваемость в группе латентно чрезмерно потребляющих алкоголь мужчин трудоспособного возраста без ССЗ в аналогичной экспозиции (дозе) фактора можно ожидать на уровне 1,2% и 1,6% соответственно. Острые сердечно-сосудистые заболевания – 0,7%.
4. При диагностике чрезмерного потребления алкоголя в частном случае вероятность ВСС, ОКС, ИБС, МИ на момент исследования пациента находится в диапазоне значений показателя *PPV* метода контроля качества проверяемого диагностического теста с бинарными исходами.
5. Необходимо проводить мониторинг скрытого чрезмерного потребления алкоголя в группе работников локомотивных бригад посредством диагностики хронической алкогольной интоксикации.
6. Полученные данные можно использовать при планировании объема лечебно-профилактического вмешательства и медицинской помощи данной категории работников при программном отслеживании экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в популяции работников локомотивных бригад или в других социально-значимых группах населения, а также в научных исследованиях с целью выяснения дозированного влияния чрезмерного потребления алкоголя и любого фактора риска на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции при любом ССЗ и болезней иной природы.

Литература

1. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., Ипатов П.В., Егоров В.А., Иванова Е.С. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. 232 с.
2. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Епимахова Е.В., Мандель А.И., Бойко А.С. Провоспалительные цитокины, окисленные белки и липиды при алкогольной зависимости. *Патогенез* 2022; 20(3): 73-74, doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.73-74
3. Чернов И.А., Кириллов Ю.А., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Макарецва Л.А., Штемплевская Е.В. Влияние этанола на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. *Медицинская наука и образование Урала* 2020; 21(3): 143-149.

4. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16): 1899-1906 , doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899
5. Пронин С.В., Чухрова М.Г., Кунфурева О.Л., Пронин В.С. Сердечно-сосудистая система и латентное потребление алкоголя среди декретированных профессиональных групп. *Мир науки, культуры, образования* 2013; (4): 362-366.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <http://base.consultant.ru>
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) (прил. 2): 1-32.
8. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6) (прил. 2): 2-64.
9. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения). Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Чита, 2017. 22 с.
10. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с.
11. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018. 332 с.
12. Лазуткина А.Ю. Континуум мозгового инсульта и резистентной артериальной гипертензии. Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 188 с.
13. Тихова Г.П. Четырёхпольная таблица частот – Бритва Оккама в мире статистики. Часть 1. Как рассчитывать относительный риск и другие параметры из четырехпольной частотной таблицы. *Региональная анестезия и лечение острой боли* 2012; 6(3): 69-75.
14. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 144 с.
15. Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Эюбова Н.И., Делакова Е.А., Быхова А.В. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях. СПб.: СПбГМУ; 2013; 20 с.
16. Хромов-Борисов Н.Н., Тишков А.В., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М. Статистический анализ клинических исследований: таблица 2×2. Версия 1.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012616821, 31.07.2012 г .
17. Яковлева А.В. Экономическая статистика: учебное пособие. М.: Экзамен, 2005. 208 с.
18. Токарев Ю.А., Шерстобитова Г.И. Теория статистики: учебное пособие. Самара: Самарский государственный технический университет, 2014. 57 с.
19. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов острого коронарного синдрома. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2023; (2): 176-189, doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189
20. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов внезапной сердечной смерти. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2023; (3): 149-165, doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165

21. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов ишемической болезни сердца. *Acta biomedica scientifica* 2024; 9(3): 188-202, doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.19
22. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
23. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с.
24. Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
25. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med.* 2000; 45(1-2): 61-81, doi: 10.1016/S0167-5877(00)00117-3
26. Пронин С.В., Чухрова М.Г., Пронин В.С. Латентная алкоголизация и состояние сердечно-сосудистой системы у некоторых профессиональных групп. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013; (3): 85-86.
27. Пырикова Н.В., Концевая А.В., Осипова И.В. Клинико-экономический анализ реализации первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе. *Бюллетень медицинской науки* 2018; (4): 60-66.
28. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Причинно-следственная обусловленность дорожно-транспортных происшествий со смертельным исходом у мужчин трудоспособного возраста операторской профессии: вероятность развития и срок возникновения. *Социальные аспекты здоровья населения* 2016; 52(6), doi: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-12
29. Шалагин А.Е., Гребенкин М.Ю. Криминологическая характеристика и предупреждение преступлений, совершенных в состоянии алкогольного опьянения. *Ученые записки Казанского юридического института МВД России* 2018; 3(1): 39-47.
30. Уманская П.С., Агарков А.П., Агарков А.А. Формирование и течение алкоголизма, особенности суицидального поведения у лиц, перенесших алкогольный психоз (гендерный аспект). *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева* 2018; (3): 71-79, doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-71-79
31. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011-2016 гг.). *Судебно-медицинская экспертиза* 2017; 60(6): 4-8. doi: 10.17116/sudmed20176064-8
32. Verstraete A.G., Pierce A. Workplace Drug Testing in Europa. *Forensic Sci. Int.* 2001; 121(12): 2-6, doi: 10.1016/S0379-0738(01)00445-5
33. Cabrero E., Gómez-Acebo A., García-Alcázar I., Luna J.D., Aurelio Luna. Detection methods of the drug-addiction and alcoholism treatment programme of the Spanish National Railway Company (RENFE). *Med Lav.* 2003 Jul-Aug; 94(4): 364-373.
34. Lanza S.T., Collins L.M., Lemmon D.R., Schafer J.L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis Struct. *Equ. Modeling.* 2007; 14(4): 671-694.
35. Плавинский С.Л., Боярский С.Г., Баранова А.Н., Кузнецова О.Ю., Чичерина С.Л., Карамышева Т.В., Трофимов П.Н., Дегтярева Л.Н. Оценка частоты встречаемости опасного и вредного потребления алкоголя с использованием анализа латентных классов. *Российский семейный врач.* 2012; 16(3): 35-40.

36. Петров Д.В. Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Ярославль, 2002. 134 с.
37. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии* 2009; 55(6): 48-56.
38. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2016; 18(5-2): 290-294.
39. Лазуткина А.Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина* 2024; 12(2): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47
40. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия* 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

Method for Determining the Exposure to Latent Excessive Alcohol Consumption in Groups of Operator Professions, the Impact of the Factor on Cardiovascular Morbidity and Mortality

Lazutkina A. Yu.

MD, PhD, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care¹; Junior Researcher²

1 – Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

2 – Research Institute of Physical Culture and Sports, Far Eastern State Academy of Physical Culture of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

Corresponding Author: Lazutkina Anna; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Introduction. The problem of latent alcohol consumption in groups of certain professions, in particular among railway engine crews, still exists, despite the fact that admission to train operation is carried out by a medical expert commission and railway engine crews undergo mandatory breath alcohol testing. An association between an excessive alcohol consumption, in the doses exceeding safe limit, and cardiovascular diseases and mortality of this professional group has been established, that is directly related to the safety of train operation. However, the dose of latent excessive alcohol consumption that can cause specific cardiovascular diseases and a fatal outcome remains unknown. **Aim.** To find out the effect of latent excessive alcohol consumption on cardiovascular morbidity and mortality among railway engine crews, determine the exposure to this factor in the observation group. **Materials and methods.** Based on the material of the 2008-2013 study of a natural group of initially healthy 7,959 male railway engine crew members of the Trans-Baikal Railway aged 18-66 years, predictors of acute coronary syndrome, cerebral stroke, of coronary heart disease and sudden cardiac death were established using multivariate statistical analysis. Cardiovascular diseases had a common predictor – latent excessive alcohol consumption, the characteristics of which as a screening tool were assessed using the quality control method of a verifiable diagnostic test with binary outcomes. By determining the sensitivity value of latent excessive alcohol consumption, the exposure of the predictor in the observed group was determined with this method. **Results.** The latent excessive alcohol consumption determined the occurrence of acute coronary syndrome, of coronary heart disease, cerebral stroke and sudden cardiac death in the 7,959 railway engine crew members, in the exposure of 0.13; 0.03; 0.10 and more than 0.24 respectively of the total population studied. Cardiocerebral morbidity in the railway engine crew members involved in latent excessive alcohol consumption and mortality from all causes constituted 1.6% and 1.2%. Acute

cardiovascular diseases – 0.7% **Conclusion.** It is necessary to monitor latent excessive alcohol consumption determined in railway engine crews. The data obtained can be used in planning the range of preventive measures and medical care among the railway engine crews or in other socially significant groups of the population, as well as in scientific studies aimed to determine the effect of the exposure of excessive alcohol consumption on the formation and development of cardiovascular events.

Keywords: alcohol, locomotive crew workers, cardiovascular disease, risk factors, endothelial dysfunction, screening testing

References

1. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Kalinina A.M., Ipatov P.V., Egorov V.A., Ivanova E.S. et al. Organizatsiya provedeniya profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya. [Organization of preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population.] Metodicheskiye rekomendatsii. Izdaniye 2-ye. M.: FGBU «NMITS TPM» Minzdrava Rossii [Guidelines. 2nd edition. Moscow: FGBU «NMIC TPM» of the Ministry of Health of Russia], 2020. (In Russ.)
2. Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Epimakhova E.V., Mandel A.I., Boyko A.S. Provospalitel'nyye tsitokiny, oksislennyye belki i lipidy pri alkogol'noy zavisimosti [Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence] *Patogenez [Pathogenesis]* 2022; 20(3): 73-74, doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.73-74 (In Russ.).
3. Chernov I.A., Kirillov Yu.A., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Makartseva L.A., Shtemplevskaya E.V. Vliyaniye etanola na razvitiye oksidativnogo stressa i endotelial'noy disfunktsii [The effect of ethanol on the development of oxidative stress and endothelial dysfunction.] *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala [Medical science and education in the Urals]* 2020; 21(3): 143-149, doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149 (In Russ.)
4. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101(16): 1899-1906, doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899
5. Pronin S.V., Chukhrova M.G., Kunfureva O.L., Pronin V.S. Serdechno-sosudistaya sistema i latentnoye potrebleniye alkogolya sredi dekretirovannykh professional'nykh grupp. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya. [Cardiovascular system and latent alcohol consumption among decreed occupational groups.] *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya [The world of science, culture, education]* 2013; (4): 362-366. (In Russ.)
6. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 796 ot 19.12.2005 g. «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniyem poyezdov i manevrovoy rabotoy» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work»] Available at: <http://base.consultant.ru> (In Russ.)
7. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations of RMSAH and RSSC.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2008; 7(6); Suppl. 2: 1-32 (In Russ.)
8. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. [Cardiovascular prevention. Recommendations of RSSH.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2011; 10(6); Suppl.2: 1-64. (In Russ.)
9. Lazutkina A.Yu. Prognozirovaniye serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezul'taty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya. [Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation).]: Author's Abstract, PhD Thesis. Chita, 2017. (In Russ.)

10. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti. [The continuum of sudden death.] Khabarovsk: DVGMU, 2017. (In Russ.)
11. Lazutkina A.Yu. Gorbunov V.V. Kontinuum ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The continuum of coronary artery disease.] Khabarovsk: DVGMU, 2018. (In Russ.)
12. Lazutkina A.Yu. Kontinuum mozgovogo insul'ta i rezistentnoy arterial'noy gipertenzii. [Continuum of cerebral stroke and resistant arterial hypertension.] Khabarovsk: DVGMU, 2019. (In Russ.)
13. Tikhova G.P. Chetyrokhpol'naya tablitsa chastot – Britva Okkama v mire statistiki. Chast' 1. Kak rasschityvat' otnositel'nyy risk i drugiye parametry iz chetyrekhpol'noy chastotnoy tablitsy. [Fourfold frequency table – Occam's Razor in the world of statistics. Part 1. Calculating relative risk and other parameters from fourfold frequency table]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli [Regional Anesthesia and Acute Pain Management]* 2012; 6(3): 69-75. (In Russ.)
14. Petri M.A., Sebin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. Per. pod red. V.P. Leonova. 2-ye izd., pererab. i dop. [Medical Statistics at a Glance. 2nd ed., revised and additional]. Moscow: GEOTAR Media, 2010. (In Russ.)
15. Tishkov A.V., Khromov-Borisov N.N., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M., E'yubova N.I., Delakova E.A., By'xova A.V. Statisticheskij analiz tablic 2x2 v diagnosticheskikh issledovaniyakh. [Stat Analysis of 2x2 Tables in Diagnostic Studies.] Saint-Petersburg.: ISPbGMU; 2013. (In Russ.)
16. Khromov-Borisov N.N., Tishkov A.V., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M. Statisticheskij analiz klinicheskikh issledovaniy: tablica 2x2. Versiya 1.0. [Statistical analysis in clinical trials: a 2x2 table. Version 1.0]. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM. [Certificate of the State Registration for the Computer Programs] No. 2012616821, July 31, 2012. (In Russ.)
17. Yakovleva A.V. Ekonomicheskaya statistika: uchebnoye posobiye. [Economic statistics: textbook.] Moscow: Ekzamen, 2005. (In Russ.)
18. Tokarev Yu.A., Sherstobitova G.I. Teoriya statistiki: uchebnoye posobiye. [Theory of statistics: textbook.] Samara: Samarskiy gosudarstvennyy tekhnicheskij universitet, 2014. (In Russ.)
19. Lazutkina A.Yu. Ocenka kachestva skringing-testa prediktorov ostrogo koronarnogo sindroma. [Quality assessment of the screening test for predictors of acute coronary syndrome.] *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current problems of health care and medical statistics]* 2023; (2): 176-189, doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189 (In Russ.)
20. Lazutkina A.Yu. Otsenka kachestva skringing-testa prediktorov vnezapnoy serdechnoy smerti. [Quality assessment of the screening test for sudden cardiac death predictors]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki [Current problems of health care and medical statistics]* 2023; (3): 149-165, doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165
21. Lazutkina A.Yu. Ocenka kachestva skringing-testa prediktorov ishemicheskoy bolezni serdca. [Quality assessment of the screening test for predictors of coronary heart disease]. *Acta biomedica scientifica* 2024; 9(3): 188-202, doi :10.29413/ABS.2024-9.3.19 (In Russ.)
22. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii. Nacional'noe rukovodstvo 2022. [Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (In Russ.)
23. Epidemiologicheskij slovar.' [Epidemiological dictionary] Ed. John M. Last. Moscow, 2009. (In Russ.)
24. R 2.1.10.1920-04 Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu. [R 2.1.10.1920-04 Guidelines for assessing the risk to

public health when exposed to chemicals that pollute the environment.] Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004.

25. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med.* 2000; 45(1-2): 61-81, doi: 10.1016/S0167-5877(00)00117-3

26. Pronin S.V., Chukhrova M.G., Pronin V.S. Latentnaya alkogolizatsiya i sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u nekotorykh professional'nykh grupp. [Latent alcoholism and the state of the cardiovascular system in some professional groups.] *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Complex problems of cardiovascular diseases]* 2013; (3): 85-86. (In Russ.)

27. Pyrikova N.V., Kontsevaya A.V., Osipova I.V. Kliniko-ekonomicheskij analiz realizatsii pervichnoj profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v organizovannom kollektive. [Clinical and economic analysis of the implementation of primary prevention of cardiovascular diseases in an organized team.] *Byulleten' medicinskoj nauki [Bulletin of Medical Science]* 2018; (4): 60-66. (In Russ.)

28. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Prichinno-sledstvennaya obuslovlennost' dorozhno-transportnykh proisshествiy so smertel'nykh iskhodom u muzhchin trudospobnogo vozrasta operatorskoj professii: veroyatnost' razvitiya i srok vozniknoveniya. [Cause and effect relationship of fatal road traffic accidents among working-age male operators: probability and terms.] *Sotsial'nye aspekty zdorov'a naseleniya [Social aspects of population health]* 2016; 52(6), doi: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-12 (In Russ.)

29. Shalagin A.E., Grebenkin M.Yu. Kriminologicheskaya harakteristika i preduprezhdenie prestuplenij, sovershennykh v sostoyanii alkogol'nogo op'yaneniya. [Criminological Profile and Prevention of Alcoholrelated Crimes.] *Uchenye zapiski Kazanskogo yuridicheskogo instituta MVD Rossii [Scientific Proceedings of Kazan Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia]*. 2017; 3(1): 39-47. (In Russ.)

30. Umanskaya P.S., Agarkov A.P., Agarkov A.A. Formirovanie i techenie alkogolizma, osobennosti suicidal'nogo povedeniya u lic, perenesshikh alkogol'nyj psihoz (gendernyj aspekt). [Formation and course of alcoholism, features of suicidal behavior in persons who have experienced alcoholic psychosis (gender aspect).] *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M.Bekhtereva [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]* 2018; (3): 71-79, doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-71-79 (In Russ.)

31. Kovalev A.V., Morozov Iu.E., Samokhodskaya O.V., Bereznikov A.V. Alkogol'-assotsirovannaya smertnost' v Rossii (po materialam 2011-2016 gg.). [Alcohol-associated mortality in Russia (based on the materials for the period from 2011 to 2016).] *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza [Forensic Medical Examination]* 2017; 60(6): 4-8, doi: 10.17116/sudmed20176064-8 (In Russ.)

32. Verstraete A.G., Pierce A. Workplace Drug Testing in Europa. *Forensic Sci. Int.* 2001; 121(12): 2-6, doi: 10.1016/S0379-0738(01)00445-5

33. Cabrero E., Gómez-Acebo A., García-Alcázar I., Luna J.D., Aurelio Luna. Detection methods of the drug-addiction and alcoholism treatment programme of the Spanish National Railway Company (RENFE). *Med Lav.* 2003 Jul-Aug; 94(4): 364-373.

34. Lanza S.T., Collins L.M., Lemmon D.R., Schafer J.L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis Struct. Equ. Modeling. 2007; 14(4): 671-694.

35. Plavinski S.L., Boyarski S.G., Barinova A.N., Kuznetsova O.Yu., Tchicherina S.L., Karamysheva T.V., Trofimov P.N., Degtyareva L.N. Ocenka chastoty vstrechaemosti opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolya s ispol'zovaniem analiza latentnykh klassov. [Rate of harmful and hazardous alcohol consumption estimated by latent class analysis]. *Rossiiskij semejnyj vrach [Russian family doctor]* 2012; 16(3): 35-40. (In Russ.)

36. Petrov D.V. Diagnostika, lechenie i profilaktika rasstrojstv, vyzvannykh upotrebleniem alkogolya. [Diagnosis, treatment and prevention of alcohol use disorders.] Yaroslavl: 2002. (In Russ.)

37. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast' II. Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaya statistika. [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics.] *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]* 2009; 55(6): 48-56. (In Russ.)
38. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Sinergicheskie efekty pri odnovremennom vozdeystvii fizicheskikh i himicheskikh faktorov. [Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors.] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [The Proceeding of the Samara Scientific Center of Russian Academy of Science]* 2016; 18(5-2): 290-294. (In Russ.)
39. Lazutkina A.Yu. Chetyre vida destruktivnogo vliyaniya konfauding-effektov kardiorenal'nogo kontinuum. [Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum.] *Medicina* 2024; 12(2): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47 (In Russ.)
40. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Funkcional'naya geterogennost' endoteliya (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (Review).] *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]* 2017; 23(2): 88-102, doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (In Russ.).

Использование метода многоволновой спектрофотометрии при контроле качества тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль»

Копылова А. И.

к.фарм.н., ассистент, кафедра химии и фармакогнозии

Кобелева Т. А.

д.фарм.н., профессор, заведующий, кафедра химии и фармакогнозии

Сичко А. И.

д.фарм.н., профессор, профессор, кафедра химии и фармакогнозии

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Копылова Анна Игоревна; **e-mail:** KopylovaAI@tyumsmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Для внедрения в медицинскую практику новых лекарственных препаратов обязательным этапом является контроль качества, который включает определение количественного содержания действующих компонентов с использованием современных методов фармацевтического анализа. Тизоль гель, входящий в состав мягких лекарственных форм, является самостоятельным фармакологически активным средством, поэтому актуально проводить оценку его содержания в комплексных лекарственных препаратах. **Цель.** Разработать способ количественного определения тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль» с применением метода многоволновой спектрофотометрии. **Материалы и методы исследования.** Для проведения анализа использовали фармацевтическую субстанцию метронидазола, тизоль гель, мазь «Метронидазоль», содержащую 5% нитроимидазола в тизольной основе. Исследования выполняли на спектрофотометре СФ-2000 методом многоволновой спектрофотометрии в УФ-области. На основании опытных данных рассчитывали метрологические параметры разработанной аналитической методики. **Результаты и их обсуждение.** Экспериментальные исследования позволили обосновать использование ацетатного буферного раствора с $pH = 4$ в качестве оптимального растворителя для проведения спектрофотометрического анализа тизоля геля и метронидазола в смеси. Согласно полученным УФ-спектрам лекарственных средств были выбраны аналитические длины волн (238 нм – для тизоля геля, 316 нм – для метронидазола). По результатам количественного определения компонентов мази «Метронидазоль» содержание лекарственных средств находится в пределах: метронидазола от 0,4900 до 0,5219 г, тизоля геля (в пересчете на массовую долю титана) – 2,32–2,46%, которые допустимы согласно нормативной документации (ФСП 42-3157-06, ОФС.1.8.0001). **Заключение.** Впервые предложено проводить количественный анализ тизоля геля в комплексных лекарственных препаратах. Разработан способ количественного определения методом многоволновой спектрофотометрии, позволяющий устанавливать содержание тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль» с относительными погрешностями среднего результата, не превышающими $\pm 3,00\%$.

Ключевые слова: метронидазол, тизоль гель, многоволновая спектрофотометрия, количественное определение

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-45-54

Для цитирования: Копылова А. И., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Использование метода многоволновой спектрофотометрии при контроле качества тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль». *Медицина* 2024; 12(3): 45-54

Введение

Метронидазол – химиотерапевтическое средство, обладающее выраженными противомикробным и противопротозойным эффектами. В настоящее время препараты метронидазола находят широкое применение при наружном и местном лечении гинекологических, офтальмологических и стоматологических заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами [7]. Для повышения эффективности антибактериальной терапии предложена новая мягкая лекарственная форма метронидазола и тизоля геля [3].

Ключевым показателем контроля качества нового лекарственного препарата «Метронидазоль» является количественное определение компонентов, обеспечивающих фармакотерапевтический эффект. Тизоль гель применяется как трансдермальный проводник лекарственных средств, обеспечивающий их высокую локальную концентрацию и длительное терапевтическое действие. Титансодержащий гель обладает собственными фармакотерапевтическими эффектами (протекторный, дегидратирующий, анальгезирующий, антифлогистический, антисептический), что доказывает необходимость проведения количественного анализа тизоля в составе новой мази [2,4,6].

Следовательно, целесообразно разрабатывать современный, несложный в проведении, обладающий необходимой точностью и воспроизводимостью способ количественного анализа тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме.

Цель исследования

Целью данной работы является разработка способа количественного определения тизоля геля и метронидазола в новой мягкой лекарственной форме «Метронидазоль» с применением метода многоволновой спектрофотометрии.

Материалы и методы исследования

Для проведения анализа использовали фармацевтическую субстанцию метронидазола («Хубэй Хунюань Фармасьютикал Текнолоджи Ко., Лтд.», Китай, ФС.2.1.0136), тизоль гель (ООО «Олимп», Россия, ФСП 42-3157-06), 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты (АО «НПИП «Уралхиминвест», Россия, ТУ 2642-001-33813273-97), ацетатные буферные растворы с рН 2, 3, 4, 5 (ОФС.1.3.0003), мазь «Метронидазоль», состоящую из 0,5 г метронидазола и 9,5 г тизоля геля. В ходе опытов применяли спектрофотометр марки СФ 2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», Россия). Определение количественного содержания метронидазола и тизоля геля проводили методом многоволновой спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Метрологические параметры (относительные погрешности

среднего результата ($\bar{\varepsilon}$, %), относительные стандартные отклонения (RSD, %) рассчитывали на основании опытных данных в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [1].

Для применения метода многоволновой спектрофотометрии составили систему уравнений [3], в которой обозначили концентрации действующих компонентов и их молярные коэффициенты экстинкции (для тизоля геля: C_1 , моль/л, $\varepsilon_1(238)$, $\varepsilon_1(316)$; для метронидазола: C_2 , моль/л, $\varepsilon_2(238)$, $\varepsilon_2(316)$):

$$A(238) = \varepsilon_1(238) \cdot C_1 + \varepsilon_2(238) \cdot C_2$$

$$A(316) = \varepsilon_1(316) \cdot C_1 + \varepsilon_2(316) \cdot C_2$$

При решении системы представленных уравнений концентрации тизоля геля и метронидазола рассчитывали по формулам (1, 2):

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(316) \cdot A(238) - \varepsilon_2(238) \cdot A(316)}{\varepsilon_1(238) \cdot \varepsilon_2(316) - \varepsilon_1(316) \cdot \varepsilon_2(238)} \quad (1)$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(238) \cdot A(316) - \varepsilon_1(316) \cdot A(238)}{\varepsilon_1(238) \cdot \varepsilon_2(316) - \varepsilon_1(316) \cdot \varepsilon_2(238)} \quad (2)$$

В ходе количественного анализа метронидазола и тизоля геля в модельной смеси (0,5000 г метронидазола и 9,5000 г тизоля геля) точную массу указанной смеси (около 0,1 г) помещали в мерную колбу и растворяли в 50,0 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты. Затем 1,5 мл раствора переносили в мерную колбу емкостью 10,0 мл и ацетатным буферным раствором (рН = 4) доводили объем до метки. Для полученного раствора измеряли оптическую плотность при длинах волн 238 и 316 нм.

Массовые доли ($W(\text{ЛС})$, %) метронидазола и тизоля геля в модельной смеси рассчитывали по формуле (3):

$$W(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot M(\text{ЛС}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot 100}{10^2 \cdot a \cdot V_1 \cdot b} \quad (3)$$

Где, $C(\text{ЛС})$ – молярная концентрация лекарственного средства, моль/л; $M(\text{ЛС})$ – молярная масса (метронидазол 171,15 г/моль, тизоль 2053,79 г/моль); $V(\text{общ})$ – объем хлористоводородной кислоты, необходимый для растворения навески, мл; V_1 – объем смеси, отобранный из $V(\text{общ})$, мл; V_2 – объем колбы, в которую переносят аликвоту, мл; a – точная навеска, взятая на анализ, г; b – масса лекарственного средства в модельной смеси, г.

При анализе метронидазола и тизоля геля в мази «Метронидазол», точную навеску мази (около 0,1 г) растворяли в 50,0 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты. Далее к 1,5 мл

полученного раствора прибавляли ацетатный буферный раствор (рН = 4) до общего объема 10,0 мл и измеряли оптическую плотность при длинах волн 238 и 316 нм.

Содержание (m(ЛС), г) метронидазола и тизоля геля в мягкой лекарственной форме рассчитывали по формуле (4):

$$m(\text{ЛС}) = \frac{C(\text{ЛС}) \cdot M(\text{ЛС}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2}{10^2 \cdot a \cdot V_1} \quad (4)$$

Где, C(ЛС) – молярная концентрация лекарственного средства, моль/л; M(ЛС) – молярная масса (метронидазол 171,15 г/моль, тизоль 2053,79 г/моль); V(общ) – объем хлористоводородной кислоты, необходимый для растворения навески, мл; V₁ – объем смеси, отобранный из V(общ), мл; V₂ – объем колбы, в которую переносят аликвоту, мл; a – точная навеска, взятая на анализ, г.

Установленное содержание тизоля геля в мази (m(ЛС), г) пересчитывали на массовую долю титана (W(Ti), %) по формуле (5):

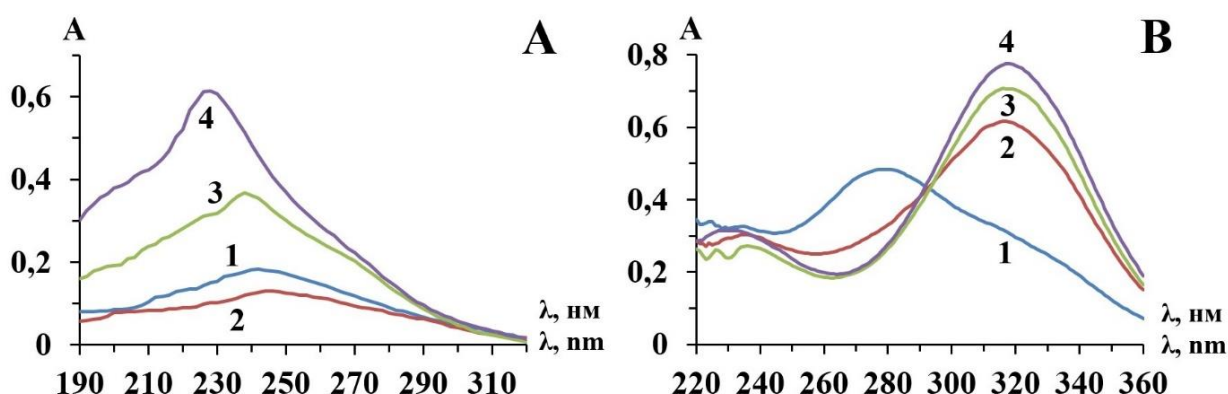
$$W(\text{Ti}) = \frac{m(\text{ЛС}) \cdot 2,36\%}{10} \quad (5)$$

Результаты и их обсуждение

С целью разработки способа количественного определения тизоля геля и метронидазола в мази «Метронидазол» изучены УФ-спектры поглощения в ацетатных буферных растворах при различных значениях рН среды.

Как показали экспериментальные данные, поглощение тизоля геля и метронидазола зависит от состава буферного раствора [5]. Поэтому нами изучены УФ-спектры действующих компонентов в ацетатных буферных растворах при рН = 2–5 (рис. 1).

Рис. 1. УФ-спектры поглощения тизоля геля (А) и метронидазола (В) в ацетатных буферных растворах (концентрация действующих компонентов $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 1 – рН = 2; 2 – рН = 3; 3 – рН = 4; 4 – рН = 5.

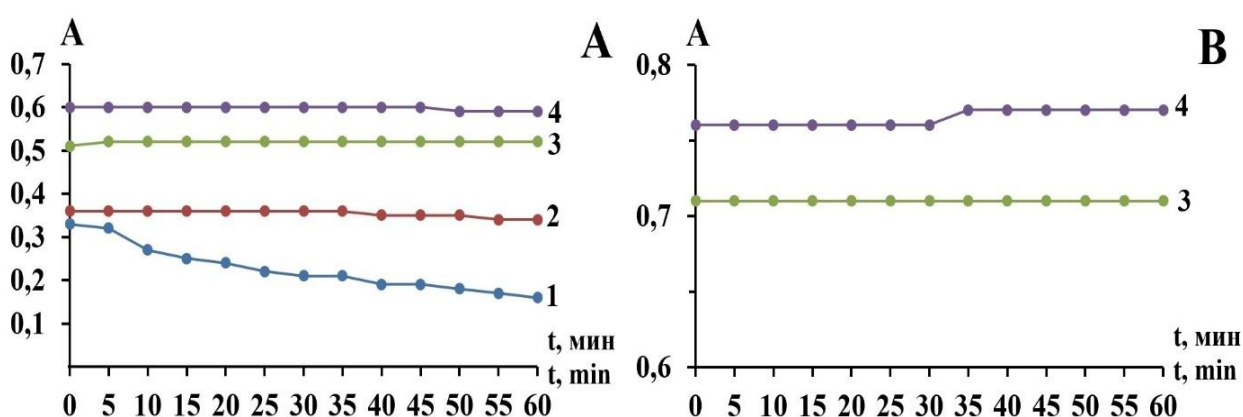


Спектры поглощения растворов тизоля геля в ацетатных буферных растворах с $\text{pH} = 2$ и $\text{pH} = 3$ (рис. 1, А, кривые 1 и 2) характеризуются максимумами при 242 нм ($\varepsilon = 2286,25$) и 246 нм ($\varepsilon = 1626,25$). УФ-спектры лекарственного средства с $\text{pH} = 3$ и $\text{pH} = 4$ содержат экстремумы при длинах волн 238 нм ($\varepsilon = 4602,50$) и 228 нм ($\varepsilon = 7672,50$), для которых наблюдается гипсохромное смещение с гиперхромным эффектом на 4 нм и 12 нм соответственно.

Спектральная линия метронидазола в ацетатном буферном растворе с $\text{pH} = 2$ (рис. 1, В, кривая 1) имеет один максимум при длине волны 278–279 нм ($\varepsilon = 6048,75$), а также один размытый минимум при 228–230 нм ($\varepsilon = 4010,00$ – $4012,50$). Максимумы поглощения метронидазола в буферных растворах с $\text{pH} = 3$ и $\text{pH} = 4$ находятся при длинах волн 316–317 нм ($\varepsilon = 7706,25$ и $\varepsilon = 8835,00$), а с $\text{pH} = 5$ при 317–318 нм ($\varepsilon = 12087,50$). Указанные экстремумы смещены bathохромно на 37–38 нм с гиперхромным эффектом относительно максимума поглощения раствора лекарственного средства с $\text{pH} = 2$ (рис.1, В, кривые 2–4). Кроме того, спектральные линии метронидазола в ацетатных буферных растворах характеризуются наличием минимумов при 257–259 нм ($\varepsilon = 3128,75$, $\text{pH} = 3$) и 262–264 нм ($\varepsilon = 2302,50$, $\text{pH} = 4$, $\text{pH} = 5$) соответственно.

Спектрофотометрическим методом изучена стабильность растворов тизоля геля и метронидазола в ацетатных буферных растворах при различных значениях pH среды. Опыты проводили в ультрафиолетовой области спектра при максимумах светопоглощения. Изменение оптических плотностей растворов лекарственных средств наблюдали во времени на протяжении 60 мин (рис. 2).

Рис. 2. Кривые зависимости оптической плотности растворов тизоля геля (А) и метронидазола (В) от времени в ацетатных буферных растворах (концентрация действующих компонентов $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л): А) 1 – $\text{pH} = 2$, $\lambda = 242$ нм; 2 – $\text{pH} = 3$, $\lambda = 246$ нм; 3 – $\text{pH} = 4$, $\lambda = 238$ нм; 4 – $\text{pH} = 5$, $\lambda = 228$ нм; В) 3 – $\text{pH} = 4$, $\lambda = 316$ нм; 4 – $\text{pH} = 5$, $\lambda = 318$ нм.

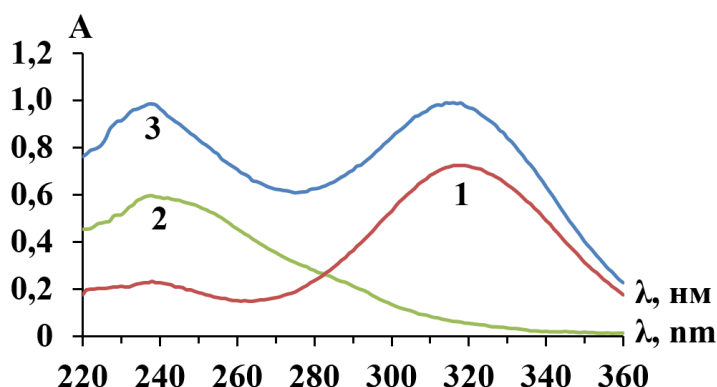


Как показали исследования, раствор тизоля геля в ацетатном буфере с $\text{pH} = 2$ нестабилен во времени. Его оптическая плотность уменьшается в пределах опыта в 2 раза. При $\text{pH} = 3$ раствор лекарственного средства стабилен всего 30 мин. С увеличением pH буферного раствора до 4 и 5 оптическая плотность растворов не изменяется на протяжении 60 мин (рис. 2, А, кривые 3 и 4). Растворы метронидазола отличаются стабильностью в течение

опыта (рис. 2, В, кривые 3 и 4). Поэтому для тизоля геля и метронидазола рационально проводить количественный анализ в ацетатных буферных растворах со значениями pH среды 4 и 5. Данные величины водородного показателя буферных растворов будут обеспечивать высокую чувствительность анализа исследуемых компонентов в мази.

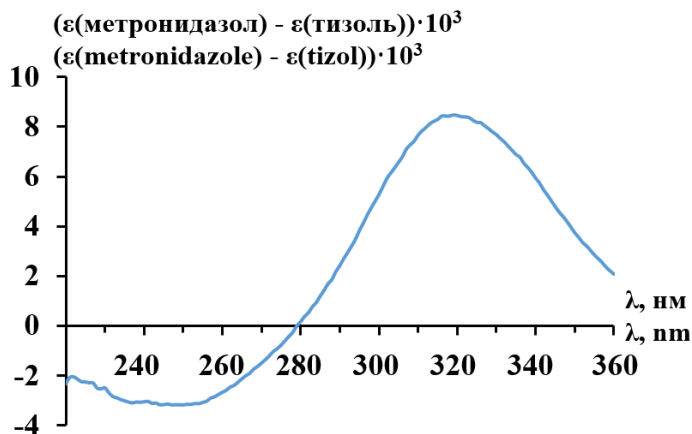
Для разработки способа количественного определения двух компонентов в мази «Метронидазол» исследовали УФ-спектры растворов тизоля геля, метронидазола, их смеси в ацетатном буферном растворе с pH = 4 (рис. 3).

Рис. 3. УФ-спектры поглощения лекарственных средств в ацетатном буферном растворе (pH = 4): 1. Метронидазол (концентрация $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л); 2. Тизоль гель (концентрация $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л); 3. Смесь метронидазола (концентрация $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) с тизоль гелем (концентрация $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л).



Установлено, что спектральные линии тизоля геля и метронидазола, полученные в ацетатном буферном растворе, перекрываются, а совместные оптические плотности обладают свойством аддитивности (рис. 3, кривая 3). Поэтому для разработки способа оценки количественного содержания лекарственных средств нами выбран метод многоволновой спектрофотометрии. Для определения оптимальных длин волн при анализе исследуемых компонентов в смеси спектрофотометрическим методом рассчитали молярные коэффициенты экстинкции и построили кривую $\epsilon(\text{метронидазол}) - \epsilon(\text{тизоль}) = f(\lambda)$ (рис. 4).

Рис. 4. Кривая зависимости разности молярных коэффициентов экстинкции метронидазола и тизоля геля от длины волны



На исследуемой кривой имеется минимум при 238 нм, отвечающий максимуму поглощения тизоля геля [5], и резко выраженный максимум при длине волны 319 нм, который находится вблизи второго экстремума метронидазола (316 нм). Поэтому для количественного спектрофотометрического анализа тизоля геля и метронидазола в смеси целесообразно использовать длины волн 238 нм и 316 нм. Для выполнения расчетов содержания компонентов в мази были установлены молярные коэффициенты экстинкции при аналитических длинах волн (табл. 1).

Таблица 1. Данные расчета молярных коэффициентов экстинкции для тизоля и метронидазола.

Компоненты мази	C, моль/л	A(238 нм)	ε(238 нм)	A(316 нм)	ε(316 нм)
Тизоль гель	0,0001	0,596	5960,00	0,061	610,00
Метронидазол	0,00008	0,231	2887,50	0,724	9050,00

Для разработки методики количественного анализа метронидазола и тизоля геля в мази «Метронидазол» применяли модельную смесь с точным содержанием действующих компонентов. Метрологические параметры количественного определения лекарственных средств в модельной смеси оценивали на основании статистической обработки результатов шести параллельных опытов (табл. 2).

Таблица 2. Метрологические параметры количественного определения тизоля геля и метронидазола в модельной смеси.

Тизоль гель		Метронидазол	
Найденное содержание			
C ₁ , моль/л	W, %	C ₂ , моль/л	W, %
1,44 · 10 ⁻⁴	103,43	8,64 · 10 ⁻⁵	98,00
1,46 · 10 ⁻⁴	104,69	8,79 · 10 ⁻⁵	99,74
1,44 · 10 ⁻⁴	102,95	9,05 · 10 ⁻⁵	102,68
1,49 · 10 ⁻⁴	106,18	9,03 · 10 ⁻⁵	102,24
1,50 · 10 ⁻⁴	107,24	8,93 · 10 ⁻⁵	101,12
1,54 · 10 ⁻⁴	109,85	9,19 · 10 ⁻⁵	103,97
Среднее значение выборки ($\bar{W}$, %)			
105,72		101,29	
Стандартное отклонение (SD)			
2,590		2,160	
Стандартное отклонение среднего результата ($S_{\bar{W}}$)			
1,057		0,882	
Относительное стандартное отклонение среднего результата (RSD, %)			
2,45		2,13	
Относительная погрешность среднего результата ($\bar{\epsilon}$, %)			
2,57		2,24	
Доверительный интервал, %			
105,72 ± 2,72 (103,00–108,44)		101,29 ± 2,27 (99,02–103,56)	

Рассчитанные величины RSD не превышают 5,00%, относительной погрешности – не превышают 3,00%, что свидетельствует о применимости метода многоволновой спектрофотометрии для количественного анализа тизоля геля и метронидазола в смеси.

Проведенные исследования позволили разработать методику оценки количественного содержания тизоля геля и метронидазола в лекарственном препарате «Метронидазоль» с применением метода многоволновой спектрофотометрии. В табл. 3 представлены результаты количественного спектрофотометрического анализа действующих компонентов в мягкой лекарственной форме.

Таблица 3. Данные анализа тизоля геля и метронидазола в лекарственном препарате «Метронидазоль».

Тизоль гель			Метронидазол	
C ₁ , моль/л	m(ЛС), г	W(Ti), %	C ₂ , моль/л	m(ЛС), г
$1,44 \cdot 10^{-4}$	9,8254	2,32	$8,64 \cdot 10^{-5}$	0,4900
$1,46 \cdot 10^{-4}$	9,9483	2,35	$9,20 \cdot 10^{-5}$	0,5219
$1,45 \cdot 10^{-4}$	9,8960	2,34	$8,88 \cdot 10^{-5}$	0,5034
$1,51 \cdot 10^{-4}$	10,2381	2,42	$9,13 \cdot 10^{-5}$	0,5166
$1,48 \cdot 10^{-4}$	10,0416	2,37	$9,14 \cdot 10^{-5}$	0,5171
$1,54 \cdot 10^{-4}$	10,4356	2,46	$9,19 \cdot 10^{-5}$	0,5199

В соответствии с полученными данными, содержание тизоля геля в мази (в пересчете на массовую долю титана) имеет значения 2,32-2,46%, которые входят в допустимые пределы (от 2,23% до 2,48%), установленные в ФСП 42-3157-06. Масса метронидазола в лекарственном препарате составляет 0,4900-0,5219 г при норме отклонений 0,4500-0,5500 г, утвержденной в ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления» [1].

Заключение

Впервые предложено проводить количественный анализ тизоля геля в комплексных лекарственных препаратах. Экспериментально подтверждена возможность применения метода многоволновой спектрофотометрии при количественном анализе тизоля геля и метронидазола в новом лекарственном препарате «Метронидазоль». Разработанная аналитическая методика позволяет определять содержание тизоля геля и метронидазола в мази с относительными погрешностями среднего результата $\pm 2,72\%$ и $\pm 2,27\%$ соответственно. Данный способ может быть предложен для введения в документацию по стандартизации и контролю качества новой мягкой лекарственной формы «Метронидазоль».

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>. (дата обращения 06.06.2024).
2. Еловикова Т.М., Григорьев С.С., Саблина С.Н., Ермишина Е.Ю. Традиции и инновации пародонтологии: аквакомплекс глицеросольвата титана. Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2023. 200 с.
3. Замараева А.И. Перспективы использования спектрофотометрии и химических методов в анализе и изучении свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на глицерогидрогеле «Тизоль». *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2022; 25(9): 26-33.
4. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(3): 70-75.
5. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Копылова А.И., Попова М.И., авторы; ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, патентообладатель. Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль® геля. Российская Федерация патент RU 2812613 C1. – № 2023117934. 30 января 2024.
6. Копылова А.И., Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Емельянов А.А. Использование современных трансдермальных проводников в изготовлении мягких лекарственных форм. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств* 2023; 1(39): 51-60.
7. Краснюк И.И. (мл.), Нарышкин С.Р., Беязцкая А.В., Тарасов В.В., Степанова О.И., Краснюк И.И., Грих В.В., Овсянникова Л.В., Мазяркин Е.В., Воробьев А.Н. Метронидазол – 60 лет применения. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация* 2020; 1: 81-90.

The Use of the Method of Multiwave Spectrophotometry in Quality Control of Tizol Gel and Metronidazole in a New Mild Dosage Form «Metronidazole»

Kopylova A. I.

Ph.D. (Pharmacy), Assistant, Chair for Chemistry and Pharmacognosy

Kobeleva T. A.

Doctor of Pharmacy, Professor, Head, Chair for Chemistry and Pharmacognosy

Sichko A. I.

Doctor of Pharmacy, Professor, Professor, Chair for Chemistry and Pharmacognosy

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Corresponding Author: Kopylova Anna; **e-mail:** KopylovaAI@tyumsmu.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Introduction. For the introduction of new medicines into medical practice, a mandatory stage is quality control, which includes determining the quantitative content of active components using modern methods of pharmaceutical analysis. Tizol gel, included in soft dosage forms, is an independent pharmacologically active agent, therefore it is important to evaluate its content in complex medicinal preparations. **Aim.** To develop a method for quantitative determination of tizol gel and metronidazole in a new semisolid dosage form «Metronidazole» using multiple-wavelength spectrophotometry. **Materials and methods.** Pharmaceutical substance metronidazole, tizol

gel, «Metronidazole» ointment containing 5% nitroimidazole in a tizol base was used for analysis. The studies were performed on spectrophotometer SF-2000 by multiple-wavelength spectrophotometry in the UV region. On the basis of experimental data, the metrological parameters of the developed analytical technique were calculated. **Results and discussion.** Experimental studies allowed us to justify the use of an acetate buffer solution with pH = 4 as the optimum solvent for the spectrophotometric analysis of tizol gel and metronidazole in the mixture. Analytical wavelengths (238 nm for tizol gel, 316 nm for metronidazole) were selected according to the UV spectra of the drugs obtained. According to the results of quantitative determination of the components of the Metronidazole ointment, the content of medicines is within the limits: metronidazole from 0.4900 to 0.5219 g, tizol gel (in terms of the mass fraction of titanium) – 2.32–2.46%, which are acceptable according to regulatory documentation (FSF 42-3157-06, OFS.1.8.0001). **Conclusion.** Quantitative analysis of tizol gel in complex pharmaceutical preparations was proposed for the first time. The method of quantitative determination by multiple-wavelength spectrophotometry has been developed which allows to determine the content of tizol gel and metronidazole in a new semisolid dosage form "Metronidazole" with relative errors of the average result not exceeding $\pm 3.00\%$.

Keywords: metronidazole, tizol gel, multiwave spectrophotometry, quantitative determination

References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XV izdanie. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation 15th edition]. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15>. Accessed: 06.06.2024. (In Russ.)
2. Elovikova T.M., Grigor'ev S.S., Sablina S.N., Ermishina E.Ju. Tradicii i innovacii parodontologii: akvakompleks glicerosol'vata titana. [The use of the drug tizol in periodontology, medicine and pharmacy, manual prescriptions of a mild dosage form based on it]. Ekaterinburg: Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet, 2023. 200 s. (In Russ.)
3. Zamaraeva A.I. Perspektivy ispol'zovanija spektrofotometrii i himicheskikh metodov v analize i izuchenii svojstv novyh mjagkih lekarstvennyh form, izgotovlennyh na glicerogidrogele «Tizol». [The use of spectrophotometry and chemical methods in the analysis and study of the properties of new soft dosage forms made with Tizol gel]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii [Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry]* 2022; 25 (9): 26-33. (In Russ.)
4. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. Razrabotka sposoba analiza ofloksacina v kompleksnom preparate «Ofloksazol». [Development of a method for the analysis of ofloxacin in the complex preparation «Ofloxazole». *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv [Development and registration of medicines]* 2021; 10(3): 70-75. (In Russ.)
5. Kobeleva T.A., Sichko A.I., Kopylova A.I., Popova M.I., inventors; FGBOU VO «Tjumenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, patroobladatel'. Sposob kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennogo preparata Tizol® gelja. [The method of quantitative determination of the drug Tizol® gel]. Russian Federation patent RU 2812613 S1. – № 2023117934. 30 Jan 2024. (In Russ.)
6. Kopylova A.I., Popova M.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Emel'janov A.A. Ispol'zovanie sovremennyh transdermal'nyh provodnikov v izgotovlenii mjagkih lekarstvennyh form. [The use of modern transdermal conductors in the manufacture of soft dosage forms]. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv [Journal of pharmaceuticals quality assurance issue]* 2023; 1(39): 51-60. (In Russ.)
7. Krasnjuk I.I. (ml.), Naryshkin S.R., Beljackaja A.V., Tarasov V.V., Stepanova O.I., Krasnjuk I.I., Grih V.V., Ovsjannikova L.V., Mazjarkin E.V., Vorob'jov A.N. Metronidazol – 60 let primenenija. [Metronidazole – 60 years of use]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija [Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy]* 2020; 1: 81-90. (In Russ.)

Использование методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований

Горбунова А. В.¹

студентка, 4 курс, биотехнологический факультет

Шмакова Я. В.²

студентка, 5 курс, фармацевтический факультет

Калугина О. Ф.³

студентка, 4 курс, лечебный факультет

Прохоров М. В.⁴

студент, 4 курс, фармацевтический факультет

Бобров А. И.⁵

студент, 6 курс, Институт клинической медицины

Кошечкин К. А.⁵

д.фарм.н., профессор, кафедра информационных и интернет-технологий

1 - ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

2 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

3 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация

4 - ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация

5 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Горбунова Александра Владимировна; **e-mail:**

gorbunova.av2002@yandex.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. В статье рассматривается проблема использования лабораторных животных в доклинические исследованиях и, как вариант решения этой проблемы, применение современных технологий, в частности искусственного интеллекта. **Цель работы:** изучить применение методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований. **Обсуждение.** В настоящее время в медицине активно ведется работа по замене животных моделей в доклинических исследованиях на более современные решения. В этом процессе важную роль играет использование искусственного интеллекта (ИИ), позволяющего ускорить и улучшить качество экспериментов, и тем самым предотвратить исследования с участием животных, которые могут оказаться неоправданными и, в большинстве случаев, смертельными. Использование ИИ в доклинических исследованиях позволяет проводить более точные эксперименты, уменьшить вероятность неудачных исследований и повысить уровень достоверности результатов. Также, применение ИИ позволяет сократить количество животных, которые используются в исследованиях. Уменьшение числа жертв экспериментов является одним из основных аспектов биоэтики. Путем замещения животных на компьютерные модели и виртуальные системы на базе ИИ можно уменьшить их страдания и улучшить защиту от негативных эффектов экспериментов. **Выводы.** Таким образом, использование искусственного интеллекта в доклинических исследованиях вместо животных – это верный путь к развитию более этических, точных и эффективных методов научных исследований.

Ключевые слова: искусственный интеллект, доклинические исследования, машинное обучение

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-55-68

Для цитирования: Горбунова А. В., Шмакова Я. В., Калугина О. Ф., Прохоров М. В., Бобров А. И., Кошечкин К. А. Использование методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований. *Медицина* 2024; 12(3): 55-68

Введение

В доклинической практике уже долгое время широко применяются животные модели. Фармацевтическая разработка предполагает использование лабораторных животных для решения множества задач в области экспериментальной фармакологии, изучения фармакокинетических параметров, токсичности и безопасности лекарственных средств прежде, чем перейти к первым фазам клинических исследований. По оценкам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The U.S. Food and Drug Administration, FDA) 92% успешных доклинических исследований заканчиваются неудачами на стадии клинических испытаний [1].

При обучении AI можно использовать датасеты, содержащие данные о биохимии, анатомии, физиологии и патологии, что позволяет разрабатывать вычислительные модели, воспроизводящие поведение органов, тканей и биологических систем. Эти виртуальные модели обеспечивают более точное представление реакций человека на вещества, позволяя лучше прогнозировать токсичность, эффективность и другие важные конечные точки [2]. AI-модели подходят для прогнозирования на основе закономерностей, выявленных в больших и разнообразных наборах данных, с учетом множества факторов. В контексте физиологических процессов AI может анализировать обширные данные и выявлять корреляции между генетикой, действием окружающей среды и конкретными целевыми взаимодействиями. Кроме того, алгоритмы способны анализировать и интерпретировать экспериментальные данные, направляя исследователей к потенциально более успешным экспериментам. Обработывая большие объемы данных, AI может выявлять закономерности, корреляции и тенденции, которые могут быть не сразу очевидны для исследователей-людей.

Компьютерное зрение (или машинное зрение) – это область научных исследований, включающих в себя автоматическую фиксацию и обработку полученных в ходе работы изображений посредством компьютерных программ [3]. Такие методики могут применяться для обработки результатов компьютерной томографии, микроскопии, визуализации проточной цитометрии, анализа разнообразных снимков, полученных в ходе исследований на животных.

Большие языковые модели могут использоваться для обработки больших массивов первичных данных, полученных в ходе экспериментов. В настоящее время языковые модели преимущественно нашли применение в клинических исследованиях, но теоретически мы можем предложить варианты их использования и в доклинических исследованиях.

Цель и задачи работы

Цель работы – изучить применение методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований.

Задачи – изучить и провести анализ литературных данных на тему применения компьютерного зрения и больших языковых моделей в доклинических исследованиях.

Использование компьютерного зрения в доклинических исследованиях

В доклинических исследованиях машинное зрение может быть использовано в различных случаях. Так, существует множество областей биомедицинских исследований, требующих высокочувствительного выявления и подсчета редких популяций циркулирующих клеток в крови мелких животных.

Одним из достаточно часто применяющихся методов является проточная цитометрия (ПЦ). Особенно интересным с точки зрения применения методов компьютерного зрения является визуализирующая ПЦ, позволяющая получить изображения каждой исследуемой клетки. Так, в одном из исследований предлагается использование сверточных нейронных сетей для идентификации агрегатов одноклеточных тромбоцитов в цельной крови. Данная манипуляция применяется для оценки свертываемости крови и может быть использована в доклинических исследованиях антикоагулянтных препаратов [4].

Проведение исследований методом проточной цитометрии подразумевает забор образцов периферической крови. К сожалению, инвазивность процедуры в данном случае может негативно сказаться на результатах исследования. Также необходимо учитывать, что объем крови, которую можно забрать у мелких экспериментальных животных (например, крыс или мышей), достаточно мал, и велика вероятность, что тот тип клеток, который исследователи надеются обнаружить, не попадет в пробу. Поэтому в настоящий момент особую популярность набирают методы «проточной цитометрии *in vivo*» (IVFC), позволяющие непрерывно и неинвазивно обнаруживать циркулирующие клетки за счет оптических приборов.

Для улучшения качества обработки полученных данных в некоторых исследованиях предлагается использование методов компьютерного зрения. В одном из таких исследований авторами было предложено ступенчатая система отслеживания меченых клеток. На первых стадиях происходит отслеживание клеток-кандидатов. Для снижения влияния шумов предлагается производить «вычитание бэкграунда» за счет вычисления средней интенсивности всех пикселей на поле и последующего вычитания данного значения из значения интенсивности для каждого пикселя. При этом каких-либо ограничений по размерам и форме клеток не применяется, а пороговое значение

устанавливается для каждого кадра индивидуально на основании процентиля интенсивности всех пикселей.

На следующих этапах происходит отслеживание траектории для каждого предполагаемого кандидата, и при совпадении ее с сосудистым рисунком кандидат переходит в разряд реальной клетки. Предложенный алгоритм помогает отделить излучающие сигнал клетки от фонового шума, а также облегчить процесс их обнаружения и подсчета [5].

В настоящее время очень активное развитие наблюдается в области применения нейросетевых моделей для анализа изображений, получаемых в ходе компьютерной томографии. В исследованиях используются методы глубокого обучения, позволяющие решать проблему различного уровня интенсивности изображений в зависимости от типа заболевания, а также проблем наличия шумов на снимках из-за высокой двигательной активности мелких животных во время исследования.

Немалая часть работ связана с улучшением качества обработки результатов компьютерной томографии (КТ) легких [6,7]. Так, для анализа плотности тканей у мышей с фиброзом легких авторами предлагается использование моделей сверточных нейронных сетей с архитектурой на основе U-Net. Сам модуль сегментации представляет из себя каскад из двух моделей нейросетей: модель с низким разрешением, обученная на выборках изображений с низким разрешением, и 2,5D модель, но уже с высоким разрешением. В состав последней входят три 2D-модели. Входящие изображения сегментируются в трех различных плоскостях (аксиальная, корональная и сагиттальная), а результаты обработки затем объединяются путем голосования [6].

Использование моделей на основе U-Net архитектуры в принципе достаточно распространено среди КТ исследований. Они применяются для анализа снимков различных органов и тканей животных и позволяют с достаточно хорошим успехом автоматизировать процессы обработки большого количества данных [8,9].

Важно отметить, что применение нейросетей в данной области не сводится только к простому облегчению процессов обработки данных. Некоторые исследования направлены на модификацию уже существующих протоколов исследований с целью снижения воздействия тех или иных факторов на экспериментальных животных. Так, предполагается, что применение методов анализа на основе сверточных нейросетей может помочь снизить дозовую нагрузку на животных за счет повышения чувствительности методов обработки результатов [10].

Обработка гистологических препаратов методами компьютерного зрения также является достаточно перспективным направлением. Данные модели могут быть использованы для анализа цифровых изображений опухолей, определения площади и характера поражения. В одной из недавних работ предлагалось использование моделей на базе inception-v3 архитектуры для классификации эпителиальных опухолей (аденокарциномы и аденомиомы) желудка и толстой кишки. Inception-v3 достаточно хорошо показывает себя в тестах на классификацию, и данная работа не стала исключением. Точность предсказания

модели была выше, чем точность определения у врачей-специалистов (95,6% и 85,89% $\pm$ 1,401% соответственно). К тому же, скорость работы модели также была выше, чем скорость постановки диагноза практикующими врачами [11].

В другой работе исследователями предлагается использование методов глубокого обучения для предсказания микросателлитного статуса больного на основании гистологических препаратов. В ходе разработки подхода было проанализировано несколько основных моделей классификации. Среди всех наименьшее количество параметров имела resnet18, что делает ее потенциально более портативной и менее подверженной переобучению. Модель показала высокую точность предсказания (>95%), а малое количество задаваемых параметров делает ее удобной в использовании [12].

Также новая система, которая использует ИИ для отслеживания телодвижений животного, может быть использована на лабораторных животных и помочь в исследованиях новых лекарств. Технология точно определяет расположение каждой части тела – ног, головы, носа и так далее – в миллионах кадрах видео. Сначала человек-экспериментатор записывает видео движущегося животного. Затем экспериментатор дает указание программному обеспечению системы идентифицировать небольшое количество изображений, на которых можно определить положение частей тела. Затем система использует этот набор данных для обучения нейронной сети расчету местоположения точек в последующих кадрах [13].

В одном из исследований предлагалось использование компьютерного зрения для наблюдения за пролиферацией раковых клеток. Ученые рассматривали рыбку данио как модельный организм для изучения рака человека. Прозрачность эмбрионов рыбок данио и развитие линии рыбок данио «каспер» с дефицитом пигмента дают возможность непосредственно наблюдать за формированием и прогрессированием рака у животного. Исследователи предложили новый инструмент, а именно ZFTool, для автоматической количественной оценки эволюции раковых клеток. Инструмент способен устанавливать базовый порог, который исключает автофлуоресценцию эмбриона, автоматически измерять площадь и интенсивность клеток, меченных зеленым флуоресцентным белком, а также определять индекс пролиферации. В результате индекс пролиферации, рассчитанный на различных мишенях, продемонстрировал эффективность ZFTool в обеспечении хорошей автоматической количественной оценки эволюции раковой массы у рыбок данио, устраняя влияние ее автофлуоресценции [14,15].

Компьютерное зрение может применяться в сочетании с покадровой микроскопией для получения кинетических показателей уничтожения опухолевых клеток. Анализ покадровой микроскопии позволяет отслеживать рост опухолевых клеток с течением времени, а также количественно определять кинетические показатели потенциальных терапевтических средств. Отмечается возможность ко-локализации органоидов и иммунных клеток с течением времени, что позволяет оценить дозозависимую эффективность кандидатов в терапевтические средства [16].

В настоящее время активно используется применение методов компьютерного зрения для определения мышечной массы модельных организмов. Благодаря этой модели имеется

возможность избегать инвазивных методов диагностики, а также получать достоверные данные при минимальной погрешности. Важность массы тела в организме неоспорима, так как запасы питательных веществ необходимы для работы сердечно-сосудистой и нервной систем. Многие исследования проводятся на животных, в том числе и на мышах, но проблема заключается в том, что мыши очень гибкие и маленькие, что затрудняет точное измерение веса. Поэтому вопрос о том, насколько точно можно заменить ручное измерение веса животных автоматическим методом, особенно у различных генетических линий мышей, остается открытым. В существующих исследованиях можно отметить, что определение массы мыши на основе компьютерного зрения является довольно точным и может быть доработано для получения лучших результатов. Методы компьютерного зрения могут быть распространены на измерения и других организмов, например, крыс и даже на приматов, где оценка массы вручную – достаточно сложный процесс [17].

Большие языковые модели в доклинических исследованиях

Применение больших языковых моделей (LLM) в доклинических исследованиях с соблюдением требований GLP представляет собой перспективную и инновационную область, которая может значительно улучшить эффективность и качество проводимых исследований. Ниже представлены некоторые возможности LLM в доклинических исследованиях.

Анализ и обработка данных

Большие языковые модели могут быть использованы для анализа разнообразных данных, полученных в рамках доклинических исследований. Это включает в себя анализ результатов экспериментов, обработку текстовых данных из научных публикаций, а также автоматизированную обработку отчетности в соответствии с требованиями GLP.

Научные исследования проходят быстрыми темпами и постоянно развиваются, что приводит к росту числа публикаций различного качества. Надлежащее использование этих знаний является серьезной проблемой для исследователей. LLM могли бы помочь обобщить научные концепции и существующие данные. LLM в настоящее время не всегда предоставляют соответствующие подробные резюме или критические оценки актуальных, высококачественных, прошедших экспертную оценку фактических данных. Поскольку LLM в настоящее время не обновляются динамически, их знания статичны, что препятствует доступу к последним достижениям науки, если они используются в качестве основного источника. Однако, если бы можно было внедрять обновления в режиме реального времени и повышать достоверность фактов, ценность LLM как источника актуальных фактических данных существенно возросла бы. Например, LLM можно использовать для эффективного извлечения интересующих данных из огромных неструктурированных текстовых файлов или изображений, что является утомительной задачей, которая может привести к ошибкам, если ее выполнять вручную. Качественные резюме с поддержкой LLM могли бы помочь ориентироваться в проблемах быстро меняющихся научных данных, и,

выявляя возможные связи между литературой, LLM могли бы помочь обнаружить новые исследовательские траектории.

Ниже мы приведем примеры возможностей использования LLM для обобщения отчетов в клинической сфере, так как LLM до настоящего момента в этих целях в доклинических исследованиях не использовались.

Так, например, была произведена оценка обобщений 137 клинических отчетов и 100 отчетов о случаях заболевания аневризмой аорты, опубликованных в PubMed. Модели были 1) сопоставлены со сводкой, сгенерированной экспертами, с использованием записей о изображениях случаев аневризм аорты, собранных в их институте, и 2) сравнены с использованием общедоступных отчетов о случаях на PubMed. Для обобщения клинических отчетов использовались пять моделей искусственного интеллекта, а шестая модель, онлайн-GPT3davinci NLP large language model (LLM), была добавлена для обобщения отчетов о случаях заболевания в PubMed. Качество обобщения оценили путем сравнения с резюме экспертов, используя количественные показатели и обзоры качества, сделанные экспертами. Экспертная оценка проводилась на основе оценки удобочитаемости, точности информации, полноты и избыточности. В результате GPT3davinci продемонстрировал превосходную производительность при обобщении отчетов о случаях, набрав наивысшие баллы во всех категориях [18].

Другим примером может стать оценка восьми LLM, охватывающих четыре отдельные клинические задачи обобщения: отчеты по рентгенологии, вопросы пациентов, заметки о ходе работы и диалог врача с пациентом. Количественные оценки с помощью синтаксических, семантических и концептуальных метрик НЛП выявляют компромиссы между моделями и методами адаптации. Клиническое исследование, в котором приняли участие 10 врачей, оценило полноту, правильность и сжатость резюме; в большинстве случаев резюме наиболее адаптированных LLM были признаны либо эквивалентными (45%), либо превосходящими (36%) резюме медицинских экспертов [19].

Оптимизация процессов исследований

Использование больших языковых моделей позволяет автоматизировать и ускорить многие процессы, связанные с документированием, анализом и интерпретацией результатов доклинических исследований. Это способствует более быстрой и точной оценке эффективности лекарственных средств и соблюдению требований GLP.

Для наглядности применения возможности LLM для интерпретации результатов исследований можно взять пример использования LLM, ускоряющей составление отчетов о рентгенологических исследованиях за счет обобщения клинических результатов. Так, было доработано двенадцать языковых моделей с открытым исходным кодом для корпуса из 37 370 ретроспективных отчетов о домашних животных. Все модели были обучены с использованием алгоритма принуждения преподавателя, с выводами отчета и информацией о пациенте в качестве входных данных и исходными клиническими наблюдениями в качестве эталона. Среди этих двенадцати моделей была выбрана

PEGASUS в качестве лучшего LLM. Чтобы оценить его клиническую полезность, три врача ядерной медицины оценили наблюдения, созданные PEGASUS, и оригинальные клинические наблюдения по 6 параметрам качества (3-балльная шкала) и общей оценки полезности (5-балльная шкала). Каждый врач проанализировал 12 своих собственных отчетов и 12 отчетов других врачей. Когда врачи оценивали наблюдения LLM, составленные в их собственном стиле, 89% были признаны клинически приемлемыми со средним баллом полезности 4,08 / 5. В среднем врачи оценили эти персонализированные впечатления как сопоставимые по общей полезности с впечатлениями, продиктованными другими врачами (4,03, $P = 0,41$). Таким образом, это исследование продемонстрировало, что наблюдения, генерируемые PEGASUS, были полезны в большинстве случаев, подчеркивая потенциал системы для ускорения составления отчетов [20].

Создание стандартизированных методик и протоколов

Большие языковые модели могут использоваться для разработки стандартизированных методик и протоколов доклинических исследований, включая подготовку подробных инструкций и описаний процессов. Это помогает обеспечить соблюдение требований GLP и повышает надежность результатов.

Улучшение коммуникации и обмена информацией

Использование больших языковых моделей способствует более эффективной коммуникации между участниками исследований, а также улучшает обмен информацией и опытом. Это содействует более точной интерпретации результатов и обеспечивает соблюдение требований GLP в отношении документации и отчетности.

Повышение точности и надежности исследований

Благодаря возможностям анализа больших объемов данных и автоматизации процессов, использование больших языковых моделей способствует повышению точности и надежности проводимых доклинических исследований. Это помогает минимизировать ошибки и соблюдать требования GLP в отношении качества исследований.

Так, было проведено исследование, в котором были преобразованы таблицы в текст для отчетов доклинических исследований с помощью использования новой двухэтапной архитектуры, которая дополнена автокоррекцией, механизмом копирования и синтетическим увеличением данных. Структура их работы состояла из двух компонентов: экстрактора табличных значений, которые должны быть описаны в тексте, и генератора текста, который извлекает данные, полученное на предыдущем этапе, и генерирует фактический текст. Оба компонента представляют собой модели языка SOTA, оснащенные механизмами копирования. В сочетании с этими механизмами копирования их процедура увеличения данных предоставляет обучающие примеры, в которых изменяются только совпадающие значения, а механизм копирования позволяет модели сосредоточиться на

них и обеспечить точность их копии. Чтобы помочь модели эффективно адаптироваться к новым источникам данных с минимальными человеческими усилиями, был введен протокол Human-in-the-Loop, посредством которого модель может включать небольшой набор человеческих корректировок в процесс обучения и тем самым создавать «цикл», в котором модель постоянно учится улучшать свои возможности. Исследование показывает, что предлагаемый подход выбирает важные биомедицинские объекты и значения из структурированных данных с повышенной точностью (абсолютное увеличение до 0,13) копирования табличных значений для создания связного и точного текста для отчетов о валидации анализов и отчетов о токсикологии. Более того, также продемонстрирована легкая адаптация предлагаемой системы к новым наборам данных путем тонкой настройки всего с 40% обучающих примеров. [21]

Таким образом, применение больших языковых моделей в доклинических исследованиях с учетом требований GLP представляет собой мощный инструмент для улучшения эффективности, точности и качества научных исследований в области медицины и экологии.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что применение AI, а именно компьютерного зрения и больших языковых моделей в доклинической практике имеют ряд преимуществ, так как позволяют значительно ускорить процесс исследования, сократить человеческие трудовые ресурсы, снизить вероятность ошибок и опечаток.

Интересно направление совместного использования двух подходов. Компьютерное зрение может применяться для анализа изображений и видеоматериалов, связанных с действием лекарственных средств на организм. Так, можно анализировать изменения в поведении животных после приема лекарственных препаратов, визуализировать эффекты лекарств на клеточном уровне.

Большие языковые модели, в свою очередь, могут быть использованы для анализа текстовых данных, связанных с результатами исследований лекарственных препаратов. Это позволит проводить автоматическую обработку и классификацию научных статей, отчетов и других текстов, чтобы выявить закономерности и новые тенденции в интересующей области.

Объединение компьютерного зрения и больших языковых моделей позволит создать более полную и объективную картину о действии лекарственных препаратов, ускорить анализ данных и выявить потенциальные проблемы или новые перспективы в исследованиях. Это поможет улучшить качество и эффективность доклинических исследований лекарственных средств и повысить вероятность успешного перехода к клиническим испытаниям.

Однако, стоит отметить, что несмотря на перечисленные выше плюсы, на данном этапе развития AI-модели обладают рядом существенных недостатков:

- 1) Живые организмы представляют собой сложные системы со сложными взаимодействиями между различными органами, тканями, клетками и молекулами. Мы можем предполагать, что часть физиологических процессов на данный момент даже не изучена. Хотя AI может моделировать определенные аспекты биологических систем, полное воспроизведение динамической и многогранной природы биологических организмов представляет собой сложную задачу.
- 2) Любая система на основе искусственного интеллекта, предназначенная для тестирования лекарственных препаратов, должна пройти строгую проверку, чтобы гарантировать ее надежность и точность в прогнозировании реакции на лекарства и токсичности. Это потребует обширного тестирования и сравнения с реальными данными, чего может быть сложно достичь, учитывая вышеупомянутую сложность биологических систем.
- 3) В настоящий момент отсутствует какое-либо государственное регулирование в отношении исследований *in silico*.

Авторский вклад

Горбунова А. В. – работа с источниками литературы, написание текста рукописи, оформление и др.; Шмакова Я. В. – работа с источниками литературы, написание текста рукописи, участие в формулировке выводов; Калугина О. Ф. – работа с источниками литературы, написание текста рукописи; Прохоров М. В. – работа с источниками литературы, написание текста рукописи, Бобров А. И. – работа с источниками литературы, написание текста рукописи, Кошечкин К. А. – концепция работы, утверждение окончательной версии.

Литература

1. Animals Used in Research. Animal Legal Defense Fund. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://aldf.org/focus_area/animals-used-in-research/ (дата обращения: 09.04.2024).
2. Lab to algorithm: AI's role in minimising animal testing. Deeper insights [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://deeperinsights.com/ai-blog/lab-to-algorithm-ai-role-in-minimising-animal-testing#:~:text=Replacing%20animal%20testing%20with%20AI,and%20prioritise%20substances%20more%20efficiently> (дата обращения: 09.04.2024).
3. Горячкин Б.С., Китов М.А. Компьютерное зрение. *E-Scio* 2020; (9): 317-345.

4. Poschkamp B., Bekeschus S. Convolutional neuronal network for identifying single-cell-platelet-platelet-aggregates in human whole blood using imaging flow cytometry. *Cytometry A*. 2024; 105(5): 356-367, doi: 10.1002/cyto.a.24829
5. Markovic S., Li B., Pera V., Sznaiar M., Camps O., Niedre M. A computer vision approach to rare cell in vivo fluorescence flow cytometry. *Cytometry A*. 2013; 83(12): 1113-1123, doi: 10.1002/cyto.a.22397
6. Pennati F., Belenkov S., Buccardi M., Ferrini E., Sverzellati N., Villetti G., Aliverti A., Stellari F.F. Multiphase micro-computed tomography reconstructions provide dynamic respiratory function in a mouse lung fibrosis model. *iScience* 2024; 27(3): 109262, doi: 10.1016/j.isci.2024.109262
7. Vincenzi E., Fantazzini A., Basso C., et al. A fully automated deep learning pipeline for micro-CT-imaging-based densitometry of lung fibrosis murine models. *Respir Res* 2022; 23(1): 308, doi: 10.1186/s12931-022-02236-x
8. Ji Y., Hwang G., Lee S.J., Lee K., Yoon H. A deep learning model for automated kidney calculi detection on non-contrast computed tomography scans in dogs. *Frontiers in veterinary science* 2023; 10: 1236579, doi: 10.3389/fvets.2023.1236579
9. Liu L., Cai B., Liu L., Zhuang X., Zhao Z., Huang X., Zhang J. Research on the morphological structure of partial fracture healing process in diabetic mice based on synchrotron radiation phase-contrast imaging computed tomography and deep learning. *Bone Reports* 2024; 20: 101743, doi: 10.1016/j.bonr.2024.101743
10. Mahmoodian N., Rezapourian M., Inamdar A.A., Kumar K., 1, Facht M., Hoeschen C. Enabling Low-Dose In Vivo Benchtop X-ray Fluorescence Computed Tomography through Deep Learning-Based Denoising. *J Imaging* 2024; 10(6): 127, doi: 10.3390/jimaging10060127
11. Iizuka O., Kanavati F., Kato K., Rambeau M., Arihiro K., Tsuneki M. Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 1504, doi: 10.1038/s41598-020-58467-9
12. Kather J.N., Pearson A.T., Halama N., et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Medicine* 2019; 25(7): 1054-1056, doi: 10.1038/s41591-019-0462-y
13. Pereira T.D., Aldarondo D.E., Willmore L., Kislin M., Wang S.S.H., Murthy M., Shaevitz J.W. Fast animal pose estimation using deep neural networks. *Nat. Methods* 2019; 16(1): 117-125, doi: 10.1101/331181
14. Carreira M.J., Vila-Blanco N., Cabezas-Sainz P., Sánchez L. ZFTTool: A Software for Automatic Quantification of Cancer Cell Mass Evolution in Zebrafish. *Applied Sciences* 2021; 11(16): 7721, doi: 10.3390/app11167721
15. Stefano A., Vernuccio F., Comelli A. Image Processing and Analysis for Preclinical and Clinical Applications. *Applied Sciences* 2022; 12(15): 7513, doi: 10.3390/app12157513
16. Khare S., Ho C., Kannan M., et al. 62 Applying machine vision to empower preclinical development of cell engager and adoptive cell therapeutics in patient-derived organoid models of solid tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021; 9, doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.062
17. Guzman M., Geuther B., Sabnis G. Kumar V. Highly Accurate and Precise Determination of Mouse Mass Using Computer Vision. *bioRxiv [Preprint]* 2023:2023.12.30.573718, doi: 10.1101/2023.12.30.573718
18. Chien A., Tang H., Jagessar B., Chang K.-W., Peng N., Nael K., Salamon N. AI-Assisted Summarization of Radiologic Reports: Evaluating GPT3davinci, BARTcnn, LongT5booksum, LEDbooksum, LEDlegal, and LEDclinical *American Journal of Neuroradiology* 2024; 45(2): 244-248, doi: 10.3174/ajnr.A8102
19. Van Veen D., Van Uden C., Blankemeier L., et al. Adapted large language models can outperform medical experts in clinical text summarization. *Nat Med* 2024; 30(4): 1134-1142, doi: 10.1038/s41591-024-02855-5

20. Tie X., Shin M., Pirasteh A., et al. Personalized Impression Generation for PET Reports Using Large Language Models. *J Imaging Inform. Med.* 2024; 37(2): 471-488, doi: 10.1007/s10278-024-00985-3

21. Wu H.Y., Zhang J., Ive J., Li T., Gupta V., Chen B., Guo Y. Medical Scientific Table-to-Text Generation with Human-in-the-Loop under the Data Sparsity Constraint. *arXiv preprint* 2022; arXiv:2205.12368, doi: 10.48550/arXiv.2205.12368

The Use of Computer Vision Methods and Large Language Models for Preclinical Research

Gorbunova A. V.¹

Student, Faculty of Biotechnology

Shmakova Y. V.²

Student, Faculty of Pharmacy

Kalugina O. F.³

Student, Faculty of Medicine

Prokhorov M. V.⁴

Student, Faculty of Pharmacy

Bobrov A. I.⁵

Student, Institute for Clinical Medicine

Koshechkin K. A.⁵

Doctor of Pharmacy, Professor, Chair for Information and Internet Technologies

1 – Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

2 – Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russian Federation

3 – Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

4 – Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

5 – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Aleksandra V. Gorbunova; **e-mail:** gorbunova.av2002@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction. The article discusses the problem of using laboratory animals in preclinical research and, as a solution to this problem, the use of modern technologies like artificial intelligence. **The aim** of the work is to study the application of computer vision methods and large language models for preclinical research. **Discussion.** Nowadays scientists all over the world are actively trying to replace animal models in preclinical research with more modern solutions. Artificial intelligence plays an important role in this process. It allows us to make research faster and also to improve the quality of experiments, and therefore, it can lead to the decrease in the number of tests, that may turn out to be unjustified and, in most cases, fatal to animals. The use of AI in preclinical research makes it possible to conduct more accurate experiments, reduce the likelihood of unsuccessful research and increase the reliability of the results. It also allows us to reduce the number of animals which are used in experiments, which is one of the main aspects of bioethics. It is possible to reduce the suffering of animals and improve their protection from the negative effects of experiments by replacing them with computer models and AI-based virtual systems. **Conclusions.** The use of artificial intelligence in preclinical studies is one of the best ways to develop more ethical, accurate and effective scientific methods.

Keywords: artificial intelligence, preclinical research, machine learning

References

1. Animals Used in Research. Animal Legal Defence Fund. *Available at:* https://aldf.org/focus_area/animals-used-in-research/ *Accessed:* 09.04.2024.
2. Lab to algorithm: AI's role in minimising animal testing. Deeper insights. *Available at:* <https://deeperinsights.com/ai-blog/lab-to-algorithm-ai-role-in-minimising-animal-testing#:~:text=Replacing%20animal%20testing%20with%20AI,and%20prioritise%20substances%20more%20efficiently> *Accessed:* 09.04.2024.
3. Goryachkin B.S., Kitov M.A. Komp'yuternoe zrenie. [Computer Vision.] *E-Scio* 2020; (9): 317-345. (In Russ.)
4. Poschkamp B., Bekeschus S. Convolutional neuronal network for identifying single-cell-platelet-platelet-aggregates in human whole blood using imaging flow cytometry. *Cytometry A*. 2024; 105(5): 356-367, doi: 10.1002/cyto.a.24829
5. Markovic S., Li B., Pera V., Sznaiar M., Camps O., Niedre M. A computer vision approach to rare cell in vivo fluorescence flow cytometry. *Cytometry A*. 2013; 83(12): 1113-1123, doi: 10.1002/cyto.a.22397
6. Pennati F., Belenkov S., Buccardi M., Ferrini E., Sverzellati N., Villetti G., Aliverti A., Stellari F.F. Multiphase micro-computed tomography reconstructions provide dynamic respiratory function in a mouse lung fibrosis model. *iScience* 2024; 27(3): 109262, doi: 10.1016/j.isci.2024.109262
7. Vincenzi E., Fantazzini A., Basso C., et al. A fully automated deep learning pipeline for micro-CT-imaging-based densitometry of lung fibrosis murine models. *Respir Res* 2022; 23(1): 308, doi: 10.1186/s12931-022-02236-x
8. Ji Y., Hwang G., Lee S.J., Lee K., Yoon H. A deep learning model for automated kidney calculi detection on non-contrast computed tomography scans in dogs. *Frontiers in veterinary science* 2023; 10: 1236579, doi: 10.3389/fvets.2023.1236579
9. Liu L., Cai B., Liu L., Zhuang X., Zhao Z., Huang X., Zhang J. Research on the morphological structure of partial fracture healing process in diabetic mice based on synchrotron radiation phase-contrast imaging computed tomography and deep learning. *Bone Reports* 2024; 20: 101743, doi: 10.1016/j.bonr.2024.101743
10. Mahmoodian N., Rezapourian M., Inamdar A.A., Kumar K., 1, Fachet M., Hoeschen C. Enabling Low-Dose In Vivo Benchtop X-ray Fluorescence Computed Tomography through Deep Learning-Based Denoising. *J Imaging* 2024; 10(6): 127, doi: 10.3390/jimaging10060127
11. Iizuka O., Kanavati F., Kato K., Rambeau M., Arihiro K., Tsuneki M. Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 1504, doi: 10.1038/s41598-020-58467-9
12. Kather J.N., Pearson A.T., Halama N., et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Medicine* 2019; 25(7): 1054-1056, doi: 10.1038/s41591-019-0462-y
13. Pereira T.D., Aldarondo D.E., Willmore L., Kislin M., Wang S.S.H., Murthy M., Shaevitz J.W. Fast animal pose estimation using deep neural networks. *Nat. Methods* 2019; 16(1): 117-125, doi: 10.1101/331181
14. Carreira M.J., Vila-Blanco N., Cabezas-Sainz P., Sánchez L. ZFTTool: A Software for Automatic Quantification of Cancer Cell Mass Evolution in Zebrafish. *Applied Sciences* 2021; 11(16): 7721, doi: 10.3390/app11167721
15. Stefano A., Vernuccio F., Comelli A. Image Processing and Analysis for Preclinical and Clinical Applications. *Applied Sciences* 2022; 12(15): 7513, doi: 10.3390/app12157513
16. Khare S., Ho C., Kannan M., et al. 62 Applying machine vision to empower preclinical development of cell engager and adoptive cell therapeutics in patient-derived organoid models of solid tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021; 9, doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.062

17. Guzman M., Geuther B., Sabnis G. Kumar V. Highly Accurate and Precise Determination of Mouse Mass Using Computer Vision. *bioRxiv [Preprint]* 2023:2023.12.30.573718, doi: 10.1101/2023.12.30.573718
18. Chien A., Tang H., Jagessar B., Chang K.-W., Peng N., Nael K., Salamon N. AI-Assisted Summarization of Radiologic Reports: Evaluating GPT3davinci, BARTcnn, LongT5booksum, LEDbooksum, LEDlegal, and LEDclinical *American Journal of Neuroradiology* 2024; 45(2): 244-248, doi: 10.3174/ajnr.A8102
19. Van Veen D., Van Uden C., Blankemeier L., et al. Adapted large language models can outperform medical experts in clinical text summarization. *Nat Med* 2024; 30(4): 1134-1142, doi: 10.1038/s41591-024-02855-5
20. Tie X., Shin M., Pirasteh A., et al. Personalized Impression Generation for PET Reports Using Large Language Models. *J Imaging Inform. Med.* 2024; 37(2): 471-488, doi: 10.1007/s10278-024-00985-3
21. Wu H.Y., Zhang J., Ive J., Li T., Gupta V., Chen B., Guo Y. Medical Scientific Table-to-Text Generation with Human-in-the-Loop under the Data Sparsity Constraint. *arXiv preprint* 2022; arXiv:2205.12368, doi: 10.48550/arXiv.2205.12368

Обзор спектрофлуориметрических исследований кожных покровов

Гарькавенко В. В.¹

к.м.н., заведующий отделением¹

Балашова П. М.^{1,2}

врач-офтальмолог¹; ассистент, кафедры офтальмологии имени профессора М. А. Дмитриева с курсом ПО²

Салмин В. В.^{3,4,5}

д.ф-м.н., профессор, кафедра лазерных микро- нано- и биотехнологий³; профессор, кафедра общей физики⁴; профессор, кафедра физики⁵

1 – КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени профессора П. Г. Макарова», г. Красноярск, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Российская Федерация

3 – Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ». Москва, Российская Федерация

4 – Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет). г. Долгопрудный, Российская Федерация

5 – Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана (национальный исследовательский университет), Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Гарькавенко Виктор Валерьевич; **e-mail:** victor-unique@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Никотинамидадениндинуклеотид (NADN) участвует во многих важных биохимических реакциях метаболизма человека, включая участие в производстве энергии митохондриями. Митохондриальную активность, влияющую на микроциркуляцию кожи и эффективность местного кровоснабжения, можно косвенно оценить по флуоресценции NADH в восстановленной форме. Изменения основных флуорофоров кожи были исследованы как у животных, так и у человека, в состоянии покоя и в различных условиях с помощью спектрофлуориметрии. **Цель работы** – основываясь на данных научной литературы, оценить возможность применения спектрофлуориметрического исследования уровня NADH, а также отношение NADH/FAD и при оценке состояния как свободных кожных лоскутов, так и лоскутов, пересаженных на ножке после проведения реконструктивных операций, в частности в офтальмологии. **Материалы и методы.** Был проведен поиск научных публикаций, в результате которого для итогового научного обзора был отобран 61 источник за период 1957-2022 гг. Для поиска научной литературы использовались базы PubMed, Google Scholar и Elibrary. **Результаты и обсуждение.** Представлена краткая историческая справка о первых спектрофлуориметрических исследованиях. Приведен краткий обзор спектрофлуориметрических методов исследования кожных покровов, как человека, так и животных в эксперименте, а также других органов и систем. Перечислены недостатки и преимущества различных методик исследования. Проведен обзор изменений спектрофлуориметрических параметров кожи у пациентов с различными соматическими заболеваниями органов и систем. **Заключение.** Обзор приведенных методик оценки тканевого метаболизма применим при хирургическом лечении, в пластической хирургии и онкоофтальмологии. Особую ценность для хирургии будут представлять методики исследования, позволяющие прогнозировать вероятность отторжения пересаженных кожных лоскутов и их рубцовые изменения. Представленный литературный обзор подтверждает эффективность спектрофлуориметрии для оценки метаболических нарушений в кожных покровах. Актуальность метода для прогнозирования косметических исходов при проведении пластических операций, в том числе на придаточном аппарате глаза, требует продолжать исследования основных флуорофоров кожи.

Ключевые слова: рубцовые изменения кожи век; NADH; кожа; спектрофлуориметрия, аутофлуоресценция

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-69-80

Для цитирования: Гарькавенко В. В., Балашова П. М., Салмин В. В. Обзор спектрофлуориметрических исследований кожных покровов. *Медицина* 2024; 12(3): 69-80

Введение

Нормальная функция митохондрий является критическим фактором в поддержании клеточного гомеостаза в различных органах организма. Из-за имеющейся митохондриальной дисфункции при многих патологических состояниях крайне важен мониторинг состояния метаболизма митохондрий *in vivo* в режиме реального времени. Данный тип мониторинга на животных моделях, а также у пациентов предоставляет в режиме реального времени данные, которые могут помочь интерпретировать результаты экспериментов или оптимизировать проводимое лечение на практике [1].

Хорошо известно, что митохондриальная дисфункция наблюдается при различных патологических состояниях и заболеваниях, таких как тканевая ишемия, гипоксемия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, а также в процессе апоптоза. В связи с этим большое значение имеет возможность мониторинга окислительно-восстановительного состояния никотинамидадениндинуклеотида (NADH) митохондрий.

Мониторинг уровня NADH в ткани дает наиболее важную информацию о метаболическом состоянии митохондрий с точки зрения производства энергии и уровня внутриклеточного кислорода. Хотя сигналы NADH не откалиброваны в абсолютных единицах, мониторинг их тенденций важен для интерпретации физиологических или патологических процессов.

Цель работы

Цель работы – основываясь на данных научной литературы, оценить возможность применения спектрофлуориметрии при оценке состояния как свободных кожных лоскутов, так и лоскутов, пересаженных на ножке при реконструктивных операциях. Показать возможности применения спектрофлуориметрических методов оценки, основанных на исследовании NADH.

Материалы и методы

Был проведен поиск научной литературы в базах PubMed, Google Scholar и Elibrary за период 1957-2022 гг. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов «Human skin», дополнительные ключевые слова — «NADH», «Spectrofluorimetry», «FLIM». Всего было выявлено и проанализировано 253 источника, большинство из которых – научные статьи высокорейтинговых журналов в области патофизиологии, а также медицины в целом. В результате для данного научного обзора отобраны 35 публикаций.

Результаты и обсуждение

Спектрофлуориметрические исследования берут начало с 50-х годов XX века и отражены в различных публикациях. В своем исследовании Chance сравнил спектры NADH, измеренные в коре почек крыс, со спектрами коры их головного мозга и обнаружил, что основным эффектом аноксического перехода как в почках, так и в мозге явилось значительное увеличение интенсивности флуоресценции без обнаруживаемого изменения в спектрах [2]. В 1975 г. Sundt и Anderson [3] применили флуориметрию *in vivo* для изучения мозга беличьей обезьяны и зафиксировали значительное увеличение интенсивности флуоресценции в мертвом мозге по сравнению с нормальными мозговыми тканями и промежуточными значениями в ишемизированном мозге. В то же время Harbig et al. показали явное увеличение спектра NADH между нормоксическими и аноксическими состояниями в мозге кошек [4].

Cordeiro et al. [5] сравнили спектры возбуждения в кожно-мышечном лоскуте свиньи со спектрами NADH в растворе. Воздействие на лоскут 6-часовой ишемии резко увеличило интенсивность света в диапазоне 450 нм. В 1997 г. срез гиппокампа *in vitro* был измерен Perez-Pinzon et al. [6], ими было зарегистрировано заметное увеличение спектра NADH в условиях аноксии. Подобные эффекты были недавно обнаружены Toth et al. [7] в тестах портняжной мышцы кошки *in vivo*, при этом выявлена достоверная корреляция между изменением сигнала флуоресценции при ишемии и количеством NADH, определенным ферментативно. Shimazaki et al. [8] зафиксировали взаимосвязь между флуоресценцией NADH и его концентрацией в контрольной роговице, а также в роговице, обработанной цианидом. Аналогичным образом сравнивали флуоресценцию NADH и определяемые с помощью ферментивного анализа уровни NADH в мозге, подвергнутом ишемии [9]. Таким образом, количественное определение NADH можно использовать в качестве суррогатного маркера абсолютной (гипоксия) или относительной (повышенный метаболизм) кислородной недостаточности [10].

Существует несколько способов измерения содержания NADH. Преимущественно на практике используются спектрофотометрические, флуорометрические [10,11] и биолюминесцентные ферментные анализы [12,13].

Интересно, что возбуждение NADH ультрафиолетовым (УФ) светом в диапазоне 320-380 нм приводит к автофлуоресцентному излучению в диапазоне 420-480 нм с пиковой интенсивностью при 450-460 нм – эта оптическая особенность широко используется для измерения концентрации содержания NADH в растворах, клетках и тканях [10].

Chance применил метод, основанный на УФ/флуоресценции, для контроля количества NADH в клетках и тканях или его концентрации в жидкостях [2]. Первое устройство, позволяющее проводить такие измерения, было разработано в 1954 г. Theorell и Nygaard [14], с помощью него в 1962 г. Chance et al. изучили содержание NADH в мозге и почках наркотизированных крыс [15]. В 1966 г. Chance показал, что первичным источником УФ-

фотоэмиссии 420-480 нм является восстановленный NADH, а не окисленный NAD⁺, тем самым подтвердив достоверность метода для количественного определения NADH [15]. С тех пор метод флуоресценции широко используется во многих исследованиях *in vivo*. В России Маевским и др. данная методика использовалась для изучения NADH на крысах [16] и людях [17].

Немало работ было проведено по спектрофлуориметрическому исследованию содержания NADH в кожных покровах. Доказано, что спектрофлуориметрия имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами, которые широко применяются в медицинской практике. Так, например, магнитно-резонансная томография с ангиографией, также как и компьютерная томография требуют введения контраста, дорогостоящих расходных материалов и обладают низкой разрешающей способностью, что позволяет обследовать только крупные кровеносные сосуды [18]. УЗИ – методика относительно недорогая, однако требует определенных технических навыков исследователя (и плохо позволяет визуализировать сосудистую сеть). Допплеровская перфузионная визуализация позволяет наблюдать за поверхностным кровотоком в коже за счет взаимодействия инфракрасного излучения с клетками кожи. Однако и эти методы не дают информации о состоянии формирующегося микрососудистого русла [19].

Метод оптической когерентной томографии имеет ряд преимуществ (наглядная визуализация всех слоев) за счет хорошего отношения сигнал/шум, он основан на низкокогерентной интерферометрии, но недостаточно чувствителен, ввиду большого рассеяния света в тканях [20]. Однофотонная флуоресцентная микроскопия позволяет визуализировать трехмерное изображение микроциркуляторного русла. Несмотря на хорошее пространственное разрешение, она имеет ограничения по глубине исследования (50-200 мкм при использовании видимого лазерного излучения) [21].

В связи с вышеперечисленным исследование содержания NADH в кожных покровах, в частности при спектрофлуориметрии, является объективным методом оценки состояния витальных кожных покровов и пересаженных лоскутов, как на ножке, так и свободных. Это актуализирует использование данной методики при лечении ожогов, в пластической хирургии, онкологии, в случаях замещения кожных дефектов.

Флуоресцентная визуализация времени жизни (FLIM) метаболитических коферментов, то есть NAD(P)H (никотинамидадениндинуклеотид (фосфат)) и FAD (флавинадениндинуклеотид), в настоящее время широко признана одним из наиболее важных методов метаболической визуализации [22]. Эти методы уже широко апробируются в клинической практике, в том числе выпускается оборудование, предназначенное для проведения оптической биопсии кожных покровов MPTflex, разработанное JenLab, GmbH (Германия). Однако в силу малой доступности данной техники, широкого применения метод не получил.

Фаррахова Д. с соавт. [23] разработали методику оценки состояния пересаженного лоскута у лабораторных мышей с помощью спектрофлуориметрии, проводя количественное исследование макрофагов.

Флуоресценция NADH является самым сильным компонентом общей флуоресценции кожи человека [24,25]. Фотофизические свойства основных флуорофоров кожи приведены в таблице 1.

Таблица 1. Фотофизические свойства основных флуорофоров кожи.

Флуорофор	$\lambda_{\text{возб, нм}}$	$\lambda_{\text{исп, нм}}$
Триптофан	275	348
Тирозин	274	303
NADH	340	470
Фенилалан	257	282
FAD	450	530

Важно подчеркнуть, что проникновение возбуждающего света (340 нм) в ткань кожи невысокое (около 0,5 мм). Поэтому значительная часть возбуждающего света поглощается эпидермисом и папиллярной дермой. В этих участках кожи плотность кровеносных микрососудов низкая, и изменения флуоресценции NADH зависят от поступления кислорода, диффундирующего из более глубоких слоев [26].

Рогаткин Д.А. с соавт. выделил при помощи лазерной спектроскопии фазы фибротического изменения кожи при формировании рубцовых изменений. При этом на 21-й день после лечения блеомицином регистрировали повышение интенсивности флуоресценции эндогенного коллагена и снижение удельного потребления кислорода за счет избыточного накопления внеклеточного матрикса [27].

Устиновой А.О. и Артемьевым Д.Н. проведен анализ химического состава слоев кожи и их флуоресцентных свойств. Разработана модель кожи, содержащая три флуорофора, которые возбуждались в УФ диапазоне – тирозин, триптофан и NADH. В работе показано, что молекула NADH отображается на глубине 100 мкм. Полученные результаты моделирования аутофлуоресцентной среды с многократным рассеянием подтверждаются данными реальных оптических систем. В ходе исследования авторам удалось получить априорную информацию для последующей качественной дифференциации здоровых и пораженных тканей при клинических исследованиях [28].

При лабораторных пробах на мышах было показано, что с помощью FLIM-визуализации срезов замороженных тканей в лоскутах эпидермиса наблюдалось общее увеличение времени активности NADH в процессе лечения, что свидетельствует о переходе от гликолитического к окислительному метаболизму. Эти сдвиги в сторону окислительного метаболизма могут быть результатом повышенной неоваскуляризации [29].

Немаловажным фактом является то, что уменьшение флуоресценции в диапазоне 460 нм во время реперфузии отражает восстановление функции митохондрий после предшествующей ишемии, что явно отражается в полученных данных после пластических операций с пересаживанием кожно-мышечного лоскута на ножке [30].

Доказано, что изменение спектров кожных структур, происходящее при компрессии и перерастяжении, специфичны для кожи разной морфологии. Так, после наложения компрессии, отмечается увеличение концентрации гемоглобина в коже шеи, в то время как в коже пальца и предплечья уменьшается. Гемоглобин в коже шеи уменьшается только при достаточно большом давлении – 77 мН/мм² (0,77 105 Па), в отличие от кожи пальца и предплечья, где концентрация гемоглобина уменьшается уже при малом давлении. С увеличением давления содержание гемоглобина продолжает уменьшаться, при этом также уменьшается степень насыщения гемоглобина кислородом, и через 60 секунд гемоглобин в тканях полностью отсутствует. Авторы считают, что такие различия в поведении спектров обусловлены морфологией образцов. Кожа шеи лежит на более мускулистой и эластичной по сравнению с пальцем и предплечьем ткани, в связи с чем эта ткань быстро не сжимается, и требуется большее давление для достижения такого же эффекта, как для пальца или предплечья. Из-за этих же особенностей области шеи сдавленная ткань показывает временное увеличение содержания крови, которое впоследствии уменьшается [31].

В последние годы в различных клинических исследованиях активно начали внедрять определение содержания NADH в кожных покровах. Установлено, что физические тренировки приводят к увеличению уровня флуоресценции NADH в коже в состоянии покоя и после нагрузки у спортсменов [32]. Японскими исследователями была выявлена корреляция между показателями аутофлуоресценции кожи и показателями количества абсолютных скотом при компьютерной периметрии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой [33].

В работе на мышах при помощи спектрофлуориметрии было доказано, что длительное лечение стероидами приводит к значительному увеличению средней продолжительности флуоресценции NADH, что свидетельствует о более высокой скорости созревания эпидермальных кератиноцитов, а также наблюдаются изменения в организации коллагена. Эти результаты дают представление о структурных и биохимических процессах атрофии кожи, связанных с длительным лечением стероидами [34].

Определенные выводы были сделаны при исследовании кожных покровов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Изменения флуоресценции NADH свидетельствуют о снижении ее восстановления, особенно наблюдаемом при реперфузии, и подтверждают нарушение микроциркуляции кожи на митохондриальном уровне. Регистрируемые данные могут быть связаны с меньшей чувствительностью к гипоксии и, возможно, с дисфункцией эндотелия у пациентов с СКВ [35].

Заключение

Таким образом, исследование уровня NADH, а также отношения NADH/FAD в кожных покровах является перспективной методикой, в том числе для прогнозирования рубцовых изменений при проведении пластических операций на придаточном аппарате глаза. В офтальмоонкологии, несмотря на развитие других методик (брахитератия, диатермо- и криодеструкция), в 90% случаев предпочтение отдается хирургическим методам лечения. Гистологический тип опухоли требует дифференцированного подхода к выбору тактики лечения, однако даже при необходимости проведения радикального объема оперативного вмешательства, требуется сохранить функцию и эстетику век, в том числе используя различные способы замещения дефекта кожных покровов. В связи с этим поиск методов ранней диагностики рисков отторжения и прогнозирования приживления пересаженных лоскутов (свободных и на ножке) с минимальным уровнем образования рубцовой ткани, сегодня остается актуальным.

Литература

1. Mayevsky A., Chance B. Oxidation-reduction states of NADH in vivo: from animals to clinical use. *Mitochondrion* 2007; 7(5): 330-339, doi: 10.1016/j.mito.2007.05.001
2. Chance B., Cohen P., Jobsis F., et al. Intracellular oxidation-reduction states in vivo. *Science* 1962; (137): 499-508, doi: 10.1126/science.137.3529.499
3. Sundt T.M., Anderson R.E. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide fluorescence and cortical blood flow in ischemic and nonischemic squirrel monkey cortex. 1. Animal preparation, instrumentation, and validity of model. *Stroke* 1975; 6(3): 270-278, doi: 10.1161/01.str.6.3.270
4. Harbig K., Chance B, Kovách A.G., et al. In vivo measurement of pyridine nucleotide fluorescence from cat brain cortex. *Journal of applied physiology* 1976; 41(4): 480-488, doi: 10.1152/jappl.1976.41.4.480
5. Cordeiro P.G., Kirschner R.E., Hu Q.Y., et al. Ultraviolet excitation fluorescence spectroscopy: A noninvasive method for the measurement of redox changes in ischemic myocutaneous flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; (96): 673-680.
6. Perez-Pinzon M. A., Mumford P. L., Rosenthal M., et al. Antioxidants, mitochondrial hyperoxidation and electrical recovery after anoxia in hippocampal slices. *Brain Research* 1997; 754 (1-2): 163-170, doi: 10.1016/s0006-8993(97)00066-8
7. Toth A., Pal M., Tischler M.E., et al. Are there oxygen-deficient regions in resting skeletal muscle? *The American Journal of Physiology* 1996; 270 (6 Pt 2): H1933-H1939, doi: 10.1152/ajpheart.1996.270.6.H1933
8. Shimazaki J., Tornheim K., Laing R.A. Correlation of redox fluorometry and analytical measurements of pyridine nucleotide. *Investigative Ophthalmology and Vision Science* 1989; 30(10): 2274-2278.
9. Welsh F.A., O'Connor M.J., Langfitt T.W. Regions of cerebral ischemia located by pyridine nucleotide fluorescence (Abstract). 1977; *Science* 198(4320): 951-953, doi: 10.1126/science.201026
10. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function 3. in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2007; 292(2):C615-C640, doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00249.2006>
11. Marín-García J., Akhmedov A.T., Moe G.W. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics. *Heart Failure Reviews* 2012; 18(4): 439-456, doi: 10.1007/s10741-012-9330-2

12. Vidugiriene J., Leippe D., Sobol M., et al. Bioluminescent Cell-Based NAD(P)/NAD(P)H Assays for Rapid Dinucleotide Measurement and Inhibitor Screening. *Assay and Drug Development Technologies* 2014; 12(9-10): 514-526. doi: 10.1089/adt.2014.605
13. Levy B., Ambrosio G., Pries A., et al. Microcirculation in Hypertension. *Circulation* 2001; 104(6): 735-740, doi: 10.1161/hc3101.091158
14. Theorell H., Nygaard A., Bonnichsen R., et al. Kinetics and equilibria in flavoprotein systems. I. A fluorescence recorder and its application to a study of the dissociation of the old yellow enzyme and its resynthesis from riboflavin phosphate and protein. *Acta Chemica Scandinavica* 1954; (6): 877-888.
15. Chance B. Mitochondrial NADH redox state, monitoring discovery and deployment in tissue. *Methods in Enzymology* 2004; 385: 361-370, doi: 10.1016/S0076-6879(04)85020-1
16. Mayevsky A, Chance B.A. New Long-Term Method for the Measurement of NADH Fluorescence in Intact Rat Brain with Chronically Implanted Cannula. *Advances and Experimental Medicine and Biology* 1973; 37A: 239-244, doi: 10.1007/978-1-4684-3288-6_30 PMID 4378057
17. Mayevsky A., Sonn J., Luger-Hamer M., et al. Real-Time assessment of organ vitality during the transplantation procedure. *Transplantation Reviews* 2003; 17(2): 96-116, doi: 10.1016/s0955-470x(02)00007-1
18. Макаров В.И., Ахлюстина Е.В., Фаррахова Д.С., Поминова Д.В., Рябова А.В., Лощенов В.Б. Методы фотоники для оценки качества приживления кожных трансплантатов (обзор). *Biomedical Photonics* 2016; 5(3): 30-40, doi: 10.24931/2413-9432-2016-5-3-30-40
19. Limbourg A., Korff T., Napp L.C., et al. Evaluation of postnatal arteriogenesis and angiogenesis in a mouse model of hind-limb ischemia. *Nature Protocols* 2009; 4(12): 1737-1746, doi: 10.1038/nprot.2009.185
20. Mahmud M.S., Cadotte D.W., Vuong B., et al. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *Journal of Biomedical Optics* 2013; 18(5): 050901, doi: 10.1117/1.JBO.18.5.050901
21. Upputuri P.K., Sivasubramanian K., Mark C.S.K., et al. Recent Developments in Vascular Imaging Techniques in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Biomedical Research International* 2015; 2015: 783983, doi: 10.1155/2015/783983
22. Farrakhova D., Borodkin A., Makarov V. The concept of the portable spectrometer for fast assessment of skin engraftment via exogenous and endogenous fluorophores. *Optical Instrument Science, Technology, and Applications* 2018; 10695OP: 150-155, doi: 10.1117/12.2312519
23. Устинова А.О., Артемьев Д.Н. Моделирование мультиспектральной автофлуоресценции кожи. Сб. науч. тр. ИТНТ-2019. Самара: Новая техника; 2019. С. 196-199.
24. Bugaj O., Kusy K., Kantanista A., et al. The effect of a 7-week training period on changes in skin NADH fluorescence in highly trained athletes. *Applied Sciences* 2020; 10(15): 5133, doi: 10.3390/app10155133
25. Himori N., Kunikata H., Kawasaki R., et al. The association between skin autofluorescence and mean deviation in patients with open-angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2017; 101(2): 233-238, doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309504
26. McMullen R.L., Chen S., Moore D.J. Spectrofluorescence of skin and hair. *International journal of cosmetic science* 2012; 34(3): 246-256, doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00709.x
27. Cicchi N., Vogler D., Kapsokalyvas B., et al. From molecular structure to tissue architecture: collagen organization probed by SHG microscopy. *Journal of Biophotonics* 2013; 6(2): 129-142.
28. Katarzynska J., Lipinski Z., Cholewinski T., et al. Non-invasive evaluation of microcirculation and metabolic regulation using flow mediated skin fluorescence (FMSF): technical aspects and methodology. *Review of Scientific Instruments* 2019; 90(10): 104104, doi: 10.1063/1.5092218
29. Bower A.J., Arp Z., Zhao Y., et al. Longitudinal in vivo tracking of adverse effects following topical steroid treatment. *Experimental dermatology* 2016; 25(5): 362-367.

30. Bogaczewicz J., Tokarska K., Wozniacka A. Changes of NADH fluorescence from the skin of patients with systemic lupus erythematosus. *BioMed Research International* 2019; 2019: 5897487, doi: 10.1155/2019/5897487
31. Kalinina S., Freymueller C., Naskar N., et al. Bioenergetic alterations of metabolic redox coenzymes as NADH, FAD and FMN by means of fluorescence lifetime imaging techniques. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(11): 5952. doi: 10.3390/ijms22115952
32. Seyed Jafari S. M. Blank F., Ramser H.E., et al. Efficacy of combined in-vivo electroporation-mediated gene transfer of VEGF, HGF, and IL-10 on skin flap survival, monitored by label-free optical imaging: a feasibility study. *Frontiers in Surgery* 2021; (8): 639661, doi: 10.3389/fsurg.2021.639661
33. Niziński J., Kamieniarz L., Filberek P., et al. Monitoring the skin NADH changes during ischaemia and reperfusion in humans. *Journal of Medical Science* 2020; 89(1): e405-e405, doi: 10.20883/medical.405
34. Chursinova Yu.V., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Laser fluorescence spectroscopy and optical tissue oximetry in the diagnosis of skin fibrosis. *Biomedical Photonics* 2019; 8(1): 38-45. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
35. Нахаева И.А., Мохаммед М.Р., Зюрюкина О.А., Синичкин Ю.П. Влияние внешней механической компрессии на оптические свойства кожной ткани человека in vivo. *Оптика и спектроскопия* 2014; 117(3): 522-528, doi: 10.7868/S0030403414090177

Review of Spectrofluorimetric Studies of Skin

Gar'kavenko V. V.¹

PhD, Department Head¹

Balashova P. M.^{1,2}

Ophthalmologist¹; Assistant, Department of Ophthalmology named after Professor M. A. Dmitriev²

Salmin V. V.^{3,4,5}

Doctor of Physics and Mathematics, Professor, Chair for Laser Micro- Nano- and Biotechnologies³; Professor, Chair for General Physics⁴; Professor, Chair for Physics⁵

1 – Professor P. G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital. Krasnoyarsk, Russian Federation

2 – Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russian Federation.

3 - National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation

4 - Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Russian Federation

5 – Bauman Moscow State Technical University. Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Gar'kavenko Victor Valerievich; **e-mail:** victor-unique@yandex.ru.

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Background. Nicotinamide adenine dinucleotide (NADN) is involved in many important biochemical reactions in human metabolism, including participation in mitochondrial energy production. Mitochondrial activity, which affects skin microcirculation and the efficiency of local blood supply, can be indirectly assessed by the fluorescence of NADH in its reduced form. Changes in major skin fluorophores have been studied in both animals and humans, at rest and under different conditions, using spectrofluorimetry. **The purpose of the work** is, based on scientific literature data, to evaluate the possibility of using a spectrofluorimetric study of NADH levels, as well as the NADH/FAD ratio when assessing the condition of both free skin flaps and pedicled flaps after reconstructive operations, in particular in ophthalmology. **Materials and methods.** A search of scientific publications in PubMed, Google Scholar and Elibrary was conducted, as a result 61 articles for the period of 1957-2022 were selected for the final scientific review. **Results**

and discussion. A brief historical background of the first spectrofluorimetric studies is presented. A brief overview of spectrofluorimetric methods for studying the skin of both humans and experimental animals, as well as other organs and systems, is given. The disadvantages and advantages of various research methods are listed. A review of changes in spectrofluorimetric parameters of the skin in patients with various somatic diseases of organs and systems was carried out. **Conclusion.** A review of the abovementioned methods for assessing tissue metabolism is applicable in surgical treatment, plastic surgery and onco-ophthalmology. Of particular value for surgery will be research methods that make it possible to predict the likelihood of rejection of transplanted skin flaps and their cicatricial changes. The presented literature review confirms the effectiveness of spectrofluorimetry for assessing metabolic disorders in the skin. The relevance of the method for predicting cosmetic outcomes during plastic surgery, including on the adnexal apparatus of the eye, requires continued research into the main fluorophores of the skin.

Keywords: cicatricial changes of the skin of the eyelids; NADH; skin; spectrofluorimetry, autofluorescence

References

1. Mayevsky A., Chance B. Oxidation-reduction states of NADH in vivo: from animals to clinical use. *Mitochondrion* 2007; 7(5): 330-339, doi: 10.1016/j.mito.2007.05.001
2. Chance B., Cohen P., Jobsis F., et al. Intracellular oxidation-reduction states in vivo. *Science* 1962; (137): 499-508. doi: 10.1126/science.137.3529.499
3. Sundt T.M., Anderson R.E. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide fluorescence and cortical blood flow in ischemic and nonischemic squirrel monkey cortex. 1. Animal preparation, instrumentation, and validity of model. *Stroke* 1975; 6(3): 270-278, doi: 10.1161/01.str.6.3.270
4. Harbig K., Chance B, Kovách A.G., et al. In vivo measurement of pyridine nucleotide fluorescence from cat brain cortex. *Journal of applied physiology* 1976; 41(4): 480-488, doi: 10.1152/jappl.1976.41.4.480
5. Cordeiro P.G., Kirschner R.E., Hu Q.Y., et al. Ultraviolet excitation fluorescence spectroscopy: A noninvasive method for the measurement of redox changes in ischemic myocutaneous flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; (96): 673-680.
6. Perez-Pinzon M. A., Mumford P. L., Rosenthal M., et al. Antioxidants, mitochondrial hyperoxidation and electrical recovery after anoxia in hippocampal slices. *Brain Research* 1997; 754 (1-2): 163-170, doi: 10.1016/s0006-8993(97)00066-8
7. Toth A., Pal M., Tischler M.E., et al. Are there oxygen-deficient regions in resting skeletal muscle? *The American Journal of Physiology* 1996; 270 (6 Pt 2): H1933-H1939, doi: 10.1152/ajpheart.1996.270.6.H1933
8. Shimazaki J., Tornheim K., Laing R.A. Correlation of redox fluorometry and analytical measurements of pyridine nucleotide. *Investigative Ophthalmology and Vision Science* 1989; 30(10): 2274-2278.
9. Welsh F.A., O'Connor M.J., Langfitt T.W. Regions of cerebral ischemia located by pyridine nucleotide fluorescence (Abstract). 1977; *Science* 198(4320): 951-953, doi: 10.1126/science.201026
10. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function 3. in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2007; 292(2):C615-C640, doi: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00249.2006
11. Marín-García J., Akhmedov A.T., Moe G.W. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics. *Heart Failure Reviews* 2012; 18(4): 439-456, doi: 10.1007/s10741-012-9330-2
12. Vidugiriene J., Leippe D., Sobol M., et al. Bioluminescent Cell-Based NAD(P)/NAD(P)H Assays for Rapid Dinucleotide Measurement and Inhibitor Screening. *Assay and Drug Development Technologies* 2014; 12(9-10): 514-526. doi: 10.1089/adt.2014.605

13. Levy B., Ambrosio G., Pries A., et al. Microcirculation in Hypertension. *Circulation* 2001; 104(6): 735-740, doi: 10.1161/hc3101.091158
14. Theorell H., Nygaard A., Bonnichsen R., et al. Kinetics and equilibria in flavoprotein systems. I. A fluorescence recorder and its application to a study of the dissociation of the old yellow enzyme and its resynthesis from riboflavin phosphate and protein. *Acta Chemica Scandinavica* 1954; (6): 877-888.
15. Chance B. Mitochondrial NADH redox state, monitoring discovery and deployment in tissue. *Methods in Enzymology* 2004; 385: 361-370, doi: 10.1016/S0076-6879(04)85020-1
16. Mayevsky A, Chance B.A. New Long-Term Method for the Measurement of NADH Fluorescence in Intact Rat Brain with Chronically Implanted Cannula. *Advances and Experimental Medicine and Biology* 1973; 37A: 239-244, doi: 10.1007/978-1-4684-3288-6_30 PMID 4378057
17. Mayevsky A., Sonn J., Luger-Hamer M., et al. Real-Time assessment of organ vitality during the transplantation procedure. *Transplantation Reviews* 2003; 17(2): 96-116, doi: 10.1016/S0955-470X(02)00007-1
18. Makarov V.I., Akhlyustina E.V., Farrakhova D.S., Pominova D.V., Ryabova A.V., Loschenov V.B. Metody fotoniki dlya ocenki kachestva prizhivleniya kozhnykh transplantatov (obzor). [Photonic methods for evaluating the quality of engraftment of skin grafts (review).] *Biomedical Photonics* 2016; 5(3): 30-40, doi: 10.24931/2413-9432-2016-5-3-30-40 (In Russ.)
19. Limbourg A., Korff T., Napp L.C., et al. Evaluation of postnatal arteriogenesis and angiogenesis in a mouse model of hind-limb ischemia. *Nature Protocols* 2009; 4(12): 1737-1746, doi: 10.1038/nprot.2009.185
20. Mahmud M.S., Cadotte D.W., Vuong B., et al. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *Journal of Biomedical Optics* 2013; 18(5): 050901, doi: 10.1117/1.JBO.18.5.050901
21. Upputuri P.K., Sivasubramanian K., Mark C.S.K. et al. Recent Developments in Vascular Imaging Techniques in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Biomedical Research International* 2015; 2015: 783983, doi: 10.1155/2015/783983
22. Farrakhova D., Borodkin A., Makarov V. The concept of the portable spectrometer for fast assessment of skin engraftment via exogenous and endogenous fluorophores. *Optical Instrument Science, Technology, and Applications* 2018; 10695OP: 150-155, doi: 10.1117/12.2312519
23. Ustinova A.O., Artemiev D.N. Modelirovanie mui'tispektral'noj avtofluorescencii kozhi. Sb.nauch.tr. ITNT-2019. [Modeling of multispectral skin autofluorescence. Collected proceedings of ITNT-2019.] Samara: Novaya Tekhnika; 2019. P. 196-199. (in Russ.)
24. Bugaj O. Kusy K., Kantanista A., et al. The effect of a 7-week training period on changes in skin NADH fluorescence in highly trained athletes. *Applied Sciences* 2020; 10(15): 5133, doi: 10.3390/app10155133
25. Himori N., Kunikata H., Kawasaki R., et al. The association between skin autofluorescence and mean deviation in patients with open-angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2017; 101(2): 233-238, doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309504
26. McMullen R.L., Chen S., Moore D.J. Spectrofluorescence of skin and hair. *International journal of cosmetic science* 2012; 34(3): 246-256, doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00709.x
27. Cicchi N., Vogler D., Kapsokalyvas B., et al. From molecular structure to tissue architecture: collagen organization probed by SHG microscopy. *Journal of Biophotonics* 2013; 6(2): 129-142.
28. Katarzynska J., Lipinski Z., Cholewinski T., et al. Non-invasive evaluation of microcirculation and metabolic regulation using flow mediated skin fluorescence (FMSF): technical aspects and methodology. *Review of Scientific Instruments* 2019; 90(10): 104104, doi: 10.1063/1.5092218
29. Bower A.J. Arp Z., Zhao Y. et al. Longitudinal in vivo tracking of adverse effects following topical steroid treatment. *Experimental dermatology* 2016; 25(5): 362-367.
30. Bogaczewicz J., Tokarska K., Wozniacka A. Changes of NADH fluorescence from the skin of patients with systemic lupus erythematosus. *BioMed Research International* 2019; 2019: 5897487, doi: 10.1155/2019/5897487

31. Kalinina S., Freymueller C., Naskar N. et al. Bioenergetic alterations of metabolic redox coenzymes as NADH, FAD and FMN by means of fluorescence lifetime imaging techniques. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(11): 5952. doi: 10.3390/ijms22115952
32. Seyed Jafari S. M. Blank F., Ramser H.E., et al. Efficacy of combined in-vivo electroporation-mediated gene transfer of VEGF, HGF, and IL-10 on skin flap survival, monitored by label-free optical imaging: a feasibility study. *Frontiers in Surgery* 2021; (8): 639661, doi: 10.3389/fsurg.2021.639661
33. Niziński J., Kamieniarz L., Filberek P., et al. Monitoring the skin NADH changes during ischaemia and reperfusion in humans. *Journal of Medical Science* 2020; 89(1): e405-e405, doi: 10.20883/medical.405
34. Chursinova Yu.V., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Laser fluorescence spectroscopy and optical tissue oximetry in the diagnosis of skin fibrosis. *Biomedical Photonics* 2019; 8(1): 38-45. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-38-45
35. Nakhaeva I.A., Mohammed M.R., Zyuryukina O.A., Sinichkin Yu.P. Vliyanie vneshnei mekhanicheskoi kompressii na opticheskie svoistva kozhnoi tkani cheloveka in vivo. [Effect of external mechanical compression on the optical properties of human skin tissue in vivo.] *Optika i spektroskopiya [Optics and spectroscopy]* 2014; 117(3): 522-528, doi: 10.7868/S0030403414090177 (In Russ.)

Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра (клинико-статистическое исследование)

Бурьгина Л. А.¹

к.м.н., главный врач

Березанцев А. Ю.^{1,2,5}

д.м.н., профессор, врач-психиатр

Голубев С. А.^{1,3,4}

д.м.н., заместитель главного врача

Шумакова Е. А.^{1,5}

врач-психиатр, аспирант

1 – ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

2 – ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница им. Ф.А. Усольцева», Москва, Российская Федерация

3 – ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

4 – ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

5 – ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н. А. Алексеева» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Березанцев Андрей Юрьевич; **e-mail:** berintend@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Изучены данные 7236 пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС), получавших лечение антипсихотическими препаратами пролонгированного действия, большинство из которых составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0 – 91,6%), остальные РШС (F20.1 – 25.9) отмечались у 9,4% пациентов. В изученной выборке большинство составили мужчины (53,9%). Использование кластерного анализа позволило классифицировать данные на три кластерные группы (КГ) пациентов, в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики – позитивной и негативной на момент ремиссии. Первая группа (n=4717) включала пациентов с резидуальной продуктивной симптоматикой и выраженными негативными симптомами (КГ1); вторая (n=1185) – пациентов с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2); третья (n=1334) – пациентов с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ3). Самую крупную когорту (КГ1) составили пациенты с наиболее тяжелым регистром психических расстройств и самыми низкими социально-трудовыми показателями. У пациентов КГ3 отмечался легкий регистр психопатологических нарушений и наиболее высокий реабилитационный потенциал. Клинические и социальные характеристики пациентов КГ2 занимали промежуточное положение. Таким образом, была выявлена крупная когорта тяжело болеющих пациентов с преобладанием выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность выделенных пациентов с РШС диссоциирует с приблизительной однородностью проводимой терапии. Вне зависимости от клинических особенностей пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных антипсихотиков пролонгированного действия в группах также была приблизительно одинакова и не превышала 27,4%. Установлено, что субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов является существенным фактором,

влияющим на особенности длительной антипсихотической терапии. Тяжесть клинического течения РШС обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии. Делается вывод, что фармакотерапия пролонгированными антипсихотиками сама по себе не определяет выраженных сдвигов в динамике психопатологических расстройств и не определяется клинико-социальными параметрами, что обуславливает актуальность дальнейшего катамнестического исследования пациентов выделенных групп после оптимизации фармакотерапии и проведения психореабилитационных мероприятий с учетом их выявленных индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, пролонгированные инъекционные антипсихотики, клинико-социальные факторы, кластер тяжело болеющих пациентов, комплаенс, однородность терапии

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-81-102

Для цитирования: Бурьгина Л. А., Березанцев А. Ю., Голубев С. А., Шумакова Е. А. Особенности длительной антипсихотической терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра (клинико-статистическое исследование). *Медицина* 2024; 12(3): 81-102

Введение

На текущем этапе реформы здравоохранения одной из важнейших задач организации психиатрической помощи пациентам с расстройствами шизофренического спектра (РШС) является перенос основного звена лечебного процесса в амбулаторные условия, что выражается в сокращении контингента больных, нуждающихся в госпитализации, и минимизации сроков стационарного лечения. Снижению частоты и продолжительности госпитализаций и увеличению длительности ремиссий способствует длительный прием антипсихотических препаратов (АП), оказывающих профилактическое противорецидивное действие [1]. Низкая приверженность терапии, ведущая к прекращению приема препаратов, является одной из основных причин недостаточной эффективности лечения шизофрении. Несоблюдение пациентом рекомендованного режима поддерживающей терапии, ее самовольная отмена приводят к декомпенсации и рецидиву заболевания, повышают риск и частоту госпитализаций в психиатрический стационар [2,3,4]. Пролонгированные инъекционные АП (синонимы: инъекционные антипсихотики пролонгированного действия, антипсихотики-пролонги, депо-нейролептики; англ. long-acting injectable antipsychotics, LAI APs) были разработаны для повышения приверженности (комплаенса) пациентов к терапии, поддержания стабильной концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, снижения риска рецидива и нежелательных явлений [2,3,5-9]. Применение АП длительного действия обеспечивает более надежный контроль за непрерывностью лечения и соблюдением рекомендованного режима терапии, что необходимо для поддержания ремиссии и профилактики рецидивов шизофрении, способствует осведомленности врача о характеристиках комплаенса пациентов,

уменьшает последствия перерывов в лечении (риск рецидива, госпитализации и повышенной смертности) [3,5,9-13]. Недостаточная осведомленность врачей и пациентов о пролонгированных АП, чрезмерные опасения высокого риска побочных эффектов и возможной стигматизации, а также нарушение режима дозирования и/или длительности приема приводят к неоптимальному использованию этих лекарственных форм [8,9,14]. К настоящему времени считается общепризнанным, что пролонгированные АП имеют более приемлемый профиль побочных эффектов по сравнению с их пероральными аналогами из-за более низкой вариации пиковых и минимальных уровней концентрации в плазме крови, а тяжелые осложнения терапии в основном возникают вследствие нарушения дозировки [15]. Считается, что риск злокачественного нейролептического синдрома при применении депонированных форм не выше, чем при назначении пероральных препаратов [8,16]. Тем более актуальным является вопрос о практике применения данного класса АП в настоящее время в условиях реорганизации психиатрической службы.

Материал и методы

С целью изучения особенностей назначения антипсихотиков-пролонгов были изучены данные 7236 пациентов с РШС, получавших лечение АП пролонгированного действия в амбулаторной психиатрической службе г. Москвы. Среди пациентов подавляющее большинство составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0) – 6557 чел. (91,6%), остальные расстройства шизофренического спектра (F21-25.9) отмечались у 679 чел. (9,4%). В изученной выборке 3902 чел. (53,9%) составили мужчины и 3334 чел. (46,1%) – женщины. Средний возраст пациентов выборки составлял $46,8 \pm 0,2$ лет, при этом средний возраст женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин ($43,5 \pm 0,2$ лет), и составлял $50,6 \pm 0,2$ лет. Средний возраст манифестации заболевания у пациентов сплошной выборки составлял $25,4 \pm 0,1$ лет, расстройства манифестировали у мужчин раньше ($24,4 \pm 0,2$ лет), чем у женщин ($26,6 \pm 0,2$ лет). По длительности заболевания пациенты обнаружили статистические значимые различия в зависимости от пола: средняя длительность заболевания женщин составляла $23,96 \pm 0,2$ года, мужчин – $19,07 \pm 0,2$ лет (при показателе $21,3 \pm 0,2$ в выборке). Средняя частота госпитализаций за 5 лет составляла $1,8 \pm 0,02$, при этом мужчины госпитализировались в стационар несколько чаще, чем женщины ($p=0,056$). Средняя частота госпитализаций за 1 год составляла $0,3 \pm 0,008$; средняя частота недобровольных госпитализаций за 5 лет $0,6 \pm 0,01$. Значимых различий по частоте госпитализаций за год и по частоте недобровольных госпитализаций между мужчинами и женщинами выявлено не было. Для оценки распределения континуальных переменных применяли тест Колмогорова-Смирнова, оценку скедатичности и равенства дисперсий проводили с использованием критерия Левена (Levene's test). Для сравнения средних при условии гомоскедатичности дисперсий и нормального распределения применялся t-test, при гетероскедатичности и несоответствии распределения исследуемых величин

распределению Гаусса – критерии Манна-Уитни (U Manna-Whitney), Вилкоксона (W-Wilcoxon), Краскела-Уоллиса (KW test). Статистически значимыми считались показатели с уровнем значимости менее или равной 0,05.

Пациенты были классифицированы на 3 кластерные группы (КГ) в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики – позитивной и негативной на момент ремиссии. Группы формировались с применением метода кластерного анализа (2-шаговый, иерархический, «two-step clustering») сплошной выборки 7236 пациентов по входящим параметрам: а) выраженность позитивной симптоматики на период ремиссии; б) выраженность негативной симптоматики на период ремиссии; в) количество госпитализаций в стационар. Выбор данного методологического инструмента обоснован большим размером выборки, широкой распространенностью многомерного кластерного анализа в рамках дименсионального (измерительного) подхода при проведении эпидемиологических исследований в психиатрии, исследовании функциональных контуров и биомаркеров, коморбидности, а также низким уровнем исследовательской предвзятости (bias), которая достигается путем кластеризации. Позитивная и негативная симптоматика пациентов была описана по соответствующим доменам, каждый оценивался по шкале: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – присутствуют в легкой степени; 2 – присутствуют в умеренной степени; 3 – присутствуют в тяжелой степени; 9 – невозможно вынести оценку, базируясь на имеющихся данных.

Результаты и обсуждение

На основании кластерного анализа было сформировано три кластерные группы больных. Первая КГ (n=4717) включала пациентов с наличием резидуальной продуктивной симптоматики и выраженными негативными симптомами на период ремиссии. Вторая КГ (n=1185) включала пациентов с умеренно выраженной позитивной симптоматикой и наличием умеренно выраженных негативно-личностных симптомов при ремиссии. В третью КГ (n=1334) вошли пациенты с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой на период ремиссии. После кластеризации пациенты каждой группы были сопоставлены по социальным, клиническим и терапевтическим параметрам. Социально-демографические характеристики пациентов в выделенных КГ отражены в Таблице 1.

Таблица 1. Демографические и социально-трудовые характеристики в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n =1334	Критерий, p
Возраст, $M \pm S.E. Mean$	46,3 $\pm$ 0,4	46,3 $\pm$ 0,4	47,0 $\pm$ 0,2	$KW\ test = 4,429$; $df=2$; $p=0,109$
Пол, %				
Мужской	57,3%	52,1%	53,4%	$\chi^2 = 8,407$; $df = 2$; $p=0,015$
Женский	42,7%	47,9%	46,6%	

Трудоспособность, %				$\chi^2 = 33,645;$ $df = 16; p=0,014$
Инвалидность I группы	3,1%	3,0%	2,5%	
Инвалидность II группы	70,5%	69,8%	67,8%	
Инвалидность III группы	8,8%	11,6%	10,2%	
Трудоспособность нарушена, инвалидность не оформлена	4,2%	3,7%	3,6%	
Учащийся	0,4%	0,1%	0,6%	
Рабочий	3,9%	3,5%	4,0%	
Служащий	2,2 %	1,4%	2,4%	
Пенсия по возрасту	3,4%	2,4%	4,0%	
Сохранена, но не работает	3,5%	4,5%	4,9%	
Социально-бытовые условия, %				$\chi^2 = 18,373;$ $df = 6;$ $p=0,005$
Проживает в квартире с родственниками	68,4 %	65,1%	65,0 %	
Проживает в собственной отдельной квартире	29,6%	31,5%	32,1 %	
Проживает в коммунальной квартире	1,0%	1,7%	2,1%	
Снимает квартиру	1,0 %	1,7%	0,8%	
Образование, %				$\chi^2 = 13,822;$ $df = 14;$ $p=0,463$
Не учился	0,4%	0,5%	0,8%	
Вспомогательная школа	1,8%	2,4%	2,6%	
Начальное	3,7%	4,6%	4,2%	
Неполное среднее	4,2%	4,8%	4,9%	
Среднее	23,2%	20,6%	20,4%	
Средне-специальное	33,0%	31,3%	32,8%	
Незаконченное высшее	6,6%	6,6%	7,1%	
Высшее	27,1%	29,2%	27,2%	
Семейное положение, %				$\chi^2 = 11,066;$ $df = 6;$ $p=0,086$
Холост/Незамужем	60,0%	55,9%	59,1%	
Женат/Замужем	20,8%	24,3%	23,1%	
В разводе	15,8%	16,7%	14,2%	
Вдовец/Вдова	3,4%	3,1%	3,6%	
Состав семьи, %				$\chi^2 = 29,425;$ $df = 14;$ $p=0,043$
Одинок	13,2%	14,8%	14,1 %	
С супругой/ом	8,7 %	10,8 %	10,5 %	
С супругой/ом и детьми	8,4%	10,7%	8,2%	
С супругой/ом и родителями	2,5%	1,9%	3,6%	
С супругой/ом и другими родственниками	0,9 %	0,6 %	0,6 %	
С детьми	8,9%	9,2%	8,8%	
С родителями	47,5%	42,0%	43,7%	
С другими родственниками	10,0%	10,1%	10,5%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Как в общей выборке, так и в выделенных КГ отмечалось общее преобладание пациентов мужского пола над пациентами женского, однако наибольшее преобладание мужчин отмечалось у пациентов КГ1, а сравнительно более высокая распространённость пациенток женского пола – в КГ3. Среди пациентов, распределённых по кластерам в зависимости от выраженности позитивной и негативной симптоматики, не было выявлено различий по возрасту ($p=0,109$). Характеристики трудоспособности для пациентов КГ1 отличались преобладанием пациентов с инвалидностью 2 группы (70,5%), сравнительно более высокой распространённостью пациентов с инвалидностью 1 группы (3,1%), более высокой частотой пациентов с нарушенной трудоспособностью без оформления инвалидности (4,2%). Среди пациентов КГ3 сравнительно чаще встречались пациенты с инвалидностью 3 группы (10,2%), а также пациенты с сохранной трудоспособностью: учащиеся (0,6%); служащие (2,4%); рабочие (4,0%); пациенты с сохранной трудоспособностью, временно не работающие (4,9%); пациенты, получающие пенсию по возрасту (4,0%). Показатели трудоспособности пациентов с другими РШС мало отличались от показателей больных КГ1: так, пациенты с инвалидностью I, II, III групп в КГ2 встречались с близкой частотой (3,0%, 69,8%, 11,6% соответственно), при этом показатели среди трех групп имели статистически значимые различия ($p = 0,014$). Пациентов с сохранной трудоспособностью, временно не работающих, в КГ2 было несколько больше (4,5%). Большинство пациентов КГ1 (68,4%) проживали в квартире с родственниками, 29,6% имели собственную отдельную квартиру, 1,0% проживал в коммунальной квартире и 1,0% снимали квартиру. В отличие от этой группы пациентов, пациенты КГ2 и КГ3 чаще проживали в собственной отдельной квартире (31,5% и 32,1% соответственно), имели комнаты в коммунальной квартире (1,7% и 2,1% соответственно), пациенты КГ2 сравнительно чаще, чем пациенты КГ1 и КГ3, снимали квартиру (1,7%). Распределение пациентов по кластерным группам в зависимости от образования не показало достоверных различий ($p=0,463$). Пациенты КГ2 чаще вступали в брак, при этом по частоте разводов эти больные (16,7%) были сопоставимы с пациентами КГ1 (15,8%). Больные КГ3, как и больные КГ2 сравнительно чаще проживали в браке (23,1% и 24,3% соответственно). Среди пациентов КГ3 был наиболее высокий сравнительный показатель овдовевших (3,6%). Пациенты КГ1 сравнительно чаще проживали с родителями (47,5%), либо с супругами и родственниками (0,9%). Пациенты КГ3 чаще проживали с супругами (10,5%), с супругами и родителями (3,6%), либо с другими родственниками (10,5%). Пациенты КГ2 сравнительно чаще проживали в одиночестве (14,8%), либо с супругами (10,8%), с супругами и детьми (10,7%), или только с детьми (9,2%).

Таким образом, социальные профили пациентов каждого кластера имели ряд особенностей. По утрате трудоспособности пациенты КГ2 были сопоставимы с пациентами КГ1. Более низкая частота потери трудоспособности обнаруживалась среди пациентов КГ3. Пациенты КГ2 чаще вступали в брак и разводились в отличие от пациентов КГ1 и КГ3. Социальное функционирование пациентов КГ3 было более успешным, чем среди больных КГ1: больные КГ1 проживали преимущественно с родителями и другими родственниками, не имели собственного жилья, больные КГ3 – имели собственное жилье, чаще проживали самостоятельно. Среди больных КГ3 отмечалась более высокая распространённость учащихся, работающих, служащих. Реабилитационный потенциал пациентов КГ3 был выше, чем пациентов КГ1. Социальные и трудовые показатели пациентов КГ2 занимали

промежуточное положение. Клинико-анамнестические характеристики пациентов в выделенных кластерах представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Клинико-анамнестические характеристики в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Психиатрический диагноз, МКБ-10, %	F20.0 = 96 % F 20.1 – F 25.9 = 4 %	F 20.0 = 75 % F 20.1 – F 25.9 = 25 %	F 20.0 = 85,5 % F 20.1 – F 25.9 = 14,5 %	$\chi^2 = 7189,627$; $df = 36$; p=0,000
Возраст манифестации, <i>M ± S.E.Mean</i>	22,5 ± 0,2	24,0 ± 0,2	26,6 ± 0,1	<i>KW test = 237,800</i> ; <i>df=2</i> ; p=0,000
Длительность заболевания, <i>M ± S.E.Mean</i>	23,7 ± 0,4	22,3 ± 0,4	20,4 ± 0,2	<i>KW test = 71,309</i> ; <i>df=2</i> ; p=0,000
Наследственная отягощенность, %				
Отсутствует	59,4 %	58,4 %	76,0 %	$\chi^2 = 510,403$; $df = 10$; p=0,000
Шизофрения	23,6 %	16,4 %	13,4 %	
Хронический алкоголизм	11,8 %	6,9 %	6,4 %	
Аномалии личности	3,0 %	12,7 %	2,4 %	
Умственная отсталость	2,2 %	4,9 %	1,0 %	
Суицид	0,0 %	0,7 %	0,8 %	
Линии наследственной отягощенности, %				
Отсутствует	59,3 %	59,0 %	76,0 %	$\chi^2 = 529,473$; $df = 8$; p=0,000
Материнская	37,0 %	24,7 %	18,1 %	
Отцовская	3,7 %	16,3 %	5,2 %	
Брат	0,0 %	0,0 %	0,5 %	
Сестра	0,0 %	0,0 %	0,2 %	
Экзогении и некоторые сопутствующие заболевания, %				
Отсутствуют	74,3 %	61,9 %	79,8 %	$\chi^2 = 432,732$; $df = 30$; p=0,000
Эпизодическая алкоголизация	15,5 %	19,9 %	10,2 %	
Повторные ЧМТ	3,8 %	4,2 %	2,7 %	
ЧМТ и употребление ПАВ	3,8 %	8,9 %	3,1 %	
Онкология	0,0 %	1,9 %	0,0 %	
Гипертоническая болезнь	2,1 %	2,2 %	2,1 %	
Туберкулез	0,5 %	0,5 %	0,5 %	
Сахарный диабет	0,0 %	1,5 %	1,6%	
Преобладающий тип течения (для пациентов с шизофренией), %				
F20.x0	50,1 %	50,3 %	30,3 %	$\chi^2 = 1129,292$; $df = 10$; p=0,000
F20.x1	44,9 %	4 %	54 %	
F20.x2	4,1 %	31,3 %	11,3 %	
F20.x3	0 %	2,2 %	2,2 %	
F20.x7	0 %	11,8 %	1,8 %	
F20.x9	0 %	0,4 %	0,4 %	

Частота госпитализаций				
Частота госпитализаций за 5 лет, $M \pm S.E.Mean$	4,1 $\pm$ 0,04	1,8 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,01	$KW\ test = 3269,424;$ $df = 2; p=0,000$
Частота госпитализаций за 1 год, $M \pm S.E.Mean$	0,8 $\pm$ 0,03	0,5 $\pm$ 0,02	0,2 $\pm$ 0,01	$KW\ test = 981,235;$ $df = 2; p=0,000$
Частота недобровольных госпитализаций за 5 лет, $M \pm S.E.Mean$	1,8 $\pm$ 0,04	0,5 $\pm$ 0,02	0,2 $\pm$ 0,01	$KW\ test = 1687,430;$ $df = 2; p=0,000$
Ведущий синдром на момент обострения, %				
Аффективно-бредовой	23,2%	33,7%	31,9%	$\chi^2 = 909,820;$ $df = 14;$ $p=0,000$
Галлюцинаторно-бредовый	42,6%	1,2 %	12,2%	
Параноидный	10,3%	2,9 %	38,1%	
Неврозоподобный	1,0%	43,7 %	11,0%	
Психопатоподобный	8,7%	12,1 %	6,0%	
Парафренный	12,2 %	2,0 %	0,8 %	
Кататоно-бредовой	2,0 %	1,0 %	0,0 %	
Гебефренический	0,0 %	3,4 %	0,0 %	
Выраженность позитивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	27,8%	48,4%	57,7%	$\chi^2 = 144,629;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	29,6%	27,2%	23,9%	
Умеренной степени	39,6%	19,8%	15,7%	
Тяжелой степени	2,8%	2,0 %	1,9%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,2%	2,6 %	0,8%	
Выраженность негативной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	16,4%	19,7%	41,2%	$\chi^2 = 75,242;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	21,2%	28,5%	21,2%	
Умеренной степени	54,5%	42,8%	31,6%	
Тяжелой степени	7,8%	5,4 %	5,6%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,1%	3,6 %	0,4%	
Выраженность депрессивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	65,8%	52,4%	58,9%	$\chi^2 = 152,171;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	26,7%	29,3%	31,9%	
Умеренной степени	7,0%	17,6%	7,7%	
Тяжелой степени	0,5%	0,6%	0,9%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,0%	0,1%	0,6%	

Выраженность маниакальной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	82,1%	72,7%	90,4%	$\chi^2 = 486,063;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	10,1%	17,9%	7,9%	
Умеренной степени	2,5%	8,3%	1,1%	
Тяжелой степени	0,5%	0,7%	0,1%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	4,8%	0,4%	0,5%	
Выраженность когнитивной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	20,5%	23,3%	48,4%	$\chi^2 = 125,539;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	38,2%	33,6%	26,6%	
Умеренной степени	37,8%	35,6%	20,9%	
Тяжелой степени	3,2%	3,0%	3,0 %	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,3%	4,5%	1,1%	
Выраженность психомоторной симптоматики на стадии ремиссии, %				
Отсутствуют	70,6%	66,7%	79,3%	$\chi^2 = 337,621;$ $df = 8;$ $p=0,000$
Легкой степени	22,9%	20,2%	15,5%	
Умеренной степени	5,7%	8,3%	4,6%	
Тяжелой степени	0,1%	4,7%	0,1%	
Невозможно дать оценку на основании имеющихся данных	0,7%	0,1%	0,5%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Среди пациентов с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1) больные с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F20.0) составили 96%. Среди пациентов с легко выраженной симптоматикой позитивного и негативного доменов (КГ3) диагноз параноидной шизофрении устанавливался у 85,5%. Пациенты с умеренно выраженной продуктивной и негативной симптоматикой (КГ2) имели диагноз «Параноидная шизофрения» F20.0 в 75 %, у 25 % больных КГ2 были установлены диагнозы F20.1–F25.9. Пациенты КГ1 и КГ3 на этапе ремиссии обнаружили значимые различия по ряду клинических параметров. Так, у пациентов КГ1 на этапе ремиссии отмечался наиболее ранний возраст манифестации расстройства – $22,5 \pm 0,2$ лет, наиболее длительный период заболевания – $23,7 \pm 0,4$ лет, высокие показатели госпитализаций в стационар: за 5 лет – $4,1 \pm 0,04$, за 1 год – $0,8 \pm 0,03$, в недобровольном порядке $1,8 \pm 0,04$. У пациентов КГ3 возраст манифестации был наиболее поздним, а длительность заболевания – наиболее короткой, также эти пациенты имели наиболее низкие показатели частоты госпитализаций в стационар. Больные КГ2 имели средний возраст манифестации $24,0 \pm 0,2$ лет, среднюю длительность заболевания $22,3 \pm 0,4$ лет, среднюю частоту госпитализации за 5 лет $1,8 \pm 0,04$, за 1 год – $0,5 \pm 0,02$, госпитализаций в недобровольном порядке за 5 лет – $0,5 \pm 0,02$. Пациенты КГ3 реже обнаруживали наследственную отягощенность, отмечалось некоторое

преобладание суицидальных попыток в их семьях, а также наличие психических расстройств у сестер и братьев. Пациенты КГ1 и КГ2 имели сходную наследственную отягощенность. У больных КГ2 преобладали отягощенность аномалиями личности и умственной отсталостью, а также преобладание отцовской линии наследования. У больных КГ1 чаще встречалась отягощенность шизофренией и хроническим алкоголизмом, преимущественно по материнской линии. Экзогенные факторы и коморбидные соматические расстройства были наименее распространены среди пациентов КГ3 наиболее распространены среди пациентов КГ2. Пациенты КГ2, в отличие от пациентов других групп, чаще принимали алкоголь и психоактивные вещества, среди них отмечались более частые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) в анамнезе, они чаще болели онкологическими заболеваниями и гипертонической болезнью. Также превалирование эпизодической алкоголизации и повторных ЧМТ среди отмечалось у пациентов КГ1. Среди пациентов КГ1 обнаруживалось значимое преобладание непрерывного и приступообразного с нарастающим дефектом типов течения шизофрении. Приступообразное течение со стабильным дефектом превалировало среди больных КГ2. Среди пациентов КГ3 превалировал эпизодический с нарастающим дефектом тип течения. В структуре обострений у пациентов КГ2 преобладали неврозоподобный, аффективно-бредовой и психопатоподобный синдромы, а также гебефренический синдром (в эту группу вошли пациенты с гебефренной шизофренией). Среди пациентов КГ3 обострения характеризовались развитием параноидного и аффективно-бредового синдромов. Структура обострений среди пациентов КГ1 отличалась преобладанием галлюцинаторно-бредового, парафренного, психопатоподобного и кататонно-бредового синдромов. Значимое преобладание депрессивной симптоматики на этапе ремиссии отмечалось у больных КГ2 по сравнению с пациентами КГ1 и КГ3, при этом пациенты КГ3 имели более высокую распространённость депрессивной симптоматики легкой степени (31,9%) по сравнению с пациентами КГ1 (26,7%). Преобладание маниакальных симптомов на этапе ремиссии было наиболее характерно для пациентов КГ2 (27,3%). Сравнение пациентов КГ1 и КГ3 выявило преобладающее отсутствие маниакальных симптомов на этапе ремиссии у больных КГ3 (90,4%), а также сложности с определением степени выраженности данной симптоматики у больных КГ1 (4,8%). Психомоторные симптомы на стадии ремиссии чаще обнаруживали пациенты КГ2, при этом легкие психомоторные симптомы (22,9%) и сложности с оценкой выраженности психомоторных нарушений отмечались у больных КГ1. Распространенность психомоторной симптоматики была наименее выражена у пациентов КГ3 (отсутствовала у 79,3%). Когнитивные нарушения на стадии ремиссии были наименее выражены у пациентов КГ3 (отсутствовали у 48,4%). У больных КГ1 наряду со сравнительно более высокой распространенностью когнитивных нарушений (79,5%) обнаруживались более тяжелые их проявления – превалировали симптомы умеренной (37,8%) и тяжелой степени выраженности (3,2%). Пациенты КГ2 обнаруживали большую сохранность когнитивной сферы, при этом у них же чаще отмечались сложности с определением выраженности когнитивных нарушений.

Таким образом, сплошное клинико-статистическое исследование пациентов с РШС позволило обнаружить крупную когорту тяжело болеющих пациентов с преобладанием

выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Идентификация проблемной группы пациентов и группы с благоприятным клинико-социальным профилем среди пациентов с РШС, получающих терапию пролонгированными АП, перекликается с противоречивыми данными исследователей и дискуссиях в научной литературе об эффективности и противорецидивном эффекте пролонгированных АП. Сплошное исследование показывает, что данные научной литературы об эффективности того или иного препарата могут зависеть от состава пациентов, набираемых в изучаемые когорты. Гомогенность исследуемых выборок пациентов должна быть не только по нозологической принадлежности, но и обеспечиваться по ряду клинико-социальных параметров (которые не всегда могут быть учтены в клинических исследованиях). Выявление обширного кластера «тяжело болеющих пациентов» обуславливает актуальность изучения антипсихотической терапии с учетом комплексных характеристик пациентов и предполагает проведение анализа клинической динамики после оптимизации фармакотерапии с учетом выявленных предикторов, и дальнейшее определение направленности социо-реабилитационных мероприятий с учетом выявленных факторов. Характеристики терапевтических стратегий в выделенных кластерах пациентов приводятся в Таблице 3.

Таблица 3. Терапевтические стратегии в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Базовая антипсихотическая терапия, %				
Галоперидола деканоат	24,5 %	20,7 %	24,3 %	Z-test – p>0,05
Зуклопентиксола деканоат	32,7 %	36,0 %	34,0 %	
Флупентиксола деканоат	0,4 %	0,6 %	0,1 %	
Флуфеназина деканоат	9,8 %	11,2 %	11,2 %	
Инъекционный рисперидон пролонгированного действия	9,6 %	8,6 %	9,0 %	
Палиперидона пальмитат 1-месячного действия	11,9 %	11,8 %	10,9 %	
Палиперидона пальмитат 3-месячного действия	6,1 %	6,9 %	7,5 %	
Галоперидол (таблетированный)	2,8 %	2,0 %	1,1 %	
Рisperидон (таблетированный)	1,3 %	0,4 %	0,6 %	
Палиперидон (таблетированный)	0,9 %	1,8 %	1,3 %	
Дозировки (средние показатели хлорпромазиновых эквивалентов), M±S.E.Mean				
АПП инъекционные пролонгированные	487,1±5,2	479,7±3,2	412,3±4,8	KWT P=0,130 (значимых разли- чий не обнару- жено)
АВП инъекционные пролонгированные	492,2±0,2	532,1±0,2	558,2±0,1	
Таблетированные АП	507,9±9,1	430,2±7,2	511,8±6,0	

Длительность приема АП терапии, %				
До 5 лет	26,6 %	42,7 %	35,8 %	$\chi^2 = 42,795;$ $df = 4;$ $p=0,000$
До 10 лет	6,0 %	17,6 %	6,6 %	
Более 10 лет	67,4 %	39,7 %	57,6 %	
Дополнительная терапия, %				
Отсутствует	8,4%	11,1%	8,7%	$\chi^2 = 50,799;$ $df = 18;$ $p=0,000$
1 ААП	16,8%	17,5%	17,0%	
1 ТАП	22,2%	20,5%	19,8%	
2 ТАП	1,4%	0,8%	1,0%	
2 ААП	1,9%	1,3%	1,3%	
ТАП+ААП	1,3%	1,9%	1,7%	
Антидепрессанты	17,8%	12,4%	15,2%	
Корректоры	19,7%	25,9%	24,5%	
Тимостабилизаторы	8,6%	6,6%	9,2%	
Транквилизаторы	1,9%	2,0%	1,6%	
АП терапия ранее (перед сменой АП), %				
Не получал терапии	19,4%	22,4%	22,8%	$\chi^2 = 15,362;$ $df = 8;$ $p=0,184$
АПП инъекционные пролонгированные	30,3%	28,8%	30,1%	
АВП инъекционные пролонгированные	8,4%	5,7%	7,5%	
АПП таблетированные	28,4%	29,5%	26,9%	
АВП таблетированные	13,5%	13,6%	12,7%	
Побочные эффекты на предыдущей терапии, %				
Терапию не получал	19,4%	22,4%	22,1%	$\chi^2 = 16,597;$ $df = 8;$ $p=0,035$
Отсутствовали	42,1%	39,7 %	41,3%	
Неврологические	20,2%	24,0%	21,2%	
Эндокринные	7,4%	5,1%	6,0%	
Психические	10,9%	8,8%	9,4%	
Побочные эффекты на нынешней терапии, %				
Отсутствуют	83,3%	77,7%	81,0%	$\chi^2 = 22,795;$ $df = 6;$ $p=0,001$
Неврологические	11,7%	17,6%	14,8%	
Эндокринные	3,7%	4,1%	3,2%	
Психические	1,3%	0,6%	1,0%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p-value – уровень значимости

Анализ структуры АП по кластерным группам не показал значимых различий (был проведен Z-test пропорций, $p>0,05$), распространенность назначений АП была одинакова, вне зависимости от принадлежности к тому или иному кластеру: 20-25% пациентов получали терапию галоперидола деканоатом; 33-36% – зуклопентиксола деканоатом; 0,1-0,6% – флупентиксола деканоатом; 9,8-11,2% – флуфеназина деканоатом, 8,6-9,6 % – рисперидоном пролонгированного действия, 10,9-11,9% – палиперидона пальмитатом 1-месячного действия (1М); 6,1-7,5% – палиперидона пальмитатом 3-х месячного действия

(ЗМ); до 2,8% пациентов получали таблетированные АП. Сравнение пациентов кластерных групп, в зависимости от средних дозировок пролонгированных АП первой и второй генерации и таблетированных АП не обнаружило значимых различий ($p > 0,1$). Анализ предыдущей антипсихотической терапии также не обнаружил достоверных связей с кластерными группами ($p = 0,184$).

Наибольшая длительность антипсихотической терапии отмечалась среди пациентов с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1), наименьшая – у пациентов с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2). Сравнительно более длительный период терапии у больных КГ1 был обусловлен характерным для них ранним возрастом манифестации и более длительным периодом катмнеза. Наибольшая распространенность полипрагмазии отмечалась у пациентов КГ1 (91,6%), в структуре дополнительных назначений у этих пациентов отмечалось назначение от 1 до 2 типичных АП (22,2% и 1,4%), 2 атипичных АП (1,9%), антидепрессантов (17,8%), тимостабилизаторов (8,6%) и транквилизаторов (1,9%), что было обусловлено менее благоприятным клиническим профилем этих больных. Наименьшая распространенность дополнительной терапии отмечалась у больных КГ2 – 11,1% пациентов получали терапию только одним препаратом. Больным этой группы чаще назначались корректоры (25,9%), транквилизаторы (2,0%), атипичные АП (17,5%). Пациенты КГ3 чаще, чем пациенты КГ1 получали корректоры (24,5%) и чаще пациентов других групп получали тимостабилизаторы (9,2%). Наибольшая выраженность и распространенность побочных эффектов на прежней АП терапии наблюдалась у больных с умеренно выраженной позитивной и негативной симптоматикой (КГ2), у них преобладали неврологические побочные эффекты. Среди этой группы больных также преобладали пациенты, не получавшие ранее антипсихотическую терапию (22,4%). Сравнение пациентов с тяжело и легко выраженными симптомами позитивного и негативного доменов (КГ1 и КГ3) выявило, что у больных КГ1 побочные эффекты чаще отсутствовали, а если отмечались, то эндокринологические или психические. У пациентов КГ3 преобладали неврологические побочные эффекты, и они сравнительно чаще пациентов КГ1 не получали АП терапию. После перевода пациентов на терапию инъекционными АП выраженность и распространенность нежелательных явлений у больных всех групп сократилась. Однако сравнительно более низкая переносимость терапии сохранялась у больных КГ2 (побочные эффекты присутствовали у 22,3% пациентов), а неврологические и эндокринные побочные эффекты встречались сравнительно чаще, чем в других группах. Переносимость АП терапии была наиболее высокой у больных КГ1, у 83,3% не обнаруживалось нежелательных явлений, эндокринные и психические побочные эффекты отмечались сравнительно чаще, чем у больных КГ3, которые чаще обнаруживали неврологические побочные эффекты.

Таким образом, сплошное клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность групп пациентов с РШС диссонирует с терапевтической однородностью. Вне зависимости от клинических особенностей

пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных АП пролонгированного действия не превышала 27,4%, доля таблетированных АП составляла не более 6,9%. При этом пациенты различались по длительности антипсихотической терапии. При отсутствии дифференциации при назначении препаратов антипсихотического профиля, терапевтические особенности пациентов более неблагоприятного клинического профиля состояли в более длительном периоде АП терапии (что было обусловлено длительным катамнезом), более высоким уровнем полипрагмазии, меньшей выраженностью нежелательных явлений. Существенным фактором, влияющим на особенности длительной терапии АП является субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов. Характеристики субъективного отношения к антипсихотической терапии в выделенных кластерах приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Субъективное отношение к антипсихотической терапии в кластерных группах

Параметр	Кластер 1, n=4717	Кластер 2, n=1185	Кластер 3, n=1334	Критерий, p
Причины смены терапии, %				
Ранее терапию не получал	5,0 %	29,9 %	23,6 %	$\chi^2 = 17,772$; $df = 6$; $p=0,007$
Недостаточная эффективность	34,9%	13,3%	37,2 %	
Плохая переносимость	13,3 %	32,7%	13,8%	
Низкая комплаентность	46,8 %	24,1 %	25,4%	
Поведение при медикации, %				
Самостоятельный прием	23,8 %	23,7 %	29,6 %	$\chi^2 = 296,388$; $df = 6$; $p=0,000$
Прием препарата под контролем род- ных и медицинского персонала	44,2%	54,7 %	56,7 %	
Эпизодические нарушения	24,1 %	20,8%	12,3%	
Отказ от приема	7,9%	0,8%	1,4%	
Интерес к приему терапии, %				
Активное отношение	45,1 %	36,3%	41,8%	$\chi^2 = 150,523$; $df = 6$; $p=0,000$
Пассивное согласие	39,2%	48,1%	42,8%	
Согласие при отсутствии надежды на эффект	2,9%	9,6%	9,4%	
Отказ от приема терапии	12,8%	6,0%	6,0%	
Саботирование терапии, %				
Отсутствует	73,5 %	67,4 %	70,9 %	$\chi^2 = 94,331$; $df = 12$; $p=0,000$
Недостаточность субъективного страдания от болезни	5,3%	8,8%	9,3%	
Страх стигматизации	4,8%	7,5%	8,4%	
Особенности внутренней картины болезни	11,6%	11,5%	6,8%	
Наличие вторичной выгоды от болезни	0,8%	1,1%	2,1%	
Особенности восприятия врача (недове- рие, недовольство, отсутствие контакта)	4,0%	3,7%	2,5%	

Опасения, связанные с приемом терапии, %				
Отсутствуют	57,8%	63,9%	65,8%	$\chi^2 = 17,772$; $df = 8$; $p=0,000$
Считает, что препарат вызовет тягостные побочные эффекты	14,1%	14,3%	10,2%	
Считает, что препарат приведет к «зомбированию», «разрушению личности»	15,9%	14,4 %	14,9%	
Убеждены, что препараты как «химические агенты» вредны для организма	4,7 %	3,2 %	4,4 %	
Негативно относится к терапии, т.к. испытал неприятные эффекты от приема	7,5%	4,2%	4,7%	
Частота нарушений, %				
Без изменений	47,9%	50,0%	50,4%	$\chi^2 = 7,231$; $df = 4$; $p=0,124$
Увеличение частоты	3,4%	4,5%	4,5%	
Уменьшение частоты	48,7%	45,5%	45,1%	
Удовлетворенность терапией, %				
Без изменений	46,6%	49,2%	49,7%	$\chi^2 = 10,682$; $df = 4$; $p=0,030$
Более удовлетворен	46,3%	41,9%	41,7%	
Менее удовлетворен	7,1%	8,9%	8,6%	
Качество снабжения, %				
Высокое	25,6%	27,7%	27,7%	$\chi^2 = 15,517$; $df = 6$; $p=0,017$
Скорее высокое	45,5%	39,1%	39,9%	
Скорее низкое	18,2%	20,8%	20,6%	
Низкое	10,7%	12,4%	11,8%	
Отношение к терапии, %				
Нейтральное	46,9%	38,4%	44,1%	$\chi^2 = 24,566$; $df = 4$; $p=0,000$
Скорее отрицательное	10,1%	13,9%	10,6%	
Скорее положительное	43,0%	47,7%	45,3%	

Примечание: χ^2 – критерий Хи-квадрат (Chi-square test), df – степени свободы, degree of freedom, p -value – уровень значимости

Низкая комплаентность (46,8%) или недостаточная эффективность (34,9%) как причина смены терапии чаще обнаруживалась у больных с резидуальной продуктивной и выраженной негативной симптоматикой (КГ1). Пациентам с легкой выраженностью позитивных и негативных симптомов (КГ3) терапию меняли преимущественно в связи с недостаточной эффективностью (37,2%), также среди них было 23,6% пациентов, не получавших АП терапию ранее. Пациенты с умеренной выраженностью позитивных и негативных симптомов (КГ2) чаще обнаруживали плохую переносимость (32,7%), низкую комплаентность (24,1%) или не принимали АП ранее (29,9%). Эпизодические нарушения приема поддерживающей терапии (24,1%), а также отказ от приема (7,9%) чаще отмечался у пациентов КГ1, прием препаратов под контролем родных и медицинского персонала был более характерен для пациентов КГ3 (56,7%) и КГ2 (54,7%), в то время как в КГ1 прием терапии под контролем родных и медперсонала был наименее распространен (44,2%), частота самостоятельного приема была сопоставимой с больными КГ2 и составляла 23,8%.

Среди пациентов КГЗ самостоятельно принимали поддерживающую терапию 29,6%. Пациенты КГ1 и КГЗ чаще проявляли активное отношение к приему терапии, причем у пациентов с тяжело выраженными симптомами превалировали либо активное отношение (45,1%), либо полный отказ от приема медикаментов (12,8%), а у пациентов КГЗ отмечалось либо активное отношение к приему либо пассивное согласие (41,8% и 42,8%), тогда как у больных КГ2 превалировали пассивное согласие на прием либо согласие при отсутствии надежды на эффект (48,1% и 9,6%). Психологическое саботирование терапии чаще наблюдалось у пациентов КГ2 и состояло преимущественно в сочетании недостаточного субъективного страдания от болезни (8,8%), страха стигматизации (7,5%), особенностей внутренней картины болезни (11,5%) и особенностями восприятия врача (недовольством, недоверием, отсутствием контакта) – 3,7%. При менее распространенном саботировании медикации среди пациентов КГ1 и КГЗ, больные с легко выраженной симптоматикой могли саботировать прием медикаментов в связи с выраженным страхом стигматизации (8,4%) и недостаточностью субъективного страдания от болезни (9,3%). Психологическое саботирование терапии среди больных с КГ1 было наименее распространенным, отсутствовало у 73,5% пациентов, и могло быть обусловлено преимущественно особенностями восприятия врача (4%) или особенностями внутренней картины болезни (11,6%). Опасения, связанные с приемом психофармакотерапии, были наиболее выражены у более тяжело болеющих пациентов (КГ1), и наименее – у пациентов с легко выраженными позитивными и негативными симптомами (КГЗ). В структуре опасений у больных КГ1 чаще встречались убеждения, что препараты вызовут тягостные побочные эффекты (14,1%), приведут к «зомбированию» и разрушению личности (15,9%), или как «химические агенты» в целом вредны для организма (4,7%). Также среди этих пациентов чаще отмечалось негативное отношение к психофармакотерапии, связанное с пережитыми неприятными эффектами от приема (7,5%). У пациентов КГЗ опасения чаще отсутствовали (65,8%), в структуре отмечалось некоторое преобладание установок о том, что препараты как «химические агенты» могут быть вредны для организма (4,4%). Опасения при приеме терапии у больных КГ2 были менее выражены, чем у больных КГ1, и встречались у 63,9%, чаще концентрировались вокруг тягостных побочных эффектов, которые может вызвать психофармакологический агент (14,3%). Изменения частоты нарушений после смены терапии не обнаружило достоверных взаимосвязей с распределением пациентов по кластерным группам ($p > 0,1$). Удовлетворенность антипсихотической терапией оставалась без изменений преимущественно в группах пациентов КГ2 – 49,2% и КГЗ – 49,7%. Большую удовлетворенность фармакотерапией отмечали пациенты КГ1, наименее удовлетворены изменениями базовой АП терапии были пациенты КГ2 – 8,9%. Качество снабжения медикаментами как высокое (27,7%) и скорее высокое (39,9%) оценивалось преимущественно пациентами КГЗ. У пациентов КГ2 оценки качества снабжения были поляризованы – 27,7% отмечали высокое качество и 12,4% – низкое, пациенты этой группы чаще определяли снабжение препаратами как низкое или скорее низкое. Пациенты КГ1 были склонны оценивать качество снабжения как скорее высокое (45,5%) и высокое (25,6%). При преобладающем нейтральном отношении к актуальной антипсихотической терапии у пациентов КГ1 и КГЗ (46,9% и 44,1% соответственно), пациенты КГ2 относились к терапии чаще либо положительно (47,7%), либо отрицательно (13,9%).

Таким образом, отягощенность клинического течения у пациентов с шизофренией обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии или отказа от нее, невысокой долей пациентов с психологическим саботированием терапии при более высокой распространенности опасений, связанных с приемом фармакотерапии. Данные пациенты наиболее часто обнаруживали убеждения о тягостных побочных эффектах АП терапии, «зомбировании» или разрушении личности вследствие приема психофармакотерапии и негативное отношение к терапии в целом, связанное с пережитыми ранее негативными последствиями приема. При этом пациенты данной группы не обнаруживали значимых различий от других групп по частоте приема терапии после перевода на пролонгированные АП и сравнительно чаще обнаруживали удовлетворенность терапией пролонгами и качеством снабжения препаратами.

Заключение

Из 7236 пациентов с РШС, получавших лечение АП пролонгированного действия, подавляющее большинство составили лица с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0 – 91,6%), остальные расстройства шизофренического спектра (F20.1 – 25.9) отмечались у 9,4% пациентов. В изученной выборке 53,9% составили мужчины и 46,1% – женщины. Средний возраст пациентов выборки составлял 46,8 лет, при этом средний возраст женщин был статистически значимо выше, чем у мужчин (43,5 лет), и составлял 50,6 лет. Средний возраст манифестации заболевания у пациентов сплошной выборки составлял 25,4 лет, расстройства манифестировали у мужчин раньше (24,4 лет), чем у женщин (26,6 лет). По длительности заболевания пациенты обнаружили статистические значимые различия в зависимости от пола: средняя длительность заболевания женщин составляла 23,96 года, мужчин – 19,07 лет (при показателе 21,3 в выборке). Средняя частота госпитализаций за 5 лет составляла 1,8; мужчины госпитализировались в стационар несколько чаще, чем женщины. Средняя частота госпитализаций за 1 год составляла 0,38; средняя частота недобровольных госпитализаций за 5 лет 0,6. Значимых различий по частоте госпитализаций за год и по частоте недобровольных госпитализаций между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Кластерный анализ позволил сформировать три КГ больных. Первая КГ (n=4717) включала пациентов с наличием резидуальной продуктивной симптоматики и выраженными негативными симптомами на период ремиссии. Вторая КГ (n=1185) включала пациентов с умеренно выраженной позитивной симптоматикой и наличием умеренно выраженных негативно-личностных симптомов при ремиссии. В третью КГ (n=1334) вошли пациенты с легко выраженной позитивной и негативной симптоматикой на период ремиссии. Социальные профили пациентов каждого кластера имели ряд особенностей. По утрате трудоспособности пациенты КГ2 были сопоставимы с пациентами КГ1. Более низкая частота потери трудоспособности обнаруживалась среди пациентов КГ3. Пациенты КГ2

чаще вступали в брак и разводились в отличие от пациентов КГ1 и КГ3. Социальное функционирование пациентов КГ3 было более успешным, чем среди больных КГ1. Среди пациентов КГ3 также отмечалась более высокая распространенность учащихся, работающих, служащих. Реабилитационный потенциал пациентов КГ3 был выше, чем пациентов КГ1. Социальные и трудовые показатели пациентов КГ2 занимали промежуточное положение. Таким образом, была выявлена крупная когорта тяжело болеющих пациентов с преобладанием выраженной негативной симптоматики (КГ1) и пациентов с более благоприятными клиническими и социальными характеристиками, сохранным реабилитационным потенциалом (КГ3). Выявление обширного кластера «тяжело болеющих пациентов» обуславливает актуальность изучения антипсихотической терапии с учетом комплексных характеристик пациентов и предполагает проведение анализа клинической динамики после оптимизации фармакотерапии с учетом выявленных предикторов, и дальнейшее определение направленности социо-реабилитационных мероприятий. Клинико-статистическое исследование показало, что клиническая и нозологическая неоднородность КГ пациентов с РШС диссоциирует с терапевтической однородностью. Вне зависимости от клинических особенностей пациентов, около трети из них получали терапию пролонгированными препаратами галоперидола, треть – зуклопентиксола, доля атипичных АП пролонгированного действия не превышала 27,4%, доля таблетированных АП составляла не более 6,9%. При этом пациенты различались по длительности антипсихотической терапии. При отсутствии дифференциации при назначении препаратов антипсихотического профиля, терапевтические особенности пациентов более неблагоприятного клинического профиля состояли в более длительном периоде АП терапии (что было обусловлено длительным катамнезом), более высоким уровнем полипрагмазии, меньшей выраженностью нежелательных явлений. Установлено, что субъективное восприятие психофармакотерапии, ее прямых и побочных эффектов является существенным фактором, влияющим на особенности длительной терапии АП. Тяжесть клинического течения РШС обнаруживала взаимосвязь с более низкой комплаентностью, сравнительно более высокой распространенностью эпизодического нарушения приема терапии или отказа от нее, невысокой долей пациентов с психологическим саботированием терапии при более высокой распространенности опасений, связанных с приемом фармакотерапии. Данные пациенты наиболее часто обнаруживали убеждения о тягостных побочных эффектах АП терапии, «зомбировании» или разрушении личности вследствие приема психофармакотерапии и негативное отношение к терапии в целом, связанное с пережитыми ранее негативными последствиями приема. При этом пациенты данной группы не обнаруживали значимых различий от других групп по частоте приема терапии после перевода на пролонгированные АП и сравнительно чаще обнаруживали удовлетворенность терапией пролонгами и качеством снабжения препаратами.

Таким образом, был описан комплекс клинико-социальных, терапевтических и психологических параметров, характеризующих пациентов с РШС на терапии пролонгированными инъекционными АП с различным клиническим профилем. Пациенты в КГ получали одинаковую фармакотерапию при том, что были клинически и социально

гетерогенны, а также различались по части психореабилитационных мероприятий, что обуславливало разные показатели комплаенса и субъективных параметров медикации. Проведенный скрининг показал, что фармакотерапия пролонгированными АП сама по себе не определяет выраженных сдвигов в динамике психопатологического состояния и не определяется клинико-социальными параметрами, что обуславливает актуальность дальнейшего катамнестического исследования пациентов выделенных когорт после оптимизации фармакотерапии и проведения психореабилитационных мероприятий с учетом их выявленных особенностей.

Литература

1. Ушаков Ю.В., Кравченко Н.Е., Суетин М.Е. К проблеме оценки качества амбулаторной лечебной помощи больным шизофренией в повседневной практике участкового психиатра. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2018; (3-4):4-7.
2. Белостоцкий А.В., Тер-Исраелян А.Ю., Евдокимова Т.Е. Актуальные вопросы организации и оказания психиатрической помощи в современных условиях. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко* 2019; (2): 12-21, doi: 10.25742/NRIPH.2019.02.002
3. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs* 2021; 35(1): 39-59, doi: 10.1007/s40263-020-00779-5
4. Weiden P.J. Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia: How Current Approaches to Adherence Lead to Misinformation and Threaten Therapeutic Relationships. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39(2): 199-216, doi: 10.1016/j.psc.2016.01.004
5. Чумаков Е.М. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии. *Современная терапия психических расстройств* 2022; (3): 58-66, doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
6. Brissos S., Veguilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014; 4(5): 198-219, doi: 10.1177/2045125314540297
7. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S., Zorrilla I., López P., Vieta E., González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36(4): 355-371, doi: 10.1097/JCP.0000000000000523
8. Patel M.X., David A.S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment.* 2005; 11(3): 203-211, doi:10.1192/apt.11.3.203
9. Sreeraj V.S., Shivakumar V., Rao N.P., Venkatasubramanian G. Long-acting drug delivery systems for schizophrenia treatment. In: Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Long-Acting Drug Delivery Systems. Woodhead Publishing, January 2022. P. 203-222, doi: 10.1016/B978-0-12-821749-8.00009-4
10. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl 5: 17-20, doi: 10.1097/00004850-199501005-00004
11. Heres S., Lambert M., Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014; 29 Suppl 2: 1409-1413, doi: 10.1016/S0924-9338(14)70001-X

12. Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Consideration of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Polypharmacy Regimen in the Treatment of Schizophrenia: Put It on the Table or Not? *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021; 19(3): 434-448. doi: 10.9758/cpn.2021.19.3.434
13. Remington G.J., Adams M.E. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry* 1995; 40(3 Suppl 1): S5-11.
14. Huang A., Amos T.B., Joshi K., Wang L., Nash A. Understanding healthcare burden and treatment patterns among young adults with schizophrenia. *J Med Econ.* 2018; 21(10): 1026-1035, doi: 10.1080/13696998.2018.1500370.
15. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 52: S13-9, doi: 10.1192/bjp.195.52.s13
16. Glazer W.M., Kane J.M. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(12): 426-433.

Features of Long-Term Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders (Clinical and Statistical Study)

Burygina L. A.¹

MD, PhD, Head Physician

Berezantsev A. Yu.^{1,2,5}

Doctor of Medicine, Professor, Psychiatrist

Golubev S. A.^{1,3,4}

Doctor of Medicine, Deputy Head Physician

Shumakova E. A.^{1,5}

Psychiatrist, PhD Student

1 – Mental-health clinic No.4 named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russian Federation

2 – Mental Health clinic named after F.A. Usol'tsev, Moscow, Russian Federation

3 – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

4 – Central State Medical Academy of the Office of the President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

5 – Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Berezantsev Andrey; **e-mail:** berintend@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Data on 7,236 patients with schizophrenic spectrum disorders (SSD) treated with long-acting injectable antipsychotics were studied, most of whom had paranoid schizophrenia diagnosis (F20.0 - 91.6%), the rest with SSD (F20.1-25.9) observed in 9.4% of patients. In the studied sample, the majority were men (53.9%). Cluster analysis allowed the formation of three cluster groups (CG) of patients, depending on the severity of psychopathological symptoms – positive and negative at the time of remission. The first group (n=4717) included patients with residual productive symptoms and pronounced negative symptoms (CG1); the second (n=1185) – patients with moderately pronounced positive and negative symptoms (CG2); the third (n=1334) – patients with mild positive and negative symptoms (CG3). The largest cohort (CG1) consisted of patients with the most severe register of mental disorders and the lowest social and labor indicators. Patients with CG3 had a mild register of psychopathological disorders and the highest rehabilitation level. Clinically and socially CG2 patients occupied an intermediate position. Thus, a large cohort of seriously ill patients with a predominance of pronounced negative symptoms (CG1) and patients with more

favorable clinical and social characteristics and preserved rehabilitation potential (CG3) was identified. A clinical and statistical study has shown that the clinical and nosological heterogeneity of the isolated patients with SSD is dissonant with the approximate homogeneity of the therapy. Regardless of the clinical characteristics of the patients, about a third of them received therapy with prolonged preparations of haloperidol, a third – zuclopentixol, the proportion of long-acting injectable antipsychotics in the groups was also approximately the same and did not exceed 27.4%. It has been established that the subjective perception of psychopharmacotherapy, its direct and side effects is a significant factor influencing the characteristics of long-term antipsychotic therapy. The severity of the clinical course of SSD revealed a relationship with lower compliance, a relatively higher prevalence of episodic therapy intake disorders. It is concluded that pharmacotherapy with prolonged antipsychotics by itself does not determine pronounced shifts in the dynamics of psychopathological disorders and is not determined by clinical and social parameters, which determines the relevance of further catamnestic research of patients of the selected groups after optimizing pharmacotherapy and conducting psychorehabilitation measures taking into account their identified individual characteristics.

Keywords: schizophrenic spectrum disorders, long-acting injectable antipsychotics, clinical and social factors, compliance, cluster of seriously ill patients, uniformity of therapy

References

1. Ushakov Yu.V., Kravchenko N.E., Suetin M.E. K probleme ocenki kachestva ambulatornoj lechebnoj pomoshchi bol'nym shizofreniej v povsednevnoj praktike uchastkovogo psihiatra. [On the problem of assessing the quality of outpatient medical care for patients with schizophrenia in the daily practice of a district psychiatrist.] *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii* [Modern therapy in psychiatry and neurology] 2018; (3-4):4-7. (In Russ.)
2. Belostotsky A.V., Ter-Israelian A.Yu., Evdokimova T.E. Aktual'nye voprosy organizacii i okazaniya psikiatricheskoj pomoshchi v sovremennyh usloviyah. [Actual issues of organization and provision of psychiatric care in modern conditions.] *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko* [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko] 2019; (2): 12-21, doi: 10.25742/NRIPH.2019.02.002 (In Russ.)
3. Correll C.U., Kim E., Sliwa J.K., Hamm W., Gopal S., Mathews M., Venkatasubramanian R., Saklad S.R. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021; 35(1): 39-59, doi: 10.1007/s40263-020-00779-5
4. Weiden P.J. Redefining Medication Adherence in the Treatment of Schizophrenia: How Current Approaches to Adherence Lead to Misinformation and Threaten Therapeutic Relationships. *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(2): 199-216, doi: 10.1016/j.psc.2016.01.004
5. Chumakov E.M. Sovremennye nemedikamentoznye i medikamentoznye strategii lecheniya shizofrenii, napravlennye na povyshenie priverzhennosti k terapii. [Modern non-drug and drug strategies for the treatment of schizophrenia aimed at increasing adherence to therapy.] *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv* [Modern therapy of mental disorders] 2022; (3): 58-66, doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007 (In Russ.)
6. Brissos S., Vaguilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4(5): 198-219, doi: 10.1177/2045125314540297
7. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S., Zorrilla I., López P., Vieta E., González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(4): 355-371, doi: 10.1097/JCP.0000000000000523
8. Patel M.X., David A.S. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11(3): 203-211, doi: 10.1192/apt.11.3.203

9. Sreeraj V.S., Shivakumar V., Rao N.P., Venkatasubramanian G. Long-acting drug delivery systems for schizophrenia treatment. In: Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Long-Acting Drug Delivery Systems. Woodhead Publishing, January 2022. P. 203-222, doi: 10.1016/B978-0-12-821749-8.00009-4
10. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl 5: 17-20, doi: 10.1097/00004850-199501005-00004
11. Heres S., Lambert M., Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2014; 29 Suppl 2: 1409-1413, doi: 10.1016/S0924-9338(14)70001-X
12. Pae C.U., Han C., Bahk W.M., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Consideration of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Polypharmacy Regimen in the Treatment of Schizophrenia: Put It on the Table or Not? *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021; 19(3): 434-448, doi: 10.9758/cpn.2021.19.3.434
13. Remington G.J., Adams M.E. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry.* 1995; 40(3 Suppl 1): S5-11.
14. Huang A., Amos T.B., Joshi K., Wang L., Nash A. Understanding healthcare burden and treatment patterns among young adults with schizophrenia. *J Med Econ.* 2018; 21(10): 1026-1035, doi: 10.1080/13696998.2018.1500370
15. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 52:S13-9, doi: 10.1192/bjp.195.52.s13
16. Glazer W.M., Kane J.M. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(12): 426-433.

Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома

Пилькевич Н. Б.¹

д.м.н., профессор, кафедра патологии

Марковская В. А.¹

к.б.н. заведующая, кафедра патологии

Яворская О. В.¹

преподаватель, медицинский колледж

Хабибуллин Р. Р.^{1,2}

старший преподаватель, кафедра анатомии и гистологии человека¹; заведующий, патологоанатомическое отделение иммуногистохимии²

Смирнова А. П.¹

студентка

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

2 – ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», Белгород, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Пилькевич Н. Б.; **e-mail:** pilkevich@bsu.edu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель исследования. Анализ публикаций результатов научных исследований, посвященных изучению биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома.

Материал и методы. Проведен анализ 54 источников. Поиск статей проводился по реферативным базам данных Scopus и Web of Science, а также в поисковой системе PubMed, eLIBRARY.RU и Google Scholar, с 2000 по декабрь 2023 года. **Выводы.** Иммунологический аспект патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома характеризуется активацией врожденной иммунной системы и антигенпредставляющих клеток, что способствует запуску иммунного ответа. В свою очередь, нейтрофилы высвобождают цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды и провоспалительные цитокины и запускают воспалительный каскад. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, что поддерживает и усиливает воспалительные реакции и повреждения легких, а также ведет к формированию порочного круга. Повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что приводит к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриальвеолярном и интерстициальном отделах. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия рассматривается как гуморальный регуляторный процесс. Неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов.

Ключевые слова: биохимические и иммунологические аспекты, патофизиология, респираторный дистресс-синдром

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117

Для цитирования: Пилькевич Н. Б., Марковская В. А., Яворская О. В., Хабибуллин Р. Р., Смирнова А. П. Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома. Медицина 2024; 12(3): 103-117

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, которое развивается как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводит к формированию острой дыхательной недостаточности [1].

Острый респираторный дистресс-синдром связан с высокой заболеваемостью и смертностью [2] и встречается примерно у 6-10% пациентов с дыхательной недостаточностью [3]. Во всем мире на данный синдром приходится около 10% случаев госпитализаций в отделения интенсивной терапии, что составляет более 3 миллионов пациентов ежегодно [4]. Госпитальная смертность у пациентов с тяжелым ОРДС колеблется от 46% до 60% [5]. В свою очередь, пандемия COVID-19 привела к росту заболеваемости ОРДС и выявила проблемы, связанные с этим синдромом, включая его высокую смертность [6,7,8]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Европейском регионе по состоянию на 21.11.2023, всего зарегистрировано подтвержденных случаев 278,300,338, подтвержденных смертей 2,260,650 [9].

ОРДС был впервые описан более 50 лет назад и с тех пор признан одним из наиболее распространенных синдромов у пациентов в отделении интенсивной терапии. Термин ОРДС взрослых был впервые введен Ashbaugh et al. в 1967 году [10].

Первые согласованные усилия по определению ОРДС как клинического синдрома предложены в 1988 году Murray et al. [11]. До недавнего времени наиболее широко применялось определение, принятое на Американо-Европейской консенсусной конференции (АЕСС) в 1994 году [12].

Термин острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был пересмотрен группой экспертов в Берлине в 2012 году, новое определение для облегчения прогнозирования исключает термин острое повреждение легких и классифицирует ОРДС на три категории: легкую, умеренную и тяжелую [13].

Во время пандемии COVID-19 возникла необходимость пересмотра определения ОРДС. Консенсусная конференция из 32 экспертов по интенсивной терапии ОРДС с июня 2021 г. по март 2022 г. провела шесть встреч и приняла новое расширенное определение ОРДС. Исходя из него следует, что у пациентов, получающих лечение высокопоточным назальным кислородом ≥ 30 л/мин, может быть диагностирован ОРДС, и они представляют собой новую категорию неинтубированного ОРДС. Вместо газов артериальной крови для диагностики ОРДС можно использовать пульсоксиметрию. Двустороннее затемнение сохраняется как требуемый критерий, а УЗИ является приемлемым методом визуализации [14].

Целью нашего обзора является анализ публикаций, посвященных изучению биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома.

Материалы и методы исследования

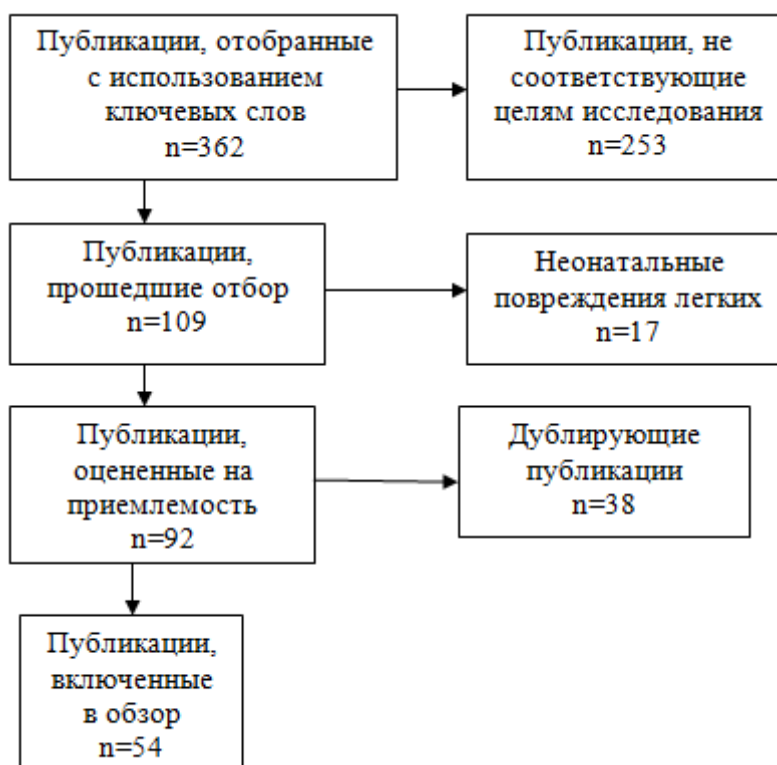
В данном обзоре, в соответствии с поставленной целью исследования, мы рассмотрели статьи, посвященные проблеме биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии ОРДС. Поиск статей проводился по реферативным базам данных Scopus и Web of Science, а также в поисковой системе PubMed, eLIBRARY.RU и Google Scholar, с 2000 по декабрь 2023 года, в свою очередь акцент был сделан на публикациях за последние пять лет, то есть с 2019 года. Нами были использованы поисковые запросы по следующим ключевым словам: «биохимические и иммунологические аспекты», «патофизиология», «респираторный дистресс-синдром».

Метод нашего исследования был аналитический, включавший в себя теоретический анализ и обобщение данных научной литературы. В анализ включались публикации на английском и русском языках.

Было найдено 362 публикации, после прочтения названия и аннотации каждой статьи в общей сложности исключили 308 публикаций. В окончательный анализ нами были включены 54 публикации.

Блок-схема последовательности выбора предоставлена ниже (рис. 1).

Рис. 1. Блок-схема проведения исследования.



ОРДС вызывают, как инфекционные, так и неинфекционные триггеры, которые могут повредить ткань легкого, при этом легочная инфекция присутствует в 60% случаев. Так, она стала ведущей причиной смертности, унесшей жизни 2,6 млн. человек в 2019 г. [15], непосредственно из-за локального воспаления или косвенно в результате системных медиаторов воспаления и повреждения [16,17], По мнению ряда авторов, из причин ОРДС на пневмонию приходится от 35% до 50% случаев, сепсис – 30%, аспирацию – 10% и травму – 10% [16,18].

Наиболее частой инфекционной причиной ОРДС может быть, как легочный, так и нелегочный сепсис, вызванный различными патогенными факторами [3]. Среди неинфекционных причин наиболее распространены такие как панкреатит [19], аспирация желудочного содержимого, ожоги [18,20-24], тяжелые травматические повреждения с шоком и переливанием как крови, так и её компонентов [16,25]. По данным Lu Y. et al. причиной смерти больных с ОРДС в 59,5% случаев был синдром полиорганной недостаточности [26].

В 2018 году новой причиной ОРДС стало повреждение легких, связанное с электронными сигаретами и вейпингом [16], от которых преимущественно страдают молодые, здоровые пользователи электронных сигарет и других испаряемых веществ [27, 28]. Так, Fedt et al. с 2019 года наблюдали 2087 госпитализаций и 68 смертей от ОРДС, вызванного использованием электронных сигарет и вейпинга [29].

Проблему увеличения заболеваемости как легочной инфекцией, так и ОРДС усугубил SARS-CoV-2 [15, 30].

В развитии ОРДС главную роль играют несколько патофизиологических нарушений, таких как высвобождение медиаторов воспаления, неадекватная воспалительная реакция организма, повышение проницаемости эндотелия и эпителия легких [7,31]. Одним из специфических патологических признаков ОРДС является диффузное повреждение альвеол [16,32].

Патогенез ОРДС включает разрушение физических барьеров, включая слои эндотелиальных и эпителиальных клеток, базальную мембрану и внеклеточный матрикс [33], что приводит к повышению проницаемости легочных микрососудов [2,32,34]. Тяжесть повреждения эпителия легких является важным фактором, определяющим выживаемость пациентов с ОРДС, а также ключевым признаком ОРДС [16].

Первоначально продукты жизнедеятельности микроорганизмов или эндогенные молекулы, связанные с повреждением клеток, связываются с рецепторами на эпителии легких и альвеолярных макрофагах и активируют врожденную иммунную систему [16,31,32], иммунный ответ запускается активацией антигенпредставляющих клеток, с участием нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и дендритных клеток, которые участвуют в повреждении тканей [24,36,37]. Эти вещества повышают проницаемость

эндотелия и облегчают миграцию нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, что усугубляет повреждение и способствует развитию ОРДС. Гибель пневмоцитов нарушает газообмен, сопутствующее повреждение эндотелия с последующим увеличением проницаемости капилляров приводит к периваскулярному и внутриальвеолярному отеку с транссудацией белков плазмы в альвеолы [36].

Нейтрофилы мигрируют из сосудов легких в воздушное пространство [16], их приток коррелирует с повреждением легких и они могут высвобождать цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды, провоспалительные цитокины, и индуцировать образование внеклеточных ловушек (NETs) нейтрофильных клеток [16,33], последние высвобождаются во внеклеточное пространство для улавливания патогенов [24] и происходит запуск воспалительного каскада [7]. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, которые не только вызывают повреждение тканей и гибель альвеолярных эпителиальных клеток [38], но и усиливают повреждение альвеол [8,31], а также поддерживают воспалительные реакции [24]. В воздушное пространство высвобождаются нейтрофильные внеклеточные ловушки, гистоны и протеазы, которые могут усилить воспаление [18], провоспалительные медиаторы дополнительно аутокринным и паракринным способами активируют макрофаги и эндотелиальные клетки [36].

Трансэпителиальная миграция нейтрофилов из сосудов легких начинается с адгезии к базолатеральной поверхности и миграции через парацеллюлярные пространства. После перемещения с помощью молекулы адгезии нейтрофилы прилипают к поверхности апикального эпителия. Чрезмерная или длительная активация перемещающихся нейтрофилов в воздушное пространство может привести к повреждению альвеолярного эпителия. Высвобождение во внеклеточную среду нейтрофилами цитотоксических веществ, воздействует на соседние и отдаленные клетки. Также опосредованное нейтрофилами механическое воздействие приводит к образованию диффузного альвеолярного повреждения эпителия [39], что приводит к нарушению барьерной функции эпителия с последующей дисфункцией органа [40].

Гибель клеток, опосредованная апоптозом, происходит в стенках альвеол [39]. Апоптоз опосредуется двумя сигнальными каскадами: внешним путем, который опосредуется рецепторами гибели на поверхности клетки, и внутренним путем, который опосредуется митохондриями. Хотя внутренний и внешний апоптоз имеют различные начальные этапы, оба завершаются активацией набора цистеиновых протеаз [41].

Апоптотические изменения сопровождаются активацией проапоптотических молекулярных белков, таких как каспаза-3 и p53 в легких, а также повышением уровня расщепляемого каспазой цитокератина-18, маркера апоптоза эпителиальных клеток. Herrero et al. [39] считают, что количество апоптотических клеток слишком мало, чтобы связывать образование отека легких только с гибелью клеток, опосредованной апоптозом.

Также одной из причин внутреннего апоптоза является окислительный стресс. Чрезмерное количество активных форм кислорода (АФК) приводит к макромолекулярному повреждению и гибели клеток. Окислительный стресс может снижать мембранный потенциал митохондрий, способствуя проницаемости их внешней мембраны [41].

Кроме этого, у пациентов с ОРДС возможен некроз эпителия, который может быть вызван механическими факторами, гипертермией, локальной ишемией, бактериями и вирусами [39]. Воспаление в альвеолах характеризуется выраженным поступлением нейтрофилов, активацией альвеолярных макрофагов, а также высвобождением цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL1RA, IL-6) и хемокинов (IL-8) в воздушное пространство эндотелием альвеол, эпителиальными клетками и активированными иммунными клетками. IL-1 β и TNF- α являются биологически активными цитокинами в легочном пространстве пациентов с ОРДС, и оба повышают проницаемость легочного эндотелия [39,42].

Li et al. [43], основываясь на результатах своего исследования, предположили, что воспаление и повреждение легких опосредуют нейтрофилы, подвергшиеся нетозу с образованием большого количества NETs и альвеолярные макрофаги. NETs цитотоксичны для эпителия и поглощаются альвеолярными макрофагами, что приводит к пироптозу, с последующим высвобождением большого количества цитокинов и большей инфильтрации нейтрофильными клетками, а это приводит к ОРДС из-за сформировавшегося порочного круга.

В здоровом легком жидкость перемещается из кровотока через эндотелий капилляров в легочный интерстиций, а затем непрерывно выводится по лимфатическим сосудам. За счет этого механизма возможен газообмен без жидкостного барьера [44].

Альвеолярные эпителиальные клетки легкого образуют селективный барьер и отвечают за активный транспорт жидкости, ионов и молекул [45]. Повреждение эпителия, возникающее в результате воспаления, связано с обширной инфильтрацией нейтрофилами [7,16,24,42]. При этих нарушениях нерегулируемое движение жидкости, электролитов и белков плазмы через поврежденный эпителий может привести к отеку легкого [35,40].

Проницаемость эндотелия в сосудах регулируется гомотипическим взаимодействием VE-кадгерина, центрального компонента эндотелиальных адгезивных соединений, которые обеспечивают целостность эндотелиальных соединений и баланс жидкости в легких. Эндоцитоз и деградация VE-кадгерина в ответ на воспалительные стимулы, неадекватная активация лейкоцитов и тромбоцитов, усиленная активация сигналов прокоагуляции с образованием микротромбов приводят к повышению проницаемости эндотелия за счет нарушения взаимодействия VE-кадгерина [31,35,46].

Транспорт ионов натрия (Na) является наиболее важным фактором создания осмотического градиента. Натрий транспортируется через эпителиальный натриевый канал (ENaC) на апикальной поверхности, приводимый в действие базолатеральной Na/K

АТФазой, который является основной движущей силой клиренса альвеолярной жидкости [47]. Также поддерживать осмотический градиент помогают неселективные катионные каналы, циклические нуклеотидзависимые каналы и хлоридные каналы трансмембранного регулятора муковисцидозной проводимости [31].

Во время повреждения легких отечная жидкость, скапливающаяся в воздушных пространствах легких, выводится за счет создания трансэпителиального осмотического градиента, за счет активного транспорта натрия через Na^+ каналы эпителия апикальной мембраны (ENaC), вызывая пассивное перемещение воды из воздушных пространств в интерстиций и, тем самым создавая миниосмотический градиент для удаления избытка альвеолярной жидкости [45].

Эта система активной реабсорбции альвеолярной жидкости, управляемой ионами, является основным механизмом, который удаляет жидкость альвеолярного отека, как при физиологических, так и при патологических состояниях [48]. При ОРДС снижается клиренс альвеолярной жидкости [31]. Нарушение регуляции Na,K-АТФазы при ОРДС впоследствии усугубляет образование отека легких, главным образом, из-за ограничения транспорта Na^+ и нарушения функции альвеолярного барьера [49].

По мнению Huppert и Matthay [31], на снижение клиренса альвеолярной жидкости при ОРДС влияет гипоксия, гиперкапния, так как в таких условиях Na/K-АТФаза функционирует менее эффективно. Это связано с тем, что активные формы кислорода вызывают эндоцитоз и некроз клеток.

Важными характеристиками патофизиологии ОРДС является активация коагуляции и чрезмерная воспалительная реакция [50], которые являются, как последствиями, так и факторами, способствующими продолжающемуся повреждению легких [51].

При ОРДС в легких повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя как активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что проявляется повышением уровня растворимого тканевого фактора [39,50,51]. Тканевой фактор является основным инициатором внешнего пути свертывания крови [52]. Активация фактора VII, тканезависимого фактора X, тромбина, фибринопептида A, D-димера и фибриногена в альвеолярном воздушном пространстве, а также снижение антикоагулянтных компонентов и фибринолиз, приводят к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриальвеолярном и интерстициальном отделах [39,50]. Также тромбин является основным активатором тромбоцитов, которые в дальнейшем накапливаются в месте повреждения эндотелия и взаимодействуют с клетками врожденного иммунитета [39]. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия, которое регулируется коагуляцией и медиаторами воспаления, рассматривается как гуморальный регуляторный процесс, который Engelmann и Massberg [53] в 2013 году впервые определили, как иммунотромбоз. Иммунотромбоз приводит к образованию внутрисосудистого каркаса, улучшающего распознавание и уничтожение

патогенов и поддерживающего целостность эндотелия, но неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов [54].

Производные тромбоцитов р-селектин и тромбоксан-A2 способствуют миграции нейтрофилов, так Р-селектин создает фосфолипидный каркас, который усиливает адгезию нейтрофилов к тромбоцитам и ослабляет циркуляцию нейтрофилов в капиллярах, тем самым ускоряя их миграцию через эндотелий [50].

Заключение

Проведенный теоретический анализ проблемы острого респираторного дистресс-синдрома показал, что он составляет значительную часть случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии, частота которых выросла во время пандемии COVID-19 и, несмотря на обширные исследования, смертность по-прежнему остается высокой.

Иммунологический аспект патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома характеризуется активацией врожденной иммунной системы и антигенпредставляющих клеток, что способствует запуску иммунного ответа.

В свою очередь, нейтрофилы высвобождают цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды и провоспалительные цитокины и запускают воспалительный каскад. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, что поддерживает и усиливает воспалительные реакции и повреждения легких, а также формирование порочного круга.

Повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что приводит к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриаальвеолярном и интерстициальном отделах. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия рассматривается как гуморальный регуляторный процесс. Неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов.

Таким образом, в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома важную роль играют иммунные клетки и секретируемые ими цитокины. Для полного понимания иммунологического патогенеза и регуляции иммунного баланса, с целью применения иммунотерапии в лечении данной патологии, необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5-39, doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
2. Kaku S., Nguyen C.D., Htet N.N., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med*. 2020; 35(8): 723-737, doi: 10.1177/0885066619855021
3. Gragossian A., Siuba M.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerg Med Clin North Am*. 2022; 40(3): 459-472, doi: 10.1016/j.emc.2022.05.002
4. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710, doi: 10.1001/jama.2017.21907
5. Villar J., Blanco J., Kacmarek R.M. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(1): 1-6, doi: 10.1097/MCC.0000000000000266.
6. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021; 398(10300): 622-637, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
7. Zheng F., Pan Y., Yang Y., et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics. *Biomark Med*. 2022; 16(3): 217-231, doi: 10.2217/bmm-2021-0749
8. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021; 37(4): 749-776, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
9. World Health Organization COVID-19 situation in the European Region. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 21.12.2023).
10. Ashbaugh D., Bigelow D.B., Petty T., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290(7511): 319-323, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
11. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138(3): 720-723, doi: 10.1164/ajrccm/138.3.720
12. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 Pt 1): 818-824, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533, doi: 10.1001/jama.2012.5669
14. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C., et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207:A6229, doi: 10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A6229
15. Summers C. Addressing the inequity of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(2): 119-121, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00352-6
16. Bos L.D.J., Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; 400(10358): 1145-1156, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4
17. Saguil A., Fargo M.V. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020; 101(12): 730-738.

18. Powers K. Acute respiratory distress syndrome. *JAAPA* 2022; 35(4): 29-33, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27
19. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(2): 123-132, doi: 10.1007/s12664-020-01016-z
20. Gorman E.A., O'Kane C.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet.* 2022; 400(10358): 1157-1170, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8
21. Nanchal R.S., Truweit J.D. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1322, doi: 10.12688/f1000research.15493.1
22. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V., et al. Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3501373, doi: 10.1155/2016/3501373
23. Tang W., Tang R., Zhao Y., et al. Comparison of Clinical Characteristics and Predictors of Mortality between Direct and Indirect ARDS. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(11): 1563. doi: 10.3390/medicina58111563
24. Han S., Mallampalli R.K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol.* 2015; 194(3): 855-60, doi: 10.4049/jimmunol.1402513
25. Mane A., Isaac N. Synopsis of Clinical Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1304: 323-331, doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_16
26. Lu Y., Song Z., Zhou X., et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(12):2 197-203. doi: 10.1007/s00134-004-2479-y
27. Wick K.D., Matthay M.A. Environmental Factors. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 717-732, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.002
28. Sussman M.A. VAPing into ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome and Cardiopulmonary Failure. *Pharmacol Ther.* 2022; 232: 108006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108006
29. Fedt A., Bhattarai S., Oelstrom M.J. Vaping-Associated Lung Injury: A New Cause of Acute Respiratory Failure. *J Adolesc Health* 2020; 66(6): 754-757, doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.03.019
30. Wicky P.H., Niedermann M.S., Timsit J.F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 153, doi: 10.1186/s13054-021-03571-z
31. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(01): 031-039, doi: 10.1055/s-0039-1683996
32. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 1722, doi: 10.3389/fimmu.2020.01722
33. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2(1): 32, doi: 10.1186/2052-0492-2-32
34. Mangalmurti N.S., Reilly J.P., Cines D.B., et al. COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome Clarified: A Vascular Endotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(5): 750-753, doi: 10.1164/rccm.202006-2598LE
35. Xiong S., Hong Z., Huang L.S., et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest.* 2020; 130(7): 3684-3698, doi: 10.1172/JCI136908

36. Kosyrev A., Dzhililova D., Likhonina A., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 202; 12: 682871, doi: 10.3389/fimmu.2021.682871
37. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 542, doi: 10.1186/s12967-022-03767-z
38. Huang X., Xiu H., Zhang S., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1264913, doi: 10.1155/2018/1264913
39. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med.* 2018; 6(2): 32, doi: 10.21037/atm.2017.12.18
40. Ginzberg H.H., Cherapanov V., Dong Q., et al. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(3): 705-717, doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3.G705
41. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol.* 2019; 81: 375-402, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
42. Fan E.K.Y., Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation. *Respir Res.* 2018; 19: 50, doi: 10.1186/s12931-018-0756-5
43. Li H., Li Y., Song C., et al. Neutrophil Extracellular Traps Augmented Alveolar Macrophage Pyroptosis via AIM2 Inflammasome Activation in LPS-Induced ALI/ARDS. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 4839-4858, doi: 10.2147/JIR.S321513
44. Zemans R.L., Matthay M.A. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care.* 2004; 8(6): 469-477, doi: 10.1186/cc2906
45. Matthay M.A., Ware L.B. Resolution of Alveolar Edema in Acute Respiratory Distress Syndrome. Physiology and Biology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2): 124-125, doi: 10.1164/rccm.201505-0938ED
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2008; 28(2): 223-232, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.158014
47. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
48. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., et al. Epithelial Transport in Disease: An Overview of Pathophysiology and Treatment. *Cells* 2023; 12: 2455, doi: 10.3390/cells12202455
49. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
50. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* 2017; 93(3): 212-225, doi: 10.1159/000453002
51. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896-1907, doi: 10.1160/TH16-12-0904
52. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I. et al., Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8793, doi: 10.3390/ijms21228793
53. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1): 34-45, doi: 10.1038/nri3345
54. De Nardi A.C., Coy-Canguçu A., Saito A., et al. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; S2531-1379(23)00105-0, doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008

Biochemical and Immunological Aspects of the Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome

Pilkevich N. B.¹

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Pathology

Markovskaya V. A.¹

PhD (Biology), Head, Chair for Pathology

Yavorskaya O. V.¹

Lecturer, Medical College

Khabibullin R. R.^{1,2}

Senior Lecturer, Chair for Human Anatomy and Histology¹; Head, Pathological Department of Immunohistochemistry²

Smirnova A. P.¹

Student

1 – Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

2 – Belgorod Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russian Federation

Corresponding Author: Pilkevich N. B.; **e-mail:** pilkevich@bsu.edu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Aim of the study. To analyze publications of scientific studies devoted to the study of biochemical and immunological aspects of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. **Material and methods.** An analysis of 54 sources was conducted. The search for articles was carried out in the abstract databases Scopus and Web of Science, as well as in the search engines PubMed, eLIBRARY.RU and Google Scholar, from 2000 to December 2023. **Conclusions.** The immunological aspect of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome is characterized by the activation of the innate immune system and antigen-presenting cells, which contributes to the initiation of the immune response. In turn, neutrophils release cytotoxic molecules, active oxygen metabolites, bioactive lipids and proinflammatory cytokines and trigger an inflammatory cascade. Cytotoxic molecules cause tissue necrosis, initiate apoptosis and autophagy, which maintains and enhances inflammatory reactions and lung injury, as well as the formation of a vicious circle. Damage to vascular endothelial cells initiates coagulation, promoting the activation of platelets and procoagulant cascades, which leads to the formation of microthrombi in the pulmonary microcirculatory network and fibrin deposition in the intraalveolar and interstitial compartments. The interaction of platelets and neutrophils at the site of endothelial injury is considered a humoral regulatory process. Uncontrolled immunothrombosis can cause concomitant tissue damage and contribute to organ dysfunction.

Keywords: Biochemical and immunological aspects, pathophysiology, respiratory distress syndrome

References

1. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome.] *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and resuscitation]* 2020; 2: 5-39, doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
2. Kaku S., Nguyen C.D., Htet N.N., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med.* 2020; 35(8): 723-737, doi: 10.1177/0885066619855021
3. Gragossian A., Siuba M.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2022; 40(3): 459-472, doi: 10.1016/j.emc.2022.05.002

4. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710, doi: 10.1001/jama.2017.21907
5. Villar J., Blanco J., Kacmarek R.M. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(1): 1-6, doi: 10.1097/MCC.0000000000000266.
6. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021; 398(10300): 622-637, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
7. Zheng F., Pan Y., Yang Y., et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics. *Biomark Med.* 2022; 16(3): 217-231, doi: 10.2217/bmm-2021-0749
8. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 749-776, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
9. World Health Organization COVID-19 situation in the European Region. Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> Accessed: 21.12.2023.
10. Ashbaugh D., Bigelow D.B., Petty T., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290(7511): 319-323, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
11. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138(3): 720-723, doi: 10.1164/ajrccm/138.3.720
12. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533, doi: 10.1001/jama.2012.5669
14. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C., et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207:A6229, doi: 10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A6229
15. Summers C. Addressing the inequity of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2023; 11(2): 119-121, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00352-6
16. Bos L.D.J., Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; 400(10358): 1145-1156, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4
17. Saguil A., Fargo M.V. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020; 101(12): 730-738.
18. Powers K. Acute respiratory distress syndrome. *JAAPA* 2022; 35(4): 29-33, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27
19. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(2): 123-132, doi: 10.1007/s12664-020-01016-z
20. Gorman E.A., O'Kane C.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet.* 2022; 400(10358): 1157-1170, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8
21. Nanchal R.S., Truitt J.D. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1322, doi: 10.12688/f1000research.15493.1
22. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V., et al. Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3501373, doi: 10.1155/2016/3501373

23. Tang W., Tang R., Zhao Y., et al. Comparison of Clinical Characteristics and Predictors of Mortality between Direct and Indirect ARDS. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(11): 1563. doi: 10.3390/medicina58111563
24. Han S., Mallampalli R.K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol.* 2015; 194(3): 855-60, doi: 10.4049/jimmunol.1402513
25. Mane A., Isaac N. Synopsis of Clinical Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1304: 323-331, doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_16
26. Lu Y., Song Z., Zhou X., et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(12):2 197-203. doi: 10.1007/s00134-004-2479-y
27. Wick K.D., Matthay M.A. Environmental Factors. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 717-732, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.002
28. Sussman M.A. VAPing into ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome and Cardiopulmonary Failure. *Pharmacol Ther.* 2022; 232: 108006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108006
29. Fedt A., Bhattarai S., Oelstrom M.J. Vaping-Associated Lung Injury: A New Cause of Acute Respiratory Failure. *J Adolesc Health* 2020; 66(6): 754-757, doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.03.019
30. Wicky P.H., Niedermann M.S., Timsit J.F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 153, doi: 10.1186/s13054-021-03571-z
31. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(01): 031-039, doi: 10.1055/s-0039-1683996
32. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 1722, doi: 10.3389/fimmu.2020.01722
33. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2(1): 32, doi: 10.1186/2052-0492-2-32
34. Mangalmurti N.S., Reilly J.P., Cines D.B., et al. COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome Clarified: A Vascular Endotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(5): 750-753, doi: 10.1164/rccm.202006-2598LE
35. Xiong S., Hong Z., Huang L.S., et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest.* 2020; 130(7): 3684-3698, doi: 10.1172/JCI136908
36. Kosyreva A., Dzhililova D., Lokhonina A., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12: 682871, doi: 10.3389/fimmu.2021.682871
37. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 542, doi: 10.1186/s12967-022-03767-z
38. Huang X., Xiu H., Zhang S., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1264913, doi: 10.1155/2018/1264913
39. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med.* 2018; 6(2): 32, doi: 10.21037/atm.2017.12.18
40. Ginzberg H.H., Cherapanov V., Dong Q., et al. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(3): 705-717, doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3.G705

41. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol.* 2019; 81: 375-402, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
42. Fan E.K.Y., Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation. *Respir Res.* 2018; 19: 50, doi: 10.1186/s12931-018-0756-5
43. Li H., Li Y., Song C., et al. Neutrophil Extracellular Traps Augmented Alveolar Macrophage Pyroptosis via AIM2 Inflammasome Activation in LPS-Induced ALI/ARDS. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 4839-4858, doi: 10.2147/JIR.S321513
44. Zemans R.L., Matthay M.A. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care.* 2004; 8(6): 469-477, doi: 10.1186/cc2906
45. Matthay M.A., Ware L.B. Resolution of Alveolar Edema in Acute Respiratory Distress Syndrome. Physiology and Biology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2): 124-125, doi: 10.1164/rccm.201505-0938ED
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2008; 28(2): 223-232, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.158014
47. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
48. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., et al. Epithelial Transport in Disease: An Overview of Pathophysiology and Treatment. *Cells* 2023; 12: 2455, doi: 10.3390/cells12202455
49. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
50. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* 2017; 93(3): 212-225, doi: 10.1159/000453002
51. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896-1907, doi: 10.1160/TH16-12-0904
52. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I. et al., Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8793, doi: 10.3390/ijms21228793
53. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1): 34-45, doi: 10.1038/nri3345
54. De Nardi A.C., Coy-Canguçu A., Saito A., et al. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; S2531-1379(23)00105-0, doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008

Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia*

Емельянов В. Н.^{1,2}

к.м.н., старший научный сотрудник

Зоря Ал. И.¹

оператор, научная рота

Глушков А. А.¹

оператор, научная рота

1 – ГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

2 – ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Емельянов Вадим Низамиевич; **e-mail:** v.emelyanov@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение: Бактерии рода *Serratia* представляют собой важную группу микроорганизмов, которые имеют как клиническое, так и научное значение. Изучение морфологических и патогенетических свойств, а также определение устойчивости к антибактериальным препаратам у этих бактерий имеет важное значение для разработки методов борьбы с инфекционными болезнями и использования этих знаний в биотехнологических процессах. Несмотря на то, что бактерии рода *Serratia* ранее рассматривались как относительно чувствительные к большинству антибактериальных препаратов, в последние десятилетия отмечается увеличение устойчивости к ним, что осложняет лечение заболеваний, вызванных этими бактериями. Анализ научных данных в вопросах антибиотикорезистентности изучаемых бактерий позволит получить достоверную информацию о механизмах приобретения устойчивости к антибактериальным препаратам бактериями рода *Serratia*, а также сделать выбор в отношении оптимального препарата для лечения инфекционных заболеваний. **Цель исследования.** Изучение эпидемиологических особенностей и механизмов антибиотикорезистентности бактерии рода *Serratia* к антибактериальным препаратам. **Материалы и методы.** Проведен обзор и анализ 20 источников. Поиск осуществлялся в электронных базах научных статей e-Library, Google scholar, PubMed, Web of Science, КиберЛенинка. Анализировались материалы, исследующие взаимосвязи между эпидемиологической характеристикой бактерий рода *Serratia* и механизмами их резистентности к антибактериальным препаратам. **Результаты.** В данном нарративном обзоре в ходе анализа данных отмечено, что большинство изолятов *Serratia* остаются чувствительными к некоторым антибактериальным препаратам, однако также выявлены штаммы, проявляющие устойчивость к различным классам антибактериальных препаратов, включая пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды. Изучение механизмов устойчивости показало, что одним из ключевых факторов, способствующих резистентности бактерий рода *Serratia*, является наличие ферментов бета-лактамаз, которые разрушают бета-лактамы антибиотиков. Также выявлены механизмы эффлюкса, позволяющие бактериям избегать действия антибактериальных препаратов. Наблюдается тенденция к увеличению уровня устойчивости *Serratia* к антибактериальным препаратам в течение последних лет. Это указывает на необходимость постоянного мониторинга и контроля за использованием антибактериальными препаратами в стационарных условиях. **Заключение.** Проведен эпидемиологический анализ механизмов устойчивости бактерии рода *Serratia*, а также получены данные, подтверждающие необходимость глубокого планирования перед применением антибактериальных препаратов с целью снижения резистентности у различных штаммов бактерий.

Ключевые слова: *Serratia marcescens*, антибактериальные препараты, аминогликозиды, антибиотикорезистентность, инфекция, микробиология, эпидемиология

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-118-129

Для цитирования: Емельянов В. Н., Зоря Ал. И., Глушков А. А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia*. *Медицина* 2024; 12(3): 118-129

Введение

Бактерии рода *Serratia* являются условно патогенными микроорганизмами, принадлежат к семейству Enterobacteriaceae и включают в себя 23 вида. Они обладают значительной генетической гибкостью, что обеспечивает этим бактериям возможность к адаптации и поддержанию жизнедеятельности в различных экологических нишах, включая почву, воду, растения и больничную среду, где активно применяются антибактериальные препараты. Однако наибольшее значение для медицины имеет вид *S. marcescens*, который вызывает различные заболевания, включая инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, раневые инфекции и бактериемию. Особенно уязвимыми являются новорожденные, пациенты отделений интенсивной терапии и реанимации, а также люди с ослабленным иммунитетом [18]. Инфекции, вызванные *S. marcescens*, трудно поддаются лечению из-за множественной лекарственной устойчивости этих бактерий [2,10]. Одним из ключевых факторов, способствующих распространению устойчивых бактерий рода *Serratia*, является нерациональное использование антибактериальных препаратов в медицинских учреждениях [17]. Кроме того, загрязнение окружающей среды и изменение климата могут косвенно способствовать появлению устойчивых фенотипов этих бактерий [3,4].

Сведений о заболеваемости инфекциями, обусловленных возбудителем *S. marcescens* отдельно не выделяют, обычно они входят в статистические данные внутрибольничных инфекций. Однако в работе Dessì et al. была проанализирована статистика заболеваемости отделения интенсивной терапии новорожденных и было выявлено инфицирование около 12% пациентов *S. marcescens*, которое также являлись причиной смертности 7,7% госпитализированных в отделение интенсивной терапии новорожденных пациентов [18].

Эпидемиологический надзор и анализ механизмов устойчивости *S. marcescens* к антибактериальным препаратам и инфекций, вызванных этими бактериями, имеют важное клиническое значение для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики. Понимание путей передачи и факторов риска инфекций, вызванных *S. marcescens*, также необходимо для внедрения рациональных мер инфекционного контроля в медицинских учреждениях.

Цель исследования – изучение эпидемиологических особенностей и их механизмов антибиотикорезистентности бактерии рода *Serratia*.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ научных статей в электронных базах научных статей e-Library, Google scholar, PubMed, Web of Science, КиберЛенинка за последние 15 лет. Анализировались материалы, включающие взаимосвязи между эпидемиологической характеристикой бактерий рода *Serratia* и их механизмами резистентности к антибактериальным препаратам. В соответствии с избранными критериями в исследование было отобрано 20 источников. Остальные источники не были включены в данный обзор ввиду отсутствия необходимой информации, соответствующей теме исследования.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным центра глобальных исследований инфекционных заболеваний выявлено 23 вида бактерий рода *Serratia*, шесть из которых связаны с инфекциями человека, включая *S. marcescens*, *S. plymuthica*, *S. liquefaciens*, *S. rubidaea*, *S. odorifera* и *S. fonticola*. Из них в качестве возбудителя инфекции у человека, главным образом, упоминается *S. marcescens* [8].

Бактерии рода *Serratia* обладают высокой устойчивостью к антисептикам и антибактериальным препаратам, поэтому важно не допустить заражение организма путем соблюдения санитарных норм. Несоблюдение санитарных норм медицинскими работниками является одним из основных путей передачи инфекции [18]. По данным ВОЗ, соблюдение работниками здравоохранения рекомендованных процедур гигиены рук характеризуется очень разными показателями, которые варьируют от 5% до 89%, что в среднем составляет 38,7% [17]. В исследовании Bayramoglu et al. перекрестная передача инфекции через транзитное загрязнение рук рассматривалась как основная причина ее распространения. В ходе исследования причин инфицирования медицинского и сестринского персонала отделения реанимации и интенсивной терапии был поставлен эксперимент, согласно которому медицинский персонал должен был продезинфицировать руки антисептическими средствами, после чего анализировалась микрофлора рук. В результате при анализе методом импульсно-полевого гель-электрофореза (PFGE) было выявлено, что в среднем у 19,7% участников исследования обнаружена бактерия рода *Serratia* [13].

В своей статье Марданова А.М. и соавт. указывают, что бактерия *S. marcescens* способна инфицировать различные организмы, включая коралловые рифы, насекомых, растения и млекопитающих. Высокие адаптивные способности, а также широкий спектр носителей, делает эту бактерию объектом для исследований в области эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней [5]. Она по своей природе восприимчива к различным группам антибактериальных препаратов, включая хинолоны и

аминогликозиды. Для некоторых из них была выявлена хромосомная или плазмидопосредованная резистентность [16]. Фиксируются случаи распространения штаммов *S. marcescens* с множественной лекарственной устойчивостью и высокой заболеваемостью в отделениях интенсивной терапии и неонатальных отделениях, а также в отделениях гемодиализа, где фиксируется присутствие этого микроорганизма на изделиях медицинского назначения: катетерах, устройствах для оксигенации, а также парентеральных растворах, раковинах в палатах пациентов и руках медицинских работников [12,17]. В статье Gomes et al. описывают случай обнаружения бактерии рода *Serratia* в растворе хлоргексидина, что указывает на ее широкую метаболическую универсальность, способность адаптироваться и выживать в неблагоприятных условиях окружающей среды [12].

Бактерия *S. marcescens* также может вступать в симбиотические или патогенные взаимодействия с растениями и насекомыми. Способность *S. marcescens* продуцировать множество внеклеточных ферментов и различных вторичных метаболитов позволяет ей адаптироваться и выживать во враждебной и изменяющейся среде. Воздействие антибактериальных препаратов на бактерии считается основным фактором, приводящим к появлению устойчивых фенотипов. При этом генетический анализ выявил наличие генов устойчивости исследуемой бактерии рода *Serratia* не только к антибактериальным препаратам, но и дезинфицирующим средствам [12,15].

Moradigaravand et al. в 2016 году описали резервуары, наиболее часто ассоциируемые со вспышками инфекции и отнесли к ним предметы медицинского назначения: бронхоскопы, ларингоскопы, небулайзеры, шприцы, инъекционные растворы, дозаторы жидкого мыла, контаминированные дезинфицирующие средства; а также предметы быта и личной гигиены: умывальники, водопроводную воду, системы кондиционирования, вентиляционное оборудование и другие [16].

Подходы эффективной профилактики инфекций основаны на знании возможных резервуаров, путей передачи и эпидемиологии соответствующих микроорганизмов. Ранняя диагностика колонизированных или инфицированных пациентов и быстрое внедрение мер инфекционного контроля являются ключевыми факторами в сдерживании распространения *S. marcescens* [7].

Постоянный надзор является неотъемлемой частью программ инфекционного контроля и позволяет оперативно выявлять вспышки, которые не являются непосредственно очевидными, тем самым позволяя проводить эффективные мероприятия по борьбе с ними [19]. В этой связи исследование, проведенное Gastmeier в отделениях реанимации и интенсивной терапии, показало, что для контроля эпидемической вспышки в качестве рутинных процедур должны быть введены такие меры, как гигиена рук и изоляция инфицированных пациентов [11].

В рекомендациях Консультативного комитета по контролю инфекций в здравоохранении подчеркивается важность совместного междисциплинарного подхода к борьбе с больничными инфекциями [17]. Такие мероприятия включают обучение персонала, изоляцию инфицированных пациентов, внедрение мер инфекционного контроля, осознание роли перекрестной контаминации и отбор проб окружающей среды [16].

Инфекции, вызванные *S. marcescens*, тяжело поддаются лечению из-за их множественной устойчивости к широкому спектру антибактериальных препаратов. Эти микроорганизмы устойчивы к пенициллину G, макролидам, клиндамицину, глирифампину. Многие штаммы обычно устойчивы к ампициллину, амоксициллину, сульбактаму, широкому спектру цефалоспоринов, цефамицинам и др. [5]. В докладе ВОЗ, опубликованном в 2017 году, указано, что появление мультирезистентных изолятов сузило терапевтические эффект против данного патогена. Поэтому перед научным сообществом стоит первоочередная и актуальная задача, исследования антибиотикорезистентных бактерий и разработка новых схем лечения болезни, вызванных этими бактериями [17].

В своей работе Tavares-Carreón et al. описывают, что устойчивость бактерии *S. marcescens* к антибактериальным препаратам может быть классифицирована как внутренняя, приобретенная и адаптивная [19]. Внутренняя устойчивость относится к иннативным свойствам микроорганизма, которые ограничивают эффективность противомикробных препаратов. Примерами таких механизмов являются снижение проницаемости мембраны, что затрудняет проникновение антибактериальных препаратов в клетку, и активный отток токсичных соединений из клетки. Приобретенная устойчивость обычно возникает в результате приобретения антибиотикорезистентных генов (ARG), часто через горизонтальный перенос генов на плазмидах, или в результате генных мутаций, которые изменяют целевые молекулы антибактериальных препаратов или механизмы их действия. Адаптивная устойчивость, также известная как фенотипическая устойчивость, связана с быстрой регулировкой транскриптома в ответ на стрессовые условия или раздражители окружающей среды. Это позволяет бактериям быстро адаптироваться к изменяющимся условиям, включая присутствие антибактериальных препаратов [6]. В отличие от внутренней или приобретенной устойчивости, адаптивная устойчивость представляет собой ненаследуемый фенотип, который обычно возвращается после устранения пускового сигнала. Окружающая температура, pH среды, воздействие дезинфицирующих средств, все эти факторы связаны с регуляцией генов у *S. marcescens* и более высокой её выживаемостью [4].

Как и все бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, бактерии рода *Serratia* имеют схожие механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам [2]. Lodge et al. в своей работе провели более подробный анализ механизмов устойчивости бактерии *S. marcescens* к антибактериальным препаратам. Было установлено, что бактерия обладает устойчивостью к β -лактамам антибактериальным препаратам и это обусловлено четырьмя основными механизмами:

1. Производство β -лактамаз, ферментов, которые инактивируют β -лактамные антибиотики путем гидролиза их бета-лактамного кольца;
2. Активность эффлюксных насосов, которые активно удаляют антибактериальные препараты из клетки, предотвращая их накопление внутри клетки и снижая их концентрацию до уровней, недостаточных для ингибирования роста бактерий;
3. Низкая проницаемость наружной мембраны, которая ограничивает доступ антибактериальных препаратов к их мишеням внутри клетки;
4. Модификация пенициллинсвязывающих белков (РВР), которые являются целью для β -лактамных антибиотиков. Изменение белков может уменьшить их аффинность к антибиотикам, что делает бактерии устойчивыми к ним [15].

В своей работе Егоров А. М. и соавт. описывают три группы ферментов, которые осуществляют инактивацию антибактериальных препаратов: AAC-ферменты, APH-ферменты и ANT-ферменты. AAC- ферменты присоединяют молекулу уксусной кислоты к аминогликозиду, APH-ферменты присоединяют фосфат, а ANT-ферменты присоединяют молекулу нуклеотида аденина. Эти модификации изменяют структуру аминогликозида, делая его неспособным эффективно связываться с рибосомами и подавлять синтез белка. Бактерия *S. marcescens*, как и другие грамотрицательные бактерии, способна вырабатывать эти ферменты, что делает ее устойчивой к действию многих антибактериальных препаратов [6].

Устойчивость к другим классам антибактериальных препаратов, например к полимиксинам изначально высокая, поскольку некоторые виды микроорганизмов, включая серрации, морганеллы, провиденции, буркхолдерии, все грамположительные микроорганизмы и большинство анаэробов, природно устойчивы к полимиксинам. Однако, во врачебной практике существуют показания к их применению, например при низкой эффективности лечения β -лактамными антибактериологическими препаратами, но подобный подход является нежелательным, так как эффективность полимиксинов достигается только при использовании высоких доз, которые потенциально могут вызвать нефро- и нейротоксичность. Также полимиксины имеют недостаточную пенетрацию в ткань легких при внутривенном введении, что ограничивает их использование в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Помимо этого, существует риск суперинфицирования устойчивыми возбудителями и возможность развития резистентности в процессе лечения [15].

Марданова А. М. и соавт. в своей работе 2019 года подробно описали другие важные механизмы резистентности бактерий, которыми являются эффлюксные насосы. Они представляют собой трансмембранные белки, которые регулируют вытеснение токсичных компонентов из бактериального внутриклеточного пространства во внешнюю среду. Отводящие насосы способны распознавать разнообразный набор опасных соединений,

включая моющие средства, жирные кислоты, тяжелые металлы, соли желчных кислот, красители и антибактериальные препараты. Таким образом, эффлюксные насосы являются важной системой, вносящей вклад в фенотипы внутренней резистентности. [5]. Устойчивость к карбапенемам за счет дефектов пориновых каналов вносит свой вклад в механизмы устойчивости бактерий, однако нестабильна и не передается горизонтально. Кроме того, эти дефектные штаммы обычно имеют меньшую способность к выживанию и размножению, что говорит о важности дальнейшего изучения механизмов резистентности и разработки новых стратегий лечения. Штаммы, устойчивые к карбапенемам за счет дефектов пориновых каналов, обычно остаются чувствительными к антибактериальным препаратам других классов. Это позволяет подобрать новый курс терапии при лечении инфекций, вызванных подобными штаммами [1].

Кроме того, мутации генов могут изменить специфичность субстрата эффлюксного насоса, что, несомненно, приведет к приобретенной лекарственной устойчивости. Анализ генотипов выделяет более 70 различных генов, связанных с устойчивостью и широко распространенных среди внутрибольничных и экологических штампов *Serratia* [14].

У штаммов *S. marcescens*, имеющих клиническое значение, все механизмы, определяющие резистентность к β -лактамным антибактериальным препаратам, могут существовать одновременно или в различных комбинациях. Устойчивость либо передается генетически дочерним клеткам, либо приобретается путем переноса плазмид от других бактерий. Как и другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, производство фермента β -лактамаз инактивирующих β -лактамы антибактериальные препараты, являются наиболее распространенным механизмом устойчивости у *S. marcescens*. Эти β -лактамазы включают: β -лактамазы расширенного спектра (ESBL), цефалоспоринолазу молекулярного класса C (AmpC-типа) и карбапенемазы [20].

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность возможных стратегий по снижению вспышек инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях интенсивной терапии. В этом отношении особенно эффективными оказались такие меры, как ограничение антибиотикотерапии, сокращение использования инвазивных процедур и разработка рекомендаций по гигиене, которые должны реализовываться в рамках обучающих программ. В тех случаях, когда введение стандартных мер гигиены оказывалось недостаточным для купирования вспышки, больницы прибегали к закрытию соответствующих отделений [11].

Несмотря на то, что нерациональное применение антибактериальных препаратов является основной причиной развития резистентности, некоторые виды, включая представителей рода *Serratia*, развили устойчивость в результате длительной эволюции в присутствии природных антибактериальных соединений. Это подчеркивает сложность выявления различий нозокомиальных штаммов *S. marcescens* от штаммов, находящихся в окружающей среде, и их потенциал как естественного резервуара элементов, устойчивых к противомикробным препаратам [9].

Кроме того, человеческая деятельность, такая как загрязнение окружающей среды и изменение климата, являются косвенными факторами и факторами стресса, которые могут способствовать появлению устойчивых фенотипов. Получение генетической информации о родственных таксономических единицах условно-патогенных микроорганизмов и модуляции их геномов во время естественных взаимодействий или после изменений ниш может помочь разработать планы смягчения последствий для предотвращения будущих вспышек патогенов [16].

Все это подчеркивает необходимость контролируемого использования антибактериальных препаратов при лечении инфекций, вызванных *S. marcescens*. Внедрение в систему здравоохранения антимикробного и инфекционного контроля поможет ограничить дальнейшее распространение антибиотикорезистентности среди бактерий. Это важный шаг на пути к снижению уровня нозокомиальных инфекций и улучшению общего состояния здоровья населения [1].

В клинической практике выведение инфекций, вызванных *S. marcescens*, является сложной задачей, главным образом из-за иммунологических особенностей наиболее распространенных организмов-хозяев (новорожденных и лиц с ослабленным иммунитетом), а также из-за широкого набора детерминант внутренней устойчивости к антибактериальным препаратам, демонстрируемой штаммами *S. marcescens*, которые сужают возможности лекарственной терапии.

Нецелесообразное использование антибактериальных препаратов считается основной причиной бактериальной резистентности, тем не менее, для некоторых повсеместно распространенных видов (например, некоторых представителей рода *Serratia*) их длительная совместная эволюция с природными антибактериальными соединениями привела к определенным закономерностям толерантности/резистентности к лекарствам.

Заключение

Исследование антибиотикорезистентности бактерий рода *Serratia* ставит важную задачу перед научным сообществом и системой здравоохранения в целом из-за ее высокой устойчивости к антибактериальным препаратам и способности вызывать инфекции у пациентов, входящих в группу риска, таких как новорожденные и люди с ослабленным иммунитетом, проходящие курс гемодиализа и другие.

Нерациональное использование антибактериальных препаратов в стационарных условиях считается основной причиной роста антибиотикорезистентности, однако некоторые виды, такие как *Serratia*, развили устойчивость в результате длительной эволюции в присутствии природных антибактериальных соединений. Кроме того, деятельность человека, такая как загрязнение окружающей среды и изменение климата, может способствовать появлению устойчивых фенотипов.

Для эффективной борьбы с инфекциями, вызванными *S. marcescens*, необходим комплексный подход, включающий контролируемое использование антибактериальных препаратов, внедрение антимикробного и инфекционного контроля в системе здравоохранения, а также поиск альтернативных механизмов воздействия у антибактериальных препаратов. Кроме того, важно проводить эпидемиологический мониторинг и своевременно выявлять вспышки инфекций для принятия соответствующих мер контроля.

Эпидемиологический надзор и изучение механизмов резистентности *S. marcescens*, а также разработка новых стратегий лечения инфекций, вызванных данным патогеном, имеют важное значение для снижения уровня нозокомиальных инфекций и улучшения общего состояния здоровья населения.

Литература

1. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология* 2018; 63(5): 22-35, doi: 10.17116/anaesthesiology201805122
2. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Мусаева А.А., Нурмолдин Ш.М., Алибаева Ж.С., Угышова Ш.Е. Антибиотикорезистентность штаммов Enterobacteriaceae, выделенных от пациентов многопрофильных стационаров. *Вестник Казахского Национального медицинского университета* 2016; (4): 50-54.
3. Галиева Г.М., Филимонова М.Н. Новые биохимические свойства эндонуклеазы *Serratia marcescens*. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки* 2011; 153(2): 41-50.
4. Гончаров А.Е., Соломенный А.П., Панин А.Л., Григорьев С.Е., Чепрасов М.Ю., Ахременко Я.А., Краева Л.А. Оценка патогенного потенциала серраций из криогенных местообитаний. *Инфекция и иммунитет* 2021; 11(3): 585-590.
5. Марданова А.М., Богомольная Л.М., Романова Ю.Д., Шарипова М.Р. Эффлюкс системы *Serratia Marcescens*. *Микробиология* 2014; 83(1): 3-3.
6. Егоров А.М., Уляшова М.М., Рубцова М.Ю. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам. *Acta Naturae* 2018; 10(4), 33-48.
7. Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В. *Serratia marcescens*: микробиологическая характеристика, резистентные свойства, вирулентность и клиническая значимость. *Российский педиатрический журнал* 2023; 26(3): 222-226.
8. Aracil-Gisbert S., et al. Long-term dynamics of the «*Serratia marcescens* complex» in the hospital-built environment. *bioRxiv* 2023:2023.10. 15.562376, doi: 10.1101/2023.10.15.562376
9. McEwen S.A., Collignon P.J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 2018; 6(2), doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017
10. Clements T., et al. Biosurfactants produced by *Serratia* species: classification, biosynthesis, production and application. *Applied microbiology and biotechnology* 2019; 103(2): 589-602. doi: 10.1007/s00253-018-9520-5
11. Gastmeier P. *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Frontiers in microbiology* 2014; 5: 81. doi: 10.3389/fmicb.2014.00081
12. Gomes Cochicho J., Silva J.M., Viegas M. Infection of Multiple Tunneled Dialysis Catheters Resulting from the Contamination of the Chlorhexidine Solution by *Serratia marcescens*. *Cureus* 2023; 15(9): e45693, doi: 10.7759/cureus.45693

13. Bayramoglu G., Buruk K., Dinc U., Mutlu M., Yilmaz G., Aslan Y. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011; 44(2): 111-115. doi: 10.1016/j.jmii.2010.02.002
14. Li Z. et al. RNA-seq analyses of antibiotic resistance mechanisms in *Serratia marcescens*. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20(1): 745-754, doi: 10.3892/mmr.2019.10281
15. Balasubramanian D., Schneper L., Merighi M., et al. The regulatory repertoire of *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamase regulator AmpR includes virulence genes. *PLoS One* 2012; 7(3): e34067, doi: 10.1371/journal.pone.0034067
16. Moradigaravand D., et al. Recent independent emergence of multiple multidrug-resistant *Serratia marcescens* clones within the United Kingdom and Ireland. *Genome research* 2016; 26(8): 1101-1109. doi: 10.1101/gr.205245.116
17. Shrivastava S.R.B.L., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society* 2018; 32(1), 76-77. doi: 10.4103/jms.jms_25_17
18. Dessì A., Puddu M., Testa M., Marcialis M.A., Pintus M.C., Fanos V. *Serratia marcescens* infections and outbreaks in neonatal intensive care units. *J Chemother.* 2009; 21(5): 493-499, doi: 10.1179/joc.2009.21.5.493
19. Tavares-Carreón F., Anda-Mora K., Rojas-Barrera J., Andrade A. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ.* 2023; 5(11): 143-180, doi: 10.7717/peerj.14399
20. Yang H., et al. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens*. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2012; 6(21): 4427-37, doi: 10.5897/AJMR11.1545

Epidemiological Features of Antibiotic Resistance of Clinically Significant Pathogenic Microorganisms on The Example of Bacteria of Genus *Serratia*

Emelyanov V. N.^{1,2}

MD, PhD, Senior Researcher

Zorya Al. I.¹

Operator, Scientific Company

Glushkov A. A.¹

Operator, Scientific Company

1 – S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation.

2 – Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Emelyanov Vadim; **email:** v.emelyanov@list.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction: Bacteria of the genus *Serratia* are an important group of microorganisms that are both of clinical and scientific importance. The study of the morphological and pathogenetic properties, as well as the determination of resistance to antibacterial drugs of these bacteria is important for the development of methods for treating infectious diseases and the use of this knowledge in biotechnological processes. Despite the fact that bacteria of the genus *Serratia* were previously considered to be relatively sensitive to most antibacterial drugs, in recent decades there has been an increase in the resistance of these pathogens, which complicates the course of the diseases they cause. Analysis of scientific data on the issues of antibiotic resistance of the studied bacteria will allow us to obtain reliable information about the mechanisms by which bacteria of the genus *Serratia* acquire resistance to

antibacterial drugs, as well as make a choice regarding the optimal drug for the treatment of infectious diseases. **Purpose of the study:** To study the epidemiological features and resistance mechanisms of bacteria of the genus *Serratia* to antibacterial drugs. **Materials and methods:** A review and analysis of 20 sources was conducted. The search was carried out in electronic databases of scientific articles e-Library, Google scholar, PubMed, Web of Science, CyberLeninka. The materials studying the relationships between the epidemiological characteristics of bacteria of the genus *Serratia* and their mechanisms of resistance to antibacterial drugs were analyzed. **Results:** In this narrative review, in the course of data analysis, it was noted that most *Serratia* isolates remain sensitive to some antibacterial drugs, but strains were also identified that exhibit resistance to various classes of antibacterial drugs, including penicillins, cephalosporins and aminoglycosides. The study of resistance mechanisms has shown that one of the key factors contributing to the resistance of bacteria of the genus *Serratia* is the presence of beta-lactamase enzymes, which destroy beta-lactam antibiotics. Efflux mechanisms have also been identified allowing bacteria to avoid the action of antibacterial drugs. There has been a trend towards increasing levels of antibacterial resistance in *Serratia* over recent years. This indicates the need for constant monitoring and control of the use of antibacterial drugs in hospital settings. **Conclusion:** An epidemiological analysis of the mechanisms of resistance of bacteria of the genus *Serratia* was carried out, and data were obtained confirming the need for in-depth planning before using antibacterial drugs in order to reduce resistance in various strains of bacteria.

Keywords: *Serratia marcescens*, antibacterial drugs, aminoglycosides, antibiotic resistance, infection, microbiology, epidemiology

References

1. Belotserkovsky B.Z., Protsenko D.N., Gelfand E.B. Antibakterialnaya terapiya nosokomialnoi pnevmonii v epokhu rosta resistentnosti k karbapenemam. [Antibacterial therapy of nosocomial pneumonia in the era of growing resistance to carbapenems.] *Anestesiologia i reanimatologia [Anaesthesiology and Resuscitation]* 2018; 63(5): 22-35, doi: 10.17116/anaesthesiology201805122 (In Russ.)
2. Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Musaeva A.A., Nurmoldin Sh.M., Alibaeva Zh.S., Ugyshova Sh.E. Antibiotikoresistentnost shtammov Enterobacteriaceae vydelennykh ot patsientov mnogopofilnukh statsionarov. [Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from patients in multidisciplinary hospitals.] *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh National Medical University]* 2016; (4): 50-54. (In Russ.)
3. Galieva G.M., Filimonova M.N. Novye biokhimicheskiye svoystva endonucleasy *Serratia marcescens*. [New biochemical properties of *Serratia marcescens* endonuclease.] *Ucheniye zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya estestvennye nauki [Scientific Notes of Kazan University. Series Natural Sciences]* 2011; 153(2): 41-50. (In Russ.)
4. Goncharov A.E., Solomenny A.P., Panin A.L., Grigoriev S.E., Cheprasov M.Yu., Akhremenko Ya.A., Kraeva L.A. Ocenka patogenogo potentsiala serracij iz kriogennykh mestoobitanij. [Assessment of the pathogenic potential of serrations from cryogenic habitats.] *Infekciya i immunitet [Infection and Immunity]* 2021; 11(3): 585-590. (In Russ.)
5. Mardanov A.M., Bogomolnaya L.M., Romanova Yu.D., Sharipova M.R. Efflyuks sistemy *Serratia Marcescens*. [Efflux of the *Serratia Marcescens* system.] *Mikrobiologiya [Microbiology]* 2014; 83(1): 3-3. (In Russ.)
6. Egorov A.M., Ulyashova M.M., Rubtsova M.Yu. Baktserialnye fermenty i resistentnost k antibiotikam. [Bacterial enzymes and antibiotic resistance.] *Acta Naturae [Acta Naturae]* 2018; 10(4): 33-48. (In Russ.)
7. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V. *Serratia marcescens*: mikrobiologicheskaya harakteristika, rezistentnye svoystva, virulentnost' i klinicheskaya znachimost. [Serratia marcescens: microbiological characteristics, resistance properties, virulence and clinical significance.] *Rossiyskij pediatricheskij zhurnal [Russian Pediatric Journal]* 2023; 26(3): 222-226. (In Russ.)
8. Aracil-Gisbert S., et al. Long-term dynamics of the «*Serratia marcescens* complex» in the hospital-built environment. *bioRxiv* 2023:2023.10. 15.562376, doi: 10.1101/2023.10.15.562376

9. McEwen S.A., Collignon P.J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 2018; 6(2), doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017
10. Clements T., et al. Biosurfactants produced by *Serratia* species: classification, biosynthesis, production and application. *Applied microbiology and biotechnology* 2019; 103(2): 589-602. doi: 10.1007/s00253-018-9520-5
11. Gastmeier P. *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Frontiers in microbiology* 2014; 5: 81. doi: 10.3389/fmicb.2014.00081
12. Gomes Cochicho J., Silva J.M., Viegas M. Infection of Multiple Tunneled Dialysis Catheters Resulting from the Contamination of the Chlorhexidine Solution by *Serratia marcescens*. *Cureus* 2023; 15(9): e45693, doi: 10.7759/cureus.45693
13. Bayramoglu G., Buruk K., Dinc U., Mutlu M., Yilmaz G., Aslan Y. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011; 44(2): 111-115. doi: 10.1016/j.jmii.2010.02.002
14. Li Z. et al. RNA-seq analyses of antibiotic resistance mechanisms in *Serratia marcescens*. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20(1): 745-754, doi: 10.3892/mmr.2019.10281
15. Balasubramanian D., Schnepfer L., Merighi M., et al. The regulatory repertoire of *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamase regulator AmpR includes virulence genes. *PLoS One* 2012; 7(3): e34067, doi: 10.1371/journal.pone.0034067
16. Moradigaravand D., et al. Recent independent emergence of multiple multidrug-resistant *Serratia marcescens* clones within the United Kingdom and Ireland. *Genome research* 2016; 26(8): 1101-1109. doi: 10.1101/gr.205245.116
17. Shrivastava S.R.B.L., Shrivastava P.S., Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society* 2018; 32(1), 76-77. doi: 10.4103/jms.jms_25_17
18. Dessì A., Puddu M., Testa M., Marcialis M.A., Pintus M.C., Fanos V. *Serratia marcescens* infections and outbreaks in neonatal intensive care units. *J Chemother.* 2009; 21(5): 493-499, doi: 10.1179/joc.2009.21.5.493
19. Tavares-Carreón F., Anda-Mora K., Rojas-Barrera J., Andrade A. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ.* 2023; 5(11): 143-180, doi: 10.7717/peerj.14399
20. Yang H., et al. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens*. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2012; 6(21): 4427-37, doi: 10.5897/AJMR11.1545

Влияние ортокератологических контактных линз на анатомо-функциональное состояние роговицы

Абсатарова Н. А.¹

аспирант

ORCID 0000-0002-3766-7517

Усенко В. А.¹

к.м.н, доцент

ORCID 0000-0001-7533-7773

Юнусов М. А.²

врач-офтальмолог, микрохирург

ORCID 0009-0003-1852-1592

1 – Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова, г. Бишкек, Кыргызская Республика

2 – Медицинский центр «Medcenter KG» г. Бишкек, Кыргызская Республика

Автор для корреспонденции: Абсатарова Нурзида Абдыкайымовна; **e-mail:** nurzid82@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель. Провести анализ потенциального влияния ортокератологических линз при коррекции миопии на анатомо-функциональное состояние роговицы. Обследовано 160 глаз (80 пациентов): с миопией слабой степени – 60 глаз (30 пациентов), средней степени – 100 глаз (50 пациентов), средний возраст $12,0 \pm 0,38$ лет. Контрольная группа – 40 глаз (20 пациентов), с эметропией, средний возраст – $13,0 \pm 0,45$ лет. Всем больным применялись ортокератологические линзы обратной геометрии «Moonlens» фирмы «Sky Optix» в ночном режиме. **Методы исследования.** Проведены специальные методы исследования: кератотопография, ОКТ переднего сегмента глаза, авторефрактометрия, офтальмометрия, биометрия, скиаскопия на фоне циклоплегии, УЗИ глаза, биомикроскопия, офтальмоскопия. **Результаты.** Выявлено после применения ортокератологических линз уплощение роговицы от центра к периферии с формированием отрицательного значения индекса асферичности «Q» – равно (-) $0,57 \pm 0,054$ ($p < 0,01$); увеличение преломления в средней и периферической зонах роговицы с повышением индекса асимметричности «I-S» – равно $3,0 \pm 0,12D$ ($p < 0,01$). По меридианам SimK1 и SimK2 выявлена степень ослабления преломления в центре роговицы (-) $2,32 \pm 0,19D$ и степень усиления преломления роговицы в средней и периферической зонах – (+) $61 \pm 0,53D$ и (+) $0,97 \pm 0,11D$. **Заключение.** Таким образом, выявленные изменения анатомофункционального состояния роговицы при лечении миопии ортокератологическими линзами в ночном режиме свидетельствуют о трансформации индуцированного миопического дефокуса.

Ключевые слова: миопия, роговица, радиус кривизны роговицы, преломляющая сила роговицы

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-130-140

Для цитирования: Абсатарова Н. А., Усенко В. А., Юнусов М. А. Влияние ортокератологических контактных линз на анатомо-функциональное состояние роговицы. *Медицина* 2024; 12(3): 130-140

Актуальность

В настоящее время общепризнано, что в основе прогрессирования миопии лежат элементы дефокуса лучей света относительно сетчатки и растяжения ПЗО глаз [1]. В соответствии с этим, в основе профилактики близорукости имеет место два направления – устранение

периферического дефокуса вследствие корригируемых линз и лечебные мероприятия, способствующие укреплению склеры. В последние десятилетия широкое распространение среди контактной коррекции получили ортокератологические линзы в ночном режиме. [1-3].

При применении контактных ортокератологических линз принцип устранения ретинального дефокуса связан с изменением топографии кривизны передней поверхности в центральной зоне роговицы. Степень изменения кривизны роговицы зависит от геометрии задней поверхности линзы. При этом, вследствие изменения топографии передней поверхности роговицы, формируется периферический миопический дефокус [4-7]. В соответствии с этим представляют интерес особенности изменения роговицы после применения ортокератологических линз – ее формы, толщины, преломляющей способности, радиуса кривизны в оптической и периферической зонах.

Многочисленными научными исследованиями выявлено, что торможение прогрессирования близорукости обусловлено индуцированным периферическим миопическим дефокусом, образованным воздействием ортокератологических линз на роговицу в ночном режиме [8,9]. По данным литературы, на фоне применения ортокератологических линз выявлены достоверные изменения топографии и толщины в центральной и среднепериферической зонах роговицы, более выраженные по сравнению с коррекцией жесткими контактными линзами (ЖКЛ) [10].

Поверхность роговицы является одной из основных преломляющих структур оптической системы глаза. Незначительное изменение ее кривизны становится причиной понижения остроты зрения. В соответствии с этим, одним из необходимых методов исследования является кератотопография, которая отражает состояние передней поверхности роговицы и играет важную роль в диагностике неправильного роговичного астигматизма. Кератотопография дает количественную характеристику неправильного астигматизма. Изменчивость показателей кератотопографии передней поверхности роговицы приводит к расстройству преломления лучей, ухудшению коррекции аномалии рефракции и понижению остроты зрения [11-13]. Наряду с этим, в оценке состояния роговицы имеют большое значение такие современные методы исследования, как оптическая когерентная томограмма переднего сегмента глаза, проведение офтальморейфрактометрии, пахиметрии [14-17]. В соответствии этим поставлена цель исследования: провести анализ потенциального влияния ортокератологических линз при коррекции миопии на анатомофункциональное состояние роговицы.

Материал и методы исследования

Обследованию подлежало 160 глаз (80 пациентов) – с миопией слабой степени – 60 глаз (30 пациентов), средней степени – 100 глаз (50 пациентов). Средний возраст $12,0 \pm 0,38$ лет. Контрольная группа – 40 глаз (20 пациентов) с эметропией, средний возраст $13,0 \pm 0,45$ лет. Сферический эквивалент рефракции при миопии слабой степени (-) $1,5 \pm 0,25D$, средней

степени (-) $4,7 \pm 0,22D$. Передне-задняя ось глаза в среднем при близорукости слабой степени $-24,42 \pm 0,28$ мм, при средней степени $-25,65 \pm 0,27$ мм; с наличием роговичного астигматизма при близорукости слабой степени $-0,75 \pm 0,22$; при средней степени $-0,92 \pm 0,54$.

Толщина роговицы в центральной зоне у пациентов слабой степени миопии до лечения составляла $522,6 \pm 0,9$ мкм, средней степени $523 \pm 0,9$ мкм, после лечения соответственно - $510 \pm 0,83$ мкм и $505 \pm 0,82$ мкм ($p < 0,05$). Толщина эпителия роговицы в центральной зоне при миопии слабой степени до лечения составляла $-44,6 \pm 0,6$ мкм, средней степени $-47,0 \pm 0,63$ мкм, против $-39,3 \pm 0,55$ мкм и $33,5 \pm 0,54$ мкм после лечения ($p < 0,05$; $p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1. Анатомо-структурные показатели роговицы до и после лечения миопии ортокератологическими линзами.

Анатомо-структурные показатели роговицы в мкм	Миопия слабой степени (60 глаз)		Миопия средней степени (100 глаз)		КГ (40 глаз)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Толщина роговицы в центральной зоне в мкм	$522,6 \pm 0,9$	$510 \pm 0,83$ Δ	$523 \pm 0,9$	$505 \pm 0,82$ Δ	$520 \text{ мкм} \pm 0,8 \text{ мкм}$
Толщина роговицы в периферической зоне в мкм	$636 \pm 0,63$	$646 \pm 0,65$ Δ	$599 \pm 0,99$	$624 \pm 0,9$ Δ Δ	$660 \pm 0,72 \text{ мкм}$
Толщина эпителия роговицы в центральной зоне в мкм	$44,6 \pm 0,6$	$39,3 \pm 0,55$ Δ	$47 \pm 0,63$	$33,5 \pm 0,54$ Δ Δ	$50,0 \pm 0,65 \text{ мкм}$
Толщина эпителия роговицы в периферической зоне в мкм	$50,1 \pm 0,65$	$63,8 \pm 0,61$ Δ	$51,5 \pm 0,64$	$58,0 \pm 0,62$ Δ Δ	

$P < 0,05$ Δ; $P < 0,01$ Δ Δ

По распределению флюоресцеина в подлинзовом пространстве: при миопии слабой степени – плоская посадка – 25 глаз (12 пациентов), нормальная посадка – 35 глаз (18 пациентов). При миопии средней степени – крутая посадка – 34 глаз (17 пациентов), 66 глаз (33 пациента) с нормальной посадкой. Определялась сила преломления в двух меридианах SimK1 в вертикальном меридиане, SimK2 в горизонтальном меридиане, в трех зонах: центральной – 1-3 мм, среднепериферической – 3-5 мм, периферической – 5-7 мм.

Всем больным применялись ортокератологические линзы обратной геометрии «Moonlens» фирмы «Sky Optix» в течении всего периода в ночном режиме.

Оценка состояния роговицы на фоне применения ортокератологических линз проводилась на основе специальных методов исследования: кератотопографии (Корнеотопографическая система SW-600), оптической когерентной топографии переднего сегмента глаза (Carl Zeiss Cirrus HD OCT Model 4000|5000, Germany), авторефрактометрии (Grand Seiko YR-210 O), офтальмометрии (Topcon KR-7309), биометрии (Zeiss IOLMaster 500), скиаскопии на фоне циклоплегии, биомикроскопии (щелевая лампа L-0 240). Наряду с этим проводились офтальмоскопия (бинокулярная Scherens, линза VOLK-90Д). Исследования проводились до и после применения ортокератологических линз через 1-3-6-12-24 месяцев. Статистический анализ результатов исследования проводился согласно общепринятым методикам с помощью программных средств Microsoft Office 2010 для операционных систем Windows XR и программы Statistica. Данные представлены средней арифметической и ее стандартным отклонением ($M \pm m$). За достоверный показатель принималась разница величин $P < 0,05$.

Обсуждение результатов исследования

Изменения толщины роговицы у пациентов с близорукостью слабой и средней степени при применении ортокератологических линз в ночном режиме сопровождались увеличением радиуса кривизны роговицы в центральной оптической зоне с уменьшением его в среднепериферической с соответствующими изменениями преломляющей силы.

Таблица 2. Параметры оптических показателей роговицы до и после лечения миопии ортокератологическими линзами.

Оптические показатели роговицы	Миопия слабой степени (60 глаз)		Миопия средней степени (100 глаз)		КГ (40 глаз)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Сферический эквивалент рефракции в D	- 1,5 ± 0,25	- 0,46 ± 0,15 Δ	- 4,7 ± 0,22	- 1,0 ± 0,12 Δ Δ	
Радиус кривизны роговицы при взгляде прямо в мм	8,14±0,52	8,45±0,49	7,97±0,51	8,71±0,47	7,6±0,54
T	7,92±0,42	8,02±0,52	8,38±0,49	8,13±0,52	
N	7,93±0,42	7,76±0,54	8,34±0,49	8,16±0,52	
Индекс асферичности коэффициента "Q"	- 0,21 ± 0,03	- 0,56 ± 0,055 Δ Δ	+0,39 ± 0,053	- 0,57 ± 0,054 Δ Δ	- 0,26 ± 0,03
Оптическая сила в центральной зоне роговицы в D	41,70±0,58	39,68±0,62 Δ	41,90±0,58	38,74±0,60 Δ	43,0±0,52
Среднепериферическая зона T	40,70±0,58	42,15±0,58 Δ	40,35±0,55	41,96±0,58 Δ	39,0±0,60
Среднепериферическая зона N	40,47±0,61	42,46±0,54 Δ	40,48±0,62	42,47±0,58 Δ	
Индекс асимметричности коэффициента "I - S"	0,23 ± 0,03	2,78 ± 0,18 Δ Δ Δ	1,55 ± 0,19	3,22 ± 0,12 Δ Δ	> 1,2D ± 0,18

$P < 0,05 \Delta$; $P < 0,01 \Delta \Delta$; $P < 0,001 \Delta \Delta \Delta$

Как видно из табл. 2 радиус кривизны роговицы при миопии слабой и средней степени до лечения в центральной зоне составлял соответственно – 8,14±0,52 мм и 7,97±0,51 мм, после лечения – 8,45±0,49 мм, и 8,71±0,47 мм, с обратной тенденцией в среднепериферической зоне – до лечения 7,92±0,42мм и 8,38±0,49 мм, после лечения 8,02±0,52мм и 8,13±0,52мм.

Рис. 1. Показатель кератотопографии роговицы коэффициента «Q» до и после лечения миопии ортокератологическими линзами.

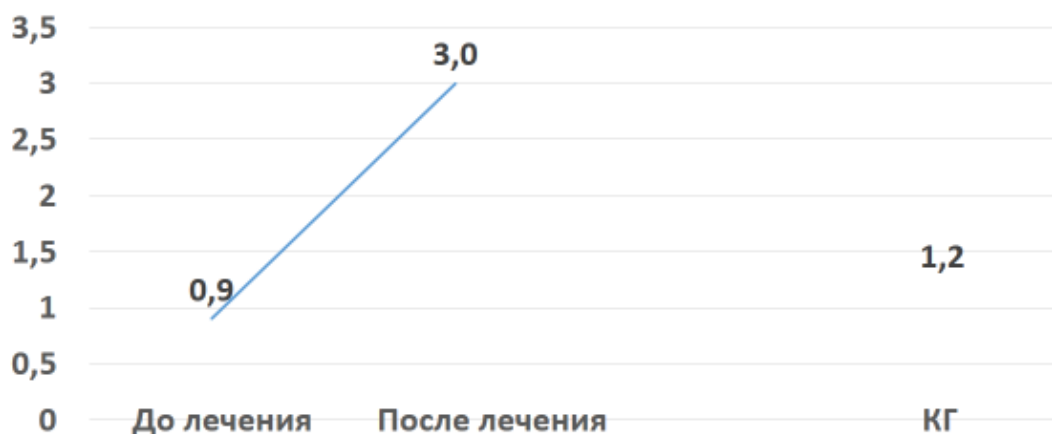


На степень изменения кривизны роговицы указывает индекс асферичности «Q». Как видно из табл. 2 и рис. 1, коэффициент Q имеет отрицательное значение, что характеризует вытянутую, плоскую поверхность роговицы от центра к среднепериферической зоне после применения ортокератологических линз при миопии. Так, если до лечения разность кривизны роговицы между центральной и среднепериферической зоной при миопии слабой и средней степени составляла (-) $0,21 \pm 0,03$ мм и (+) $0,39 \pm 0,053$ мм, то после лечения – $0,56 \pm 0,055$ мм и (-) $0,57 \pm 0,054$ мм, в КГ – (-) $0,26 \pm 0,03$ мм $p < 0,001$, $p < 0,01$). В норме роговица должна быть более плоской к периферии.

В соответствии с изменением радиуса кривизны роговицы имеет место уменьшение силы преломления в центральной зоне и усиление в среднепериферической. Как видно из табл. 2 при близорукости слабой и средней степени сила преломления роговицы до лечения в центральной зоне составляла соответственно $41,70 \pm 0,58D$, и $41,90 \pm 0,58D$, против $39,68 \pm 0,62D$, и $38,74 \pm 0,60D$ после лечения и в КГ – $43,0 \pm 0,52D$ ($P < 0,05$).

В среднепериферической зоне имеет место обратная тенденция: до лечения в обеих группах – $40,70 \pm 0,58D$, и $40,35 \pm 0,55D$, против $42,15 \pm 0,58D$, и $41,96 \pm 0,57D$, и КГ – $39,0 \pm 0,60D$ ($P < 0,05$).

Рис. 2. Показатель кератотопографии роговицы коэффициента «I-S» до и после лечения миопии ортокератологическими линзами.



Перераспределение силы преломления роговицы от центра к среднепериферической зоне на фоне применения ортокератологических линз при миопии слабой и средней степени отражает индекс асимметричности – «I-S», Как видно из табл. 2 и рис. 2, если до лечения он составляет $0,23 \pm 0,03D$ и $1,55 \pm 0,19D$, то после лечения – $2,78 \pm 0,18D$ и $3,22 \pm 0,12D$, в КГ – $>1,2 \pm 0,18D$ ($P < 0,001$, $P < 0,01$).

Таким образом, трансформация роговицы ортокератологической линзой, применяемой в ночном режиме, уменьшает преломляющую силу роговицы в центральной зоне при миопии слабой и средней степени с формированием миопического дефокуса в среднепериферической зоне, способствуя этим повышению некорригированной остроты зрения и уменьшению степени близорукости.

Наибольшей остроты зрения можно добиться только при равномерной гладкой передней поверхности роговицы. Большое значение в оценке передней поверхности роговицы имеют показатели коэффициентов кератотопографии. Основную кривизну в центральной зоне роговицы обуславливают при кератотопографии два параметра: это самый «крутой» меридиан (Sim K1) с наибольшей силой преломления и самый «плоский» (Sim K2), перпендикулярный крутому.

В основе оценки преломляющей способности по данным меридианам при лечении миопии ортокератологическими линзами в центральной зоне роговицы имеет место степень ослабления преломляющей силы, а в среднепериферической и периферической зоне – степень усиления, то есть переход гиперметропического дефокуса в миопический. Представляет интерес выявление частоты и характера изменений преломления в роговице после применения ортокератологических линз в зонах 1-3мм, 3-5мм, и 5-7мм.

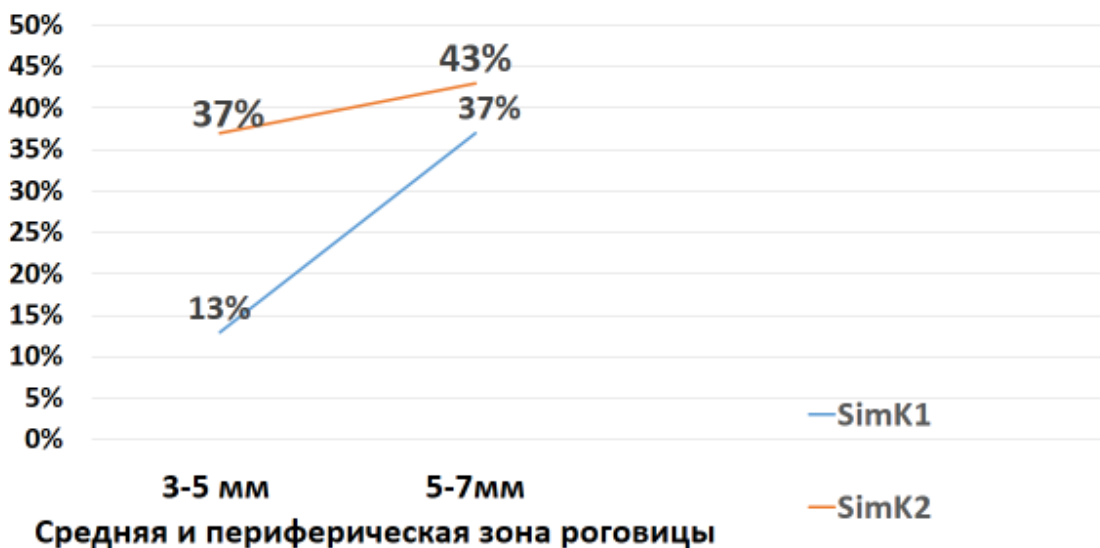
Таблица 3. Характер изменения преломляющей силы роговицы по данным кератотопографии после лечения миопии ортокератологическими линзами.

Показатели кератотопографии	Миопия слабой степени (60 глаз)			Миопия средней степени (100 глаз)		
	Степень изменения преломления в D	Количество глаз	%	Степень изменения преломления в D	Количество глаз	%
Sim K1 в D						
1-3 мм	$-2,18 \pm 0,18$	30	50,00%	$-3,13 \pm 0,12$	48	48,20%
3-5 мм	$+0,34 \pm 0,05$	10	16,70%	$+0,46 \pm 0,057$	13	13,00%
5-7 мм	$+0,61 \pm 0,054$	23	38,30%	$+0,87 \pm 0,18$	37	37,00%
	$\Delta \Delta$			$\Delta \Delta$		
Sim K2 в D						
1-3 мм	$-2,44 \pm 0,19$	29	48,30%	$-2,91 \pm 0,13$	48	48,00%
3-5 мм	$+0,52 \pm 0,053$	16	26,20%	$+1,05 \pm 0,17$	22	22,00%
5-7 мм	$+0,99 \pm 0,12$	26	43,30%	$+1,5 \pm 0,19$	43	43,00%
	Δ			Δ		

$P < 0,05 \Delta$; $P < 0,01 \Delta \Delta$

Как видно из табл. 3 и рис. 3 у пациентов с близорукостью слабой и средней степени в центральной зоне после лечения выявлено ослабление преломляющей способности роговицы на $(-)\ 2,18 \pm 0,18D$ на 30 глазах в 50% и на $(-)\ 3,13 \pm 0,12D$ на 48 глазах в 48,2% по вертикальному меридиану «SimK1».

Рис. 3. Частота усиления преломления периферии роговицы после лечения миопии ортокератологическими линзами.



По горизонтальному меридиану «Sim K2» в центре роговицы при слабой и средней степени миопии после лечения ортокератологическими линзами степень ослабления преломляющей способности составила соответственно $(-)\ 2,44 \pm 0,19D$ на 29 глазах в 48,3% и $(-)\ 2,91 \pm 0,13D$ на 48 глазах в 48%. В среднепериферической зоне по вертикальному меридиану (SimK1) при близорукости слабой и средней степени после лечения ортокератологическими линзами выявлено увеличение преломления на $(+)\ 0,34 \pm 0,05D$ на 10 глазах в 16,7% и на $(+)\ 0,46 \pm 0,057D$ на 13 глазах в 13%, в то время как в периферической зоне на $(+)\ 0,61 \pm 0,054D$ на 23 глазах в 38,3% и на $(+)\ 0,87 \pm 0,18D$ на 37 глазах в 37% ($P < 0,01$). По горизонтальному меридиану среднепериферической зоны степень усиления преломляющей способности составляла соответственно $(+)\ 0,52 \pm 0,053D$ на 16 глазах в 26,2% и на $(+)\ 1,05 \pm 0,17D$ на 22 глазах в 22%, в то время как в периферической зоне $(+)\ 0,99 \pm 0,12D$ на 26 глазах в 43,3% и $(+)\ 1,5 \pm 0,19D$ на 43 глазах в 43% ($P < 0,05$, $P < 0,05$) (табл. 3, график 3).

Таким образом, у пациентов с близорукостью слабой и средней степени после применения ортокератологических линз в ночном режиме имеет место усиление преломления в средней и периферической зонах с ослаблением в центре роговицы и формированием индуцированного миопического дефокуса.

Заключение

Применение ортокератологических линз при близорукости слабой и средней степени приводит к уплощению роговицы от центра к периферии вследствие увеличения радиуса кривизны с формированием отрицательного значения индекса асферичности «Q»

Увеличение индекса асимметричности «1-S» на фоне лечения миопии ортокератологическими линзами свидетельствует о увеличении силы преломления роговицы от центра к периферии.

Основную кривизну роговицы отражают параметры SimK1 и SimK2 по вертикальному и горизонтальному меридианам, по которым выявляется степень ослабления силы преломления в роговице в центральной зоне и степень усиления в периферической на фоне лечения миопии ортокератологическими линзами.

Авторский вклад

Абсатарова Нурзида Абдыкайымовна: проведение диагностических методов исследования, сбор материалов, проведение статистической обработки полученных результатов, оформление статьи совместно с научным руководителем.

Усенко Валентина Александровна: обоснование актуальности избранной темы, анализ полученных результатов исследования, оформление статьи.

Юнусов Малик Абдыхамидович: определение биометрии глаз в трех проекциях до и после лечения.

Литература

1. Mountford J.A., Ruston D., Dave T., Orthokeratology: Principles and Practice. Edinburgh; New York: Butterworth-Heinemann, 2004.
2. Swarbrick H.A. Orthokeratology (corneal refractive therapy): what is it and how does it work. *Eye Contact Lens* 2004; 30(4) 181-185; discussion 205-206, doi: 10.1097/01.icl.0000140221.41806.6e
3. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю., Вахова Е.С. и др. Ортокератология: Основы подбора ОК-линз и ведения пациентов в специализированных офтальмологических клиниках. Методические пособие. М.: ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца», ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», 2016. 59 с.
4. Lee Y.C., Wang J.H., Chin C.J. Effect of Orthokeratology on Myopia Progression: Twelve-Year Results of a Retrospective Cohort Study. *BMC Ophthalmology* 2017; 17: 243, doi: 10.1186/s12886-017-0639-4
5. Ren Q., Yang B., Liu P. Orthokeratology in adults and factors affecting success: study design and preliminary results. *Contact Lens Anterior Eye* 2020, 43(6): 595-601, doi: 10.1016/j.clae.2020.03.016
6. Swarbrick H., Alharb A., Wan E., Lum E., et al. Myopia Control During Orthokeratology Lens Wear in Children Using a Novel Study Design. *Ophthalmology* 2015, 122(3): 620-630, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.028
7. Аветисов С.Э., Бородин Н.В., Кобзова М.В., Мусаева Г.М. Современные подходы к оценке анатомо-функционального состояния роговицы. *Вестник офтальмологии* 2010; 126(4): 59-63.

8. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии. *Российский офтальмологический журнал* 2008; 1(2): 26-30.
9. Ежова Е.А., Балалин С.В. Анализ морфометрических показателей роговицы у пациентов с миопией при применении ортокератологических линз. *Вестник Тамбовского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки* 2016; 21(4): 1535-1540.
10. Аветисов С.Э., Шкаева Г.М., Бубнова Н.А. Влияние традиционных и ортокератологических жестких контактных линз на анатомо-функциональное состояние роговицы. *Вестник офтальмологии* 2023; 139(1): 7-15, doi: 10.17116/oftalma20231390117
11. Yenziad B., Yigit B., Issever H., Bilgin L. Effect of Contact Lenses on Corneal Thickness and Corneal Curvature During Usage. *Eye Contact Lens* 2003; 29(4): 223-229, doi: 10.1097/01icl0000086494.50288.70
12. Вержанская Т.Ю., Тарутта Е.П., Мамукян И.В., Толорая Р.Р. Влияние ортокератологических контактных линз на структуру переднего отрезка глаза. *Российский офтальмологический журнал* 2009; 2(2): 30-34.
13. Тарутта Е.П., Аляева О.О., Вержанская Т.Ю., Милаш С.В. Результаты оценки общего и роговичного астигматизма разными методами у пациентов с миопией, пользующихся ночными ортокератологическими линзами. *Вестник офтальмологии* 2013; 129(4): 59-65.
14. Smith E., Hung L., Hung J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Research* 2009; 49(19): 2386-2392, doi: 10.1016/j.visres.2009.07.011
15. Аляева О.О. Офтальмоэргонимическая оценка эффективности ортокератологической коррекции миопии. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2014. 25 с.
16. Матросова Ю.В. Клинико-функциональные показатели при ортокератологической коррекции миопии. *Вестник Тамбовского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки* 2016; 21(4): 1613-1617.
17. Atchison D.A. Li S.-M., Li H., et al. Relative Peripheral Hyperopia Does Not Predict Development and Progression of Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(10): 6162-6170, doi: 10.1167/iovs.15-17200

The Influence of Orthokeratological Contact Lenses on the Anatomical and Functional State of the Cornea

Absatarova N. A.¹

Postgraduate Student

ORCID 0000-0002-3766-7517

Usenko V. A.¹

MD, PhD, Assistant Professor

ORCID 0000-0001-7533-7773

Yunusov M. A.²

MD, Ophthalmologist, Microsurgeon

ORCID 0009-0003-1852-1592

1 – Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after. S. B. Daniyarov, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

2 – Medical center “Medcenter KG”, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

Corresponding Author: Absatarova Nurzida Abdykaymovna, **e-mail:** nurzid82@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Aim: To analyze the potential impact of orthokeratological lenses when correcting myopia on the anatomical and functional state of the cornea. 160 eyes (80 patients) were examined - 60 eyes (30 patients) with mild myopia, 100

eyes (50 patients) with moderate myopia, average age 12.0 ± 0.38 years. Control group - 40 eyes (20 patients), with emmetropia, average age - 13.0 ± 0.45 years. All patients used reverse geometry orthokeratological lenses "Moonlens" from "Sky Optix" in night mode. **Research methods.** Special research methods were carried out: keratotopography, OCT of the anterior segment of the eye, autorefractometry, ophthalmometry, biometry, skiascopy against the background of cycloplegia, ultrasound of the eye, biomicroscopy, ophthalmoscopy. **Results.** After the use of orthokeratological lenses, flattening of the cornea from the center to the periphery was revealed with the formation of a negative value of the asphericity index "Q" - exactly (-) 0.57 ± 0.054 ($p < 0.01$); an increase in refraction in the middle and peripheral zones of the cornea with an increase in the asymmetry index "I-S" is $3.0 \pm 0.12D$ ($p < 0.01$). According to the SimK1 and SimK2 meridians, the degree of weakening of refraction in the center of the cornea was revealed (-) $2.32 \pm 0.19D$ and the degree of enhancement of refraction of the cornea in the middle and peripheral zones - (+) $61 \pm 0.53D$ and (+) 0.97 D, 11D. **Conclusion.** Thus, the identified changes in the anatomical and functional state of the cornea during the treatment of myopia with orthokeratological lenses in the night mode indicate a transformation of the induced myopic defocus.

Keywords: myopia, cornea, radius of curvature of the cornea, refractive power of the cornea

References

1. Mountford J.A., Ruston D., Dave T., Orthokeratology: principles and practice, Edinburgh; New York: Butterworth-Heinemann, 2004.
2. Swarbrick H.A. Orthokeratology (corneal refractive therapy): what is it and how does it work. *Eye Contact Lens* 2004;30(4) 181-185; discussion 205-206, doi: 10.1097/01.icl.0000140221.41806.6e
3. Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Y., Vakhova E.S., et al. Ortokeratologiya: Osnovy podbora OK-linz i vedeniya pacientov v specializirovannyh oftal'mologicheskikh klinikah. Metodicheskie posobie. [Orthokeratology: Fundamentals of OC Lens Selection and Patient Management in Specialized Ophthalmological Clinics. Toolkit.] Moscow: Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, Moscow State Medical and Dental University, 2016. (In Russ.)
4. Lee Y.C. Wang J.H. Chin C.J. Effect of Orthokeratology on Myopia Progression: Twelve-Year Results of a Retrospective Cohort Study. *BMC Ophthalmology* 2017; 17: 243, doi: 10.1186/s12886-017-0639-4
5. Ren Q., Yang B., Liu P. Orthokeratology in adults and factors affecting success: study design and preliminary results. *Contact Lens Anterior Eye* 2020, 43(6): 595-601, doi: 10.1016/j.clae.2020.03.016
6. Swarbrick H., Alharb A., Wan E., Lum E., et al. Myopia Control During Orthokeratology Lens Wear in Children Using a Novel Study Design. *Ophthalmology* 2015, 122(3): 620-630, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.028
7. Avetisov S.E., Borodina N.V., Kobzova M.V., Musaeva G.M. Sovremennye podhody k ocnke anatomo-funkcional'nogo sostoyaniya rogovicy. [Modern approaches to the assessment of the anatomical and functional state of the cornea.] *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2010; 126(4): 59-63. (In Russ.)
8. Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Vozmozhnye mekhanizmy tormozyashchego vliyaniya ortokeratologicheskikh linz na progressirovanie miopii. [Possible mechanisms of inhibitory effect of orthokeratological lenses on the progression of myopia.] *Rossiiskij oftal'mologicheskij zhurnal [Russian ophthalmological journal]* 2008; 1(2): 26-30. (In Russ.)
9. Ezhova E.A., Balalin S.V. Analiz morfometricheskikh pokazatelej rogovicy u pacientov s miopiej pri primenenii ortokeratologicheskikh linz. [Analysis of morphometric indicators of the cornea in patients with myopia when using orthokeratological lenses.] *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Bulletin of Tambov State University. Series: Natural and technical sciences]* 2016; 21(4): 1535-1540. (In Russ.)
10. Avetisov S.E., Shkaeva G.M., Bubnova N.A. Influence of traditional and orthokeratological rigid contact lenses on the anatomical and functional state of the cornea. [Vliyanie tradicionnyh i ortokeratologicheskikh zhestkikh

kontaktnyh linz na anatomo-funkcional'noe sostoyanie rogovicy.] *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2023; 139(1): 7-15, doi: 10.17116/oftalma20231390117 (In Russ.)

11. Yeniad B., Yigit B., Issever H., Bilgin L. Effect of Contact Lenses on Corneal Thickness and Corneal Curvature During Usage. *Eye Contact Lens* 2003; 29(4): 223-229, doi: 10.1097/01icl0000086494.50288.70

12. Verzhanskaya T.Y., Tarutta E., Mamukyan I.V., Toloraya R.R. Vliyanie ortokeratologicheskikh kontaktnyh linz na strukturu perednego otrezka glaza. [Effect of orthokeratological contact lenses on the structure of the anterior segment of the eye.] *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2009; 2(2): 30-34. (In Russ.)

13. Tarutta E.P., Alyaeva O.O., Verzhanskaya T.Yu., Milash S.V. Rezul'taty ocenki obshchego i rogovichnogo astigmatizma raznymi metodami u pacientov s miopiej, pol'zuyushchihsya nochnymi ortokeratologicheskimi linzami. [Results of assessment of total and corneal astigmatism by different methods in patients with myopia using night orthokeratology lenses.] *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2013; 129(4):59-65. (In Russ.)

14. Smith E., Hung L., Hung J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Research* 2009; 49(19): 2386-2392, doi: 10.1016/j.visres.2009.07.011

15. Alyayava O.O. Oftal'moergonomicheskaya ocenka effektivnosti ortokeratologicheskoy korrekcii miopii. Avtoref. disc. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Ophthalmoeconomic evaluation of the effectiveness of orthokeratological correction of myopia. Author's abstract, PhD Thesis.] Moscow, 2014. (In Russ.)

16. Matrosova Y.V. Kliniko-funkcional'nye pokazateli pri ortokeratologicheskoy korrekcii miopii. [Clinical and functional indicators in orthokeratological correction of myopia.] *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Bulletin of Tambov State University. Series: Natural and technical sciences]* 2016; 21(4): 1613-1617. (In Russ.)

17. Atchison D.A. Li S.-M., Li H., et al. Relative Peripheral Hyperopia Does Not Predict Development and Progression of Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(10): 6162-6170, doi: 10.1167/iovs.15-17200

Влияние фармакогенетических маркеров на безопасность терапии макролидами у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа

Скрябина А. А.¹

ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Никифоров В. В.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Шахмарданов М. З.¹

д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, лечебный факультет

Леонтьева О. В.²

врач-инфекционист

Кострицкая С. С.²

врач-инфекционист

Щетинина Т. С.²

врач-инфекционист

Сычев Д. А.³

академик 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» ДЗМ, 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.

Макролиды являются классом антибиотиков с широким спектром действия, применяемых для лечения разнообразных инфекционных заболеваний: как локальных, так и системных. Хотя использование макролидов в целом считается безопасным, у некоторых пациентов может возникнуть риск дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что может снижать безопасность лечения для данной категории больных. **Цель исследования.** Изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортёры и ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа. **Материал и методы исследования.** Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 100 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток макролидные антибиотики (азитромицин или эритромицин) в форме таблеток. Генотипирование производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией. **Результаты исследования.** Установлено наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435C>T (rs1045642) гена ABCB1 на частоту развития НЛР у пациентов, получавших макролиды: estimation – 0,751, OR = 2,12 (95% CI: 1,03 – 4,34), p = 0,043. Кроме того, выявлено наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 3,1781, OR = 24,0 (95% CI: 1,2775 – 450,9741), p = 0,0339; а также на частоту развития абдоминальных болей и ощущения

дискомфорта в животе: estimation – 2,0794, OR = 8 (95% CI: 1,0377 – 61,7143), $p = 0,046$. **Обсуждение.** У пациентов, являющихся носителями генотипов *CT* и *TT* по указанному полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1*, отмечалась большая частота возникновения таких НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе и диарея. Кроме того, показано статистически значимое влияние полиморфного маркера C>T *intron 6* (*rs35599367*) гена *CYP3A4* на частоту развития НЛР на фоне применения эритромицина. **Заключение.** Продемонстрировано влияние полиморфизма гена *ABCB1* на показатели безопасности терапии макролидами. Установлено, что носительство полиморфного маркера C>T *intron 6* (*rs35599367*) гена *CYP3A4* может позволять прогнозировать развитие НЛР (и конкретно абдоминальных болей) на фоне применения эритромицина.

Ключевые слова: фармакогенетика, нежелательные реакции, макролиды, биотрансформация, персонализированная медицина

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-141-154

Для цитирования: Скрыбина А. А., Никифоров В. В., Шахмарданов М. З., Леонтьева О. В., Кострицкая С. С., Щетинина Т. С., Сычев Д. А. Влияние фармакогенетических маркеров на безопасность терапии макролидами у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа. *Медицина* 2024; 12(3): 141-154

Введение

Макролиды представляют собой третий крупный класс антибактериальных препаратов, открытый после β -лактамов и аминогликозидов. Вместе с позднее разработанными фторхинолонами, они входят в число наиболее часто используемых в клинической практике антибактериальных средств [1]. Широкое применение макролидов может создать ложное представление о том, что при их назначении нет необходимости в применении персонализированного подхода. Однако, несмотря на высокую частоту назначения данных лекарственных средств в клинической практике, их дозировки зачастую подбираются эмпирически. В то же время, как показывают данные из научных источников, использование макролидов в некоторых случаях может приводить к возникновению нежелательных лекарственных реакций. В 2019 г. в Кокрейновской библиотеке был опубликован обзор, включавший 183 исследования с участием 252886 человек, целью которого была количественная оценка нежелательных эффектов у пациентов, использующих макролиды, независимо от показаний [2]. По результатам обзора установлено, что лица, получавшие лечение макролидами, чаще испытывали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, боль в животе и диарея, чем те, кто получали плацебо. Ранее проведенный ретроспективный анализ медицинской документации пациентов стационара инфекционного профиля на предмет выявления триггеров НЛР показал, что во всех случаях выявления НЛР пациенты получали терапию азитромицином и эритромицином, которые относятся к числу ЛС из группы макролидов, наиболее часто вызывающих нежелательные реакции [3].

Общим для всех макролидов, принимаемых внутрь, является всасывание в желудочно-кишечном тракте и поступление по системе воротной вены в печень с частичным метаболизированием [4]. Имеющиеся данные по фармакокинетике и фармакодинамике макролидов указывают на то, что генетическая изменчивость оказывает влияние как на их транспорт, так и на метаболизм. Различия в структуре макролидов приводят к различной степени воздействия генетических полиморфизмов: например, эритромицин взаимодействует с большим числом белков по сравнению с азитромицином, чья структура определяет особенности его транспорта и метаболизма [5]. Считается, что абсорбции макролидов в кишечнике способствует Р-гликопротеин (ABCB1), который кодируется геном *ABCB1* [6]. Кроме того, считается, что ABCB1 опосредует экскрецию макролидов с желчью [7]. Эритромицин подвергается экстенсивному метаболизму в печени, главным образом при участии изофермента CYP3A4 [8]. При этом в исследованиях показано, что азитромицин является слабым субстратом для CYP3A4, который минимально метаболизируется ферментом и не является ни его индуктором, ни ингибитором [6,9].

Таким образом, на сегодняшний день в опубликованной литературе имеется ограниченное количество данных, касающихся фармакогенетики макролидных антибиотиков. В то же время установлено, что полиморфизм ряда генов-кандидатов может оказывать влияние на показатели фармакокинетики и фармакодинамики макролидов, что может объяснить различия в показателях эффективности и безопасности терапии у разных пациентов [5]. С учетом проблемы неоднородности профиля безопасности макролидов, становится особенно важным выявление предикторов, способных предсказать безопасность их применения.

Цель исследования

Цель исследования – изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортеры и ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа.

Материалы и методы исследования

Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 100 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток макролидные антибиотики (азитромицин или эритромицин) в форме таблеток. Применение макролидов осуществлялось внутрь два раза в сутки через равные интервалы времени в фиксированной дозе. Исследуемая популяция из 100 пациентов, включенных в

исследование, включала 60 участников, получавших терапию азитромицином, и 40 человек, получавших эритромицин.

Критериями включения в исследование являлись: 1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; 2. Установленный в соответствии с критериями Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) и лабораторно подтверждённый диагноз гриппа (J10.0-J10.1), осложненного бактериальной инфекцией со стороны нижних отделов респираторного тракта; 3. Возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность макролидов; 4. Отсутствие противопоказаний для приема антибиотиков из группы макролидов (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

Критериями невключения в исследование были: 1. Наличие сопутствующих острых или декомпенсированных хронических соматических и неврологических заболеваний, кроме хронического бронхита; 2. Проведение экстренных хирургических вмешательств в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование; 3. Клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); 4. Масса тела менее 60 кг или более 100 кг; 5. Возраст 75 лет и более; 6. Наличие в рационе пациентов продуктов, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 (грейпфрутовый сок и др.).

После включения пациентов в исследование в первый день стационарного лечения и до начала терапии макролидами осуществлялся сбор данных анамнеза и основных социально-демографических показателей, оценивалось общее состояние пациентов. Всем участникам проводились рутинные лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, сифилис и вирусные гепатиты, а также иммунохроматографические тесты и молекулярно-генетические исследования для этиологической верификации диагноза) и инструментальные исследования (электрокардиография (ЭКГ) и рентгенография органов грудной клетки).

Материал для проведения молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза гриппа (соскоб со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки) собирали в течение первых суток госпитализации. Соскоб со слизистой оболочки носоглотки выполнялся после туалета носовой полости посредством сухих стерильных зондов с ватным тампоном и/или щеточкой на конце, которые затем помещались в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков.

Для экспресс-диагностики гриппа с определением антигенов вируса применялись иммунохроматографические тест-системы «SD BIOLINE Influenza Ag» (Standard Diagnostics, Республика Корея). Для выявления РНК вирусов гриппа А и В и типирования (идентификации) их подтипа применялись тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A H5N1-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-H5, H7, H9-

FL» и «АмплиСенс® Influenza virus В-тип-FL»; для выявления РНК респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1-4 типов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1, риновирусов, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса – «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL».

С целью терапии бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних дыхательных путей пациентам назначались антибиотики из группы макролидов (азитромицин или эритромицин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, в форме таблеток на протяжении пяти суток. Оценка состояния участников для выявления НЛР на фоне проводимой терапии макролидами осуществлялась ежедневно.

На шестой день исследования осуществлялся забор образцов венозной крови для определения генотипов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*. Полученные образцы биологических жидкостей замораживались при температуре -70°C и в дальнейшем транспортировались в лаборатории в переносном холодильнике для проведения исследований.

Возникавшие у пациентов НЛР на фоне применения макролидов выявлялись в ходе опроса пациентов на всем протяжении исследования. Вопросы о переносимости терапии макролидами с целью адресного выявления НЛР задавались участникам ежедневно с момента их включения в исследование на протяжении всего периода госпитализации. Пациентам задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических НЛР по всем органам и системам.

Для достоверного установления наличия причинно-следственной связи между применением ЛС и возникновением НЛР применялся алгоритм Наранжо [10], с помощью которого оценивалась достоверность причинно-следственной связи между применением макролидного антибиотика и возникновением НЛР. Степень достоверности взаимосвязи «ЛС-НЛР» по алгоритму Наранжо оценивается как определённая при сумме баллов 9 и более; вероятная – при сумме 5-8 баллов; возможная – 1-4 балла и сомнительная – при сумме 0 баллов и менее. После определения степени достоверности причинно-следственной связи дальнейшему анализу подвергались только случаи с высокой степенью достоверности (определённая, вероятная и возможная).

Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 6 сутки после начала применения диазепама в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Определение полиморфных вариантов генов *ABCB1**6 (3435C>T, rs1045642), *CYP3A4**22 (C>T intron 6, rs35599367) и *CYP3A5**3 (6986A>G, rs776746) осуществлялось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на детектирующих амплификаторах «DTlite» производства компании «ДНК-Технология» и CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System с ПО CFX Manager от компании «Bio-Rad» (США) с применением коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» (производитель: ООО «Синтол»). Каждый из наборов реактивов «SNP-Скрин» включал два аллель-

специфичных зонда, что позволяло отдельно детектировать одновременно по два аллеля изучаемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

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 нормальность распределения выборок оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий — с помощью Т-теста Фишера (при сравнении двух выборок). 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). Сравнение качественных признаков производилось с использованием критерия хи-квадрат Фишера (Fisher’s Chi-square test). Влияние одной переменной на другую оценивалось по результатам регрессионного анализа.

Результаты исследования

На фоне применения макролидов у пациентов наиболее часто выявлялись следующие НЛР: крапивница, возникновение макуло-папулезных экзантем, кожный зуд, абдоминальные боли различного характера (ноющие, распирающие и тянущие) и ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, головная боль, головокружение. Структура и выраженность НЛР приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Структура и выраженность НЛР, выявленных на фоне применения макролидов.

НЛР	Азитромицин (n = 60)	Эритромицин (n = 40)
	n (%)	n (%)
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	4 (6,67)	7 (17,5)
Диарея	3 (5)	4 (10)
Тошнота	4 (6,67)	5 (12,5)
Рвота	1 (1,67)	2 (5)
Нарушение вкуса	2 (3,33)	3 (7,5)
Крапивница	3 (5)	1 (2,5)
Возникновение макуло-папулезных экзантем	1 (1,67)	0 (0)
Кожный зуд	1 (1,67)	1 (2,5)
Итого	19 (31,67)	23 (57,5)

Как видно из представленных в таблице данных, более чем у половины пациентов, принимавших эритромицин, отмечалось развитие НЛР. Наиболее характерными для эритромицина оказались такие НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе (наблюдались у 17,5% пациентов), тошнота (12,5% человек) и диарея (10% пациентов). Для азитромицина чаще других выявлялись такие НЛР как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе (наблюдались у 6,67% пациентов), тошнота (6,67% участников), диарея и крапивница (по 5% пациентов).

Все из указанных НЛР приведены в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств «Азитромицин» и «Эритромицин» в качестве возможных нежелательных реакций. Анализ по шкале Наланжо показал наличие высокой степени достоверности причинно-следственной связи между применением макролидов и зафиксированными НЛР.

Изучение влияния генов, кодирующих белки-транспортеры макролидных антибиотиков, на безопасность терапии. В рамках данной части исследования изучалось влияние полиморфизма *ABCB1*6* (3435C>T, rs1045642) на безопасность терапии азитромицином и эритромицином у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта.

По результатам генотипирования *ABCB1* по полиморфному маркеру 3435C>T (rs1045642) у 100 испытуемых, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями «дикого» генотипа *CC*, составило 19 (19%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *CT*, составило 57 (57%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *TT*, составило 24 (24%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 2,04$, $p = 0,153$).

Между носителями разных генотипов не было выявлено значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T (rs1045642) гена *ABCB1* представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами.

НЛР	СС, n = 19	СТ + ТТ, n = 81	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	3 (15,79%)	8 (9,88%)	>0,05
Диарея	2 (10,53%)	5 (6,18%)	>0,05
Тошнота	3 (15,79%)	6 (7,41%)	>0,05
Рвота	1 (5,27%)	2 (2,47%)	>0,05
Нарушение вкуса	2 (10,53%)	3 (3,71%)	>0,05
Крапивница	1 (5,27%)	3 (3,71%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	0 (0%)	1 (1,24%)	>0,05
Кожный зуд	1 (5,27%)	1 (1,24%)	>0,05
Всего возникших НЛР	13 (%)	29 (%)	<0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Анализ частоты возникновения НЛР продемонстрировал значимые различия между пациентами-носителями генотипов СС и носителями генотипов СТ и ТТ по полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1*: проявления токсического действия макролидов чаще встречались у носителей генотипов СТ и ТТ ($p < 0,05$).

Результат построения биномиальной регрессии показал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1* на частоту развития НЛР у пациентов, получавших макролиды: estimation – 0,751, OR = 2,12 (95% CI: 1,03 – 4,34), $p = 0,043$.

Проведенный анализ частоты встречаемости отдельных НЛР также позволил выявить статистически значимые закономерности. Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1* на частоту развития абдоминальных болей и ощущения дискомфорта в животе: estimation –1,309, OR = 3,71 (95% CI: 1,12 – 12,21), $p = 0,031$, и на частоту развития диареи: estimation – 1,589, OR = 4,88 (95% CI: 1,12 – 21,46), $p = 0,034$.

Анализ частоты возникновения таких НЛР, как тошнота, рвота, нарушение вкуса, крапивница, возникновение макуло-папулезных экзантем и кожный зуд не выявил статистически значимых различий у пациентов-носителей разных генотипов по полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1*.

Изучение влияния генов, кодирующих ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии. В рамках данной части исследования нами было оценено влияние полиморфизмов *CYP3A4**22 (C>T intron 6, *rs35599367*) и *CYP3A5**3 (6986A>G, *rs776746*) на безопасность терапии эритромицином у пациентов с

бактериальными осложнениями гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта.

В данную часть исследования были включены 40 пациентов из общего числа участников в возрасте от 26 до 57 лет, средний возраст составил $42,3 \pm 9,4$ лет.

По результатам генотипирования *CYP3A4* по полиморфному маркеру *C>T intron 6* (*rs35599367*) у 40 участников исследования, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа *CC*, составило 35 (87,5%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипов *CT* или *TT*, составило 5 (12,5%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 3,12$, $p = 0,077$).

Между носителями разных генотипов не было выявлено значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *C>T intron 6* (*rs35599367*) гена *CYP3A4* представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами.

НЛР	<i>CC</i> , n = 35	<i>CT + TT</i> , n = 5	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	4 (11,43%)	2 (40%)	>0,05
Диарея	1 (2,86%)	1 (12,5%)	>0,05
Тошнота	5 (8,57%)	1 (12,5%)	>0,05
Рвота	1 (2,86%)	0 (0%)	>0,05
Нарушение вкуса	2 (5,71%)	0 (0%)	>0,05
Крапивница	1 (2,86%)	1 (12,5%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	1 (2,86%)	0 (0%)	-
Кожный зуд	3 (8,58%)	0 (0%)	>0,05
Всего возникших НЛР	18 (51,43%)	5 (100%)	>0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Анализ частоты возникновения НЛР показал, что проявления токсического действия эритромицина встречались у 100% носителей генотипов *CT* и *TT*.

Результат построения биномиальной регрессии показал статистически значимое влияние полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 3,1781, OR = 24,0 (95% CI: 1,2775 – 450,9741), $p = 0,0339$.

Проведенный анализ частоты встречаемости отдельных НЛР показал, что такие НЛР, как рвота, нарушение вкуса, возникновение макуло-папулезных экзантем и кожный зуд у носителей генотипов СТ и ТТ по полиморфному маркеру C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 выявлены не были.

Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфного маркера C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4 на частоту развития абдоминальных болей и ощущения дискомфорта в животе: estimation – 2,0794, OR = 8 (95% CI: 1,0377 – 61,7143), $p = 0,0456$.

По результатам генотипирования CYP3A5 по полиморфному маркеру 6986 A>G (rs776746) у 40 человек, были получены следующие данные:

- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа GG, составило 31 (77,5%);
- Количество пациентов, являющихся носителями генотипа AG, составило 9 (22,5%);
- Пациентов с генотипом AA обнаружено не было.

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 0,64$, $p = 0,42$).

Значимых различий в клинико-демографических характеристиках, данных анамнеза и лабораторных показателях между носителями разных генотипов установлено не было.

Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 представлены в Таблице 4.

Анализ частоты возникновения НЛР не показал статистически значимых различий между пациентами-носителями генотипов GG и AG по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 ($p > 0,05$).

Результат построения биномиальной регрессии не выявил статистически значимого влияния полиморфного маркера 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5 на общую частоту развития НЛР у пациентов, получавших эритромицин: estimation – 0,7885, OR = 2,200 (95% CI: 0,4697 – 10,3037), $p = 0,318$.

Таблица 4. Результаты анализа различий частоты возникновения НЛР у пациентов с разными генотипами

НЛР	GG, n = 31	AG, n =9	p-value*
Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе	5 (16,13%)	2 (22,22%)	>0,05
Диарея	1 (3,23%)	1 (11,1%)	>0,05
Тошнота	5 (16,13%)	1 (11,1%)	>0,05
Рвота	0 (0%)	1 (11,1%)	-
Нарушение вкуса	2 (6,45%)	0 (0%)	>0,05
Крапивница	2 (6,45%)	0 (0%)	>0,05
Возникновение макуло-папулезных экзантем	0 (0%)	0 (0%)	-
Кожный зуд	2 (6,45%)	1 (11,1%)	>0,05
Всего возникших НЛР	17 (54,84%)	6 (66,67%)	>0,05

*p-value по результатам точного теста Фишера

Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимого влияния полиморфного маркера 6986A>G (*rs776746*) гена *CYP3A5* на частоту встречаемости отдельных НЛР у пациентов, получавших эритромицин.

Обсуждение

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности макролидов различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1*.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *СТ* и *ТТ* по указанному полиморфному маркеру, отмечалась большая частота возникновения таких НЛР, как абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе и диарея. Это свидетельствует о том, что у данной когорты пациентов применение макролидов сопряжено с большей частотой развития НЛР, чем у носителей «дикого» генотипа, что может объясняться снижением активности изофермента *ABCB1* у носителей минорного аллеля *T* по полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) гена *ABCB1*. Снижение активности изофермента *ABCB1* приводит к замедлению биотрансформации макролидов, вследствие чего ЛС в большем количестве доходит до рецепторов-мишеней, что приводит к повышению риска развития НЛР.

По результатам исследования влияния генов, кодирующих ферменты биотрансформации макролидных антибиотиков, на безопасность терапии, было установлено, что профиль безопасности эритромицина различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру C>T *intron 6* (*rs35599367*) гена *CYP3A4*.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *СТ* и *ТТ* по полиморфному маркеру C>T *intron 6* (*rs35599367*) гена *CYP3A4*, отмечалась большая частота возникновения НЛР, чем у носителей генотипа *СС*.

Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента CYP3A4 у носителей минорного аллеля *T* по полиморфному маркеру *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4*. Снижение активности изофермента CYP3A4 приводит к замедлению биотрансформации эритромицина, что ведет к нарастанию плазменной концентрации макролида и, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит больше ЛС, повышая риск развития НЛР.

У носителей разных генотипов по полиморфному маркеру *6986A>G (rs776746)* гена *CYP3A5* не были выявлены статистически значимые различия в безопасности терапии эритромицином.

Для улучшения доказательной базы в рамках исследования планируется изучение фармакометаболических биомаркеров с целью оценки активности изоферментов, а также валидация нового биомаркера микро-РНК, который позволит оценить активность изоферментов с большей точностью, а соответственно, осуществлять оптимизацию фармакотерапии.

Заключение

В проведенном исследовании на пациентах с бактериальными осложнениями гриппа было продемонстрировано влияние полиморфизма гена *ABCB1* на показатели безопасности терапии макролидами. Кроме того, установлено, что носительство полиморфного маркера *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4* может позволять прогнозировать развитие НЛР на фоне применения эритромицина.

Это необходимо учитывать при назначении макролидов с целью снижения риска развития нежелательных реакций.

Литература

1. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Бондаренко Д.А., Савинцева Д.Д. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология* 2019; (1): 66-77.
2. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD011825, doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
3. 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. *Медицина* 2023; 11(2): 42-55, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55
4. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Чеботарева Н.В., Щетинин Е.В. Макролиды в лечении урогенитальной инфекции: доказанная эффективность или маркетинговая политика фармацевтических компаний? *Медицина* 2018; 6(1): 25-41, doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41
5. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(4): 164-167, doi: 10.1097/FPC.0000000000000270

6. Скрыбина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Сычев Д.А. Особенности фармакокинетики и фармакогенетики антибиотиков из группы макролидов (обзор литературы). *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2022; (1): 11-16.
7. Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шнайдер Н.А. и др. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019; 25(3): 60-72.
8. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391-396.
9. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30
10. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245, doi: 10.1038/clpt.1981.154

Impact of Pharmacogenetic Markers on the Safety of Macrolide Therapy in Patients with Bacterial Complications of Influenza

Skryabina A. A.¹

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

Nikiforov V. V.¹

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

Shakhmardanov M. Z.¹

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

Leontieva O. V.²

Infectious Disease Doctor

Kostritskaya S. S.²

Infectious Disease Doctor

Schetinina T. S.²

Infectious Disease Doctor

Sychev D. A.³

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology and Therapy

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

2 – Infectious Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia

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

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

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Background. Macrolides are a class of broad-spectrum antibiotics used to treat a variety of infectious diseases, both local and systemic. Although the use of macrolides is generally considered safe, some patients may be at risk of dose-dependent adverse drug reactions (ADRs), which may reduce the safety of treatment for this category of patients. **Purpose of the study.** To investigate the influence of polymorphism of genes encoding transporter proteins and biotransformation enzymes of macrolide antibiotics on the safety of therapy in patients with bacterial complications of influenza. **Material and methods.** An open non-comparative prospective study was conducted in which 100 patients diagnosed with bacterial complications of influenza from the lower respiratory tract (ICD-10 diagnosis codes

J10.0-J10.1), treated in an infectious disease hospital, received macrolide antibiotics (azithromycin or erythromycin) in tablet form for 5 days. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction with allele-specific hybridization. **Results.** The presence of statistically significant influence of the 3435C>T (*rs1045642*) polymorphic marker of the *ABCB1* gene on the frequency of ADRs development in patients treated with macrolides was found: estimation - 0.751, OR = 2.12 (95% CI: 1.03 – 4.34), $p = 0.043$. In addition, the presence of a statistically significant effect of polymorphic marker C>T *intron 6* (*rs35599367*) of the *CYP3A4* gene on the overall incidence of ADRs in patients treated with erythromycin was revealed: estimation - 3.1781, OR = 24.0 (95% CI: 1.2775 – 450.9741), $p = 0.0339$; and on the incidence of abdominal pain and abdominal discomfort: estimation - 2.0794, OR = 8 (95% CI: 1.0377 – 61.7143), $p = 0.046$. **Discussion:** in patients carrying the CT and TT genotypes of the 3435C>T (*rs1045642*) polymorphic marker of the *ABCB1* gene, a higher frequency of such ADRs as abdominal pain and discomfort in the abdomen and diarrhea was observed. Furthermore, the statistically significant influence of the C>T *intron 6* (*rs35599367*) polymorphic marker of the *CYP3A4* gene on the frequency of ADRs development against the background of erythromycin use was shown. **Conclusion:** the influence of *ABCB1* genetic polymorphism on the safety parameters of macrolide therapy was demonstrated. It was found that carriage of the C>T *intron 6* (*rs35599367*) polymorphic marker of the *CYP3A4* gene may allow to predict the development of ADRs (and specifically abdominal pain) against the background of erythromycin use.

Keywords: pharmacogenetics, adverse reactions, macrolides, biotransformation, personalized medicine

References

1. Lazareva N.B., Rebrova E.V., Rjzanova A.Ju., Bondarenko D.A., Savinceva D.D. Makrolidy: sovremennaja pozicija v pul'monologicheskoj praktike. [Macrolides: current position in pulmonologic practice.] *Prakticheskaja pul'monologija* [Practical Pulmonology] 2019; (1): 66-77. (In Russ.)
2. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Jan 18; 1(1): CD011825, doi: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
3. Skrabina A.A., Tereshkin N.A., Nikiforov V.V., Kashirin V.I., Antipjat N.A., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. Primenenie metoda global'nyh triggerov dlja vyjavlenija nezhelatel'nyh lekarstvennyh reakcij u pacientov stacionara infekcionnogo profilja. [Application of the global triggers tool to identify adverse drug reactions in infectious disease inpatients.] *Medicina* [Medicine] 2023; 11(2): 42-55, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55 (In Russ.)
4. Chebotarev V.V., Ashakov M.S., Chebotareva N.V., Shhetinin E.V. Makrolidy v lechenii urogenital'noj infekcii: dokazannaja jeffektivnost' ili marketingovaja politika farmacevтических компаний? [Macrolides in the treatment of urogenital infections: proven efficacy or marketing policy of pharmaceutical companies?] *Medicina* [Medicine] 2018; 6(1): 25-41, doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41 (In Russ.)
5. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(4): 164-167, doi: 10.1097/FPC.0000000000000270
6. Skrabina A.A., Nikiforov V.V., Shahmardanov M.Z., Zastrozhin M.S., Sychev D.A. Osobennosti farmakokinetiki i farmakogenetiki antibiotikov iz grupy makrolidov (obzor literatury). [Peculiarities of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antibiotics from the group of macrolides (literature review).] *Immunopatologija, allergologija, infektologija* [Immunopathology, Allergology, Infectology] 2022; (1): 11-16. (In Russ.)
7. Smirnov A.P., Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Janov Ju.K., Shnajder N.A., et al. Personalizirovannyj podhod k primeneniju makrolidov v lechenii oslozhnennyh form ostrыh bakterial'nyh rinosinitov. [Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis.] *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2019; 25(3): 60-72. (In Russ.)
8. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391-396.
9. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Ju., Kolbasnikov S.V. Mify o lekarstvennyh vzaimodejstvijah Dzhozamicina. [Myths about drug interactions of Josamycin.] *Medicina* [Medicine] 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30 (In Russ.)
10. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug;30(2):239-245, doi: 10.1038/clpt.1981.154

Заносы ветряной оспы в детский многопрофильный стационар

Мухаметзянов А. М.^{1,2}

д.м.н., доцент, заведующий, кафедра эпидемиологии¹; главный врач²
ORCID 0000-0002-0448-1273

Кайданек Т. В.¹

к.м.н., доцент, кафедра эпидемиологии¹
ORCID 0000-0002-7754-3551

Пономарева Д. Н.^{1,3}

клинический ординатор, кафедра эпидемиологии¹
ORCID 0009-0004-8795-7776

Валеева Д. С.³

заместитель главного врача по медицинской части
ORCID 0000-0002-4421-0005

Асылгареева Г. М.¹

доцент, кафедра эпидемиологии
ORCID 0000-0002-9286-6965

Латыпов А. А.¹

клинический ординатор, кафедра эпидемиологии
ORCID 0009-0006-1119-8309

1 – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

2 – ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница», Уфа, Российская Федерация

3 – ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Пономарева Дарья Николаевна; **e-mail:** darponomareva11@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Для современного эпидемического процесса ветряной оспы характерно вовлечение всех возрастных групп и высокий риск формирования эпидемических очагов в организованных коллективах. Заносы ветряной оспы в медицинские организации и их дальнейшее внутрибольничное распространение, особенно в детских стационарах, требует адекватного реагирования и принятия управленческих решений для минимизации риска распространения в условиях госпитальной среды. **Цель исследования:** изучить частоту и факторы риска случаев заносов ветряной оспы в госпитальную среду в крупном детском многопрофильном стационаре для совершенствования эпидемиологического надзора. **Материалы и методы.** Проанализированы данные актов эпидемиологического расследования очагов инфекционных (паразитарных) болезней с установлением причинно-следственной связи за 2021-2023 гг., медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у) и медицинские карты амбулаторных пациентов (форма N 025/у) в медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь. Использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. Определена частота заносов ветряной оспы (ВО) в медицинскую организацию (МО) на 1000 пациентов. Определен показатель очаговости. Для относительных величин рассчитывался доверительный интервал (95%). Расчеты проведены с использованием эпидемиологического калькулятора Confidence Interval Calculator. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (число показателей менее 50). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями при нормальном и отличном от нормального распределении оценивались с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена соответственно. При проведении корреляционного анализа учитывали направление связи (прямая или обратная), тесноту связи по шкале

Чеддока. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. **Результаты.** Установлен наиболее высокий риск заноса ветряной оспы в приемно-диагностическое отделение при оказании экстренной и неотложной медицинской помощи в амбулаторных условиях экстренным не госпитализированным пациентам. Определены значимые ($p < 0,05$) отличия по частоте регистрации заносов ВО в соматические и хирургические отделения. Определен низкий показатель очаговости 1,2 в условиях внедрения алгоритмов действий персонала. **Выводы.** Для снижения риска заноса ветряной оспы в медицинскую организацию в условиях развития цифровых технологий необходима синергия действий специалистов первичного звена здравоохранения в конкретных эпидемических очагах, даже при единичных случаях заболевания. В медицинской организации для снижения риска распространения в условиях заноса ВО важнейшими мероприятиями являются разработка и внедрение алгоритмов действий персонала и повышение уровня профессиональных компетенций медицинских работников.

Ключевые слова: ветряная оспа, заболеваемость, занос, детский многопрофильный стационар, эпидемический процесс

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-155-164

Для цитирования: Мухаметзянов А. М., Кайданек Т. В., Пономарева Д. Н., Валеева Д. С., Асылгареева Г. М., Латыпов А. А. Заносы ветряной оспы в детский многопрофильный стационар. *Медицина* 2024; 12(3): 155-164

Введение

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ветряной оспой (ВО) как в мире, так и в РФ остается крайне нестабильной. Ежегодно в мире регистрируется около 60 млн. случаев заболевания среди детей и взрослых [1]. Высокая интенсивность эпидемического процесса ВО определяет значительные экономические потери: на протяжении более 10 лет это заболевание занимает одно из ведущих мест в рейтинге экономической значимости инфекционных болезней, принося ежегодные потери в размере более 12 млрд руб. [2,3]. Для современного эпидемического процесса характерно вовлечение всех возрастных групп и высокий риск формирования эпидемических очагов в организованных коллективах. Вспышки ВО возникают в медицинских организациях (МО), детских организованных коллективах и воинских частях [4,5].

Заносы ВО в МО и их дальнейшее внутрибольничное распространение, особенно в детских стационарах, требуют адекватного реагирования и принятия управленческих решений для минимизации риска распространения в условиях госпитальной среды.

Цель исследования

Цель исследования: изучить частоту и факторы риска случаев заносов ВО в госпитальную среду в крупном детском многопрофильном стационаре для совершенствования эпидемиологического надзора.

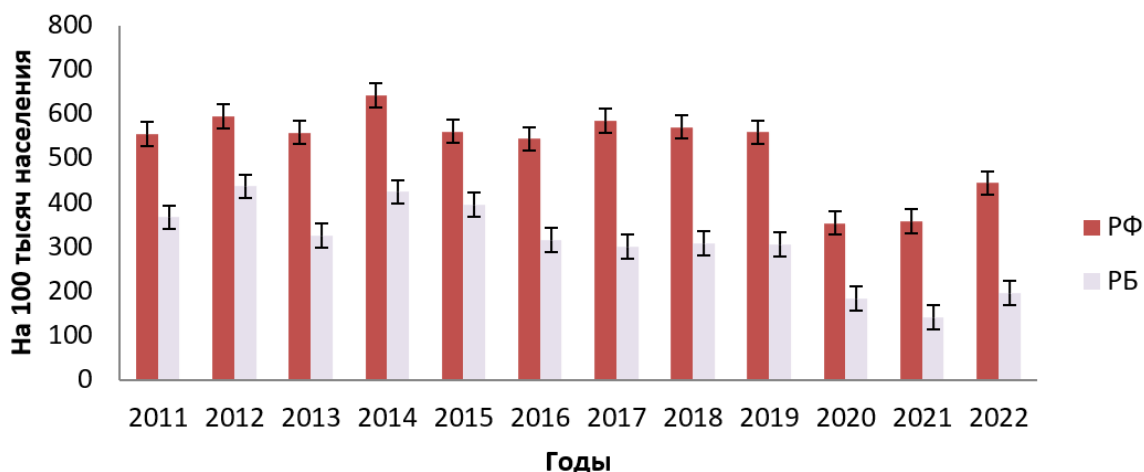
Материалы и методы

Исследование проводилось на базе детской клинической больницы на 618 коек в 2021-2023 гг. Проанализированы данные актов эпидемиологического расследования очагов инфекционных (паразитарных) болезней с установлением причинно-следственной связи за 2021-2023 гг. в МО, медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у) и медицинские карты амбулаторных пациентов (форма N 025/у). Использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. Определена частота заносов ВО в МО на 1000 пациентов. Определен показатель очаговости. Для относительных величин рассчитывался доверительный интервал (95%). Расчеты проведены с использованием эпидемиологического калькулятора Confidence Interval Calculator. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (т.к. число показателей менее 50). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями при нормальном и отличном от нормального распределении оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена соответственно. При проведении корреляционного анализа учитывали направление связи (прямая или обратная), тесноту связи по шкале Чеддока. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты исследования

В динамике заболеваемости ВО в РФ и Республике Башкортостан (РБ) наблюдается тенденция снижения (рис. 1).

Рис. 1. Заболеваемость ВО в РФ и РБ в 2011-2022 гг. на 100 тыс. населения.

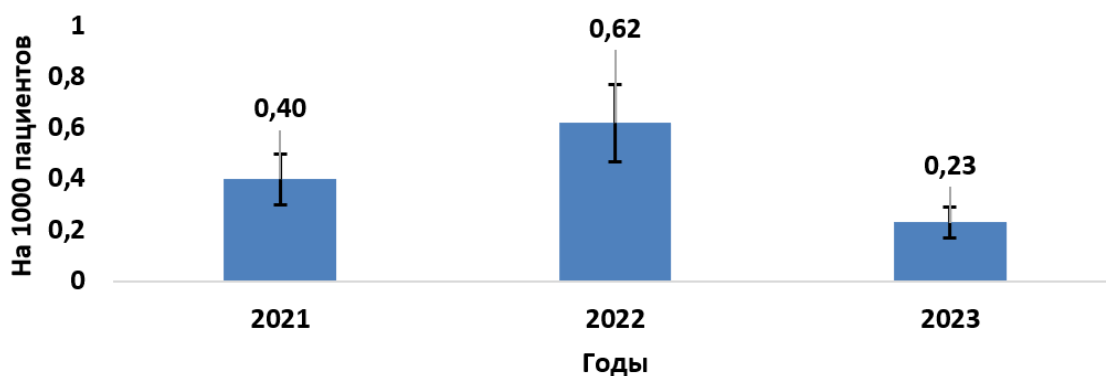


Заболеваемость ВО характеризуется периодическими подъемами каждые 1-3 года с небольшой амплитудой, что согласуется с закономерностями на других территориях [6]. В 2022 г. заболеваемость ВО в РФ значимо ($p < 0,05$) увеличилась по сравнению с 2021 г., что связано с активностью эпидемического процесса в регионах [7]. В период прекращения действия строгих ограничительных мер по новой коронавирусной инфекции COVID-19 и

начала штатного функционирования МО, в том числе детских, заболеваемость ВО активизировалась [3,6,7]. На территории РБ за 2011-2022гг. показатели заболеваемости были статистически достоверно ($p<0,05$) ниже по сравнению с РФ. Кратность различий в некоторые годы превышала 2.

По данным актов эпидемиологического расследования очагов инфекционных (паразитарных) болезней с установлением причинно-следственной связи за 2021-2023 гг. в многопрофильном стационаре зарегистрировано 53 случая ВО, из которых 45,3% случаев ВО приходились на экстренных не госпитализированных пациентов, выявленных на этапе приемно-диагностического отделения (ПДО). За 2021-2023гг. в МО заболеваемость ВО составила 0,4 (ДИ [0,22;0,58]) на 1000 пациентов (рис. 2).

Рис. 2. Регистрация случаев ВО в МО на 1000 пациентов за 2021-2023 гг.

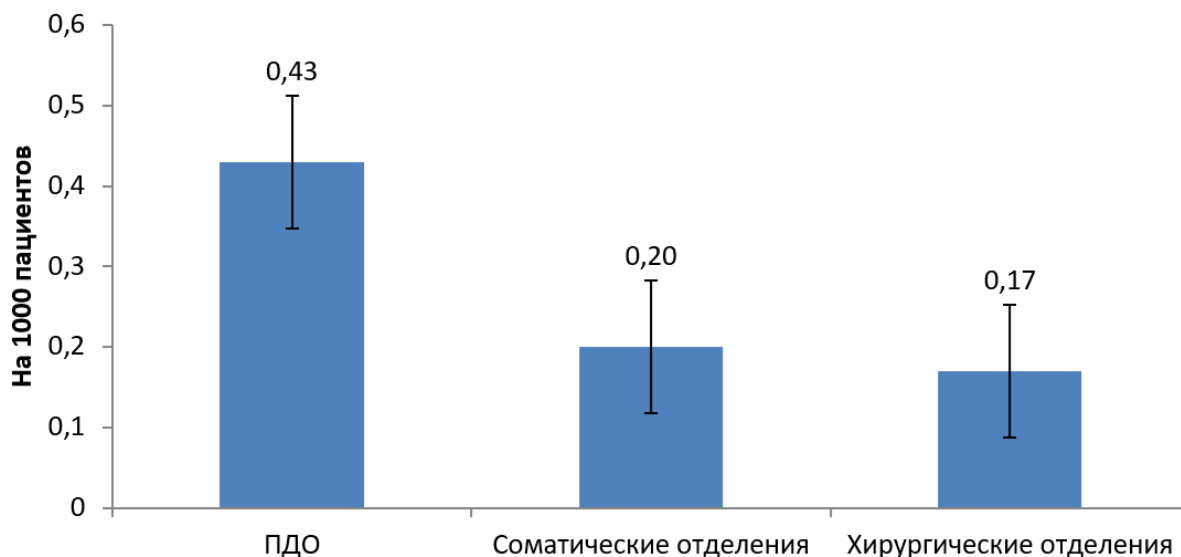


Заболеваемость ВО в 2021 г. и 2022 г. была близкой по уровню. Значимо ($p<0,05$) меньший показатель заболеваемости ВО зарегистрирован в 2023 г., в условиях внедрения в МО алгоритмов действий при подозрении на инфекционное заболевание.

Реализация рисков в условиях активизации эпидемического процесса на территории РБ в МО была различной. В ПДО частота заноса ВО была наиболее высокой и составляла 0,43 (ДИ [0,25; 0,61]) на 1000 пациентов, закономерно отличалась ($p<0,05$) от отделений соматического и хирургического профиля, так как первичный прием пациентов осуществляется через ПДО, где определяются дифференциально-диагностические признаки и в оперативном порядке дальнейшая маршрутизация пациентов в другие отделения МО (рис. 3). За анализируемый период средний показатель заболеваемости ВО в соматических отделениях составил 0,20 (ДИ [0,1; 0,3]) на 1000 пациентов, превысив в 1,2 раза аналогичный показатель в хирургических отделениях – 0,17 (ДИ [0,09; 0,25]) на 1000 пациентов. Различия по заболеваемости были обусловлены более длительным периодом госпитализации пациентов в соматические отделения, чем в хирургические (средняя длительность нахождения пациентов в соматических отделениях – 7,5, в хирургических отделениях – 6,4). Установлена высокая теснота корреляционной связи ($p=0,901$) между длительностью госпитализации и заболеваемостью ВО в многопрофильном стационаре. Эта зависимость описана уравнением парной линейной регрессии: Y заболеваемость ВО =

$3.16667 \times X$ число койко-дней + 20.00000 и свидетельствовала о том, что увеличение длительности госпитализации на 1 день приводит к увеличению заболеваемости ВО на 3,2%.

Рис. 3. Заболеваемость ВО в МО по структурным подразделениям за 2021-2023 гг.

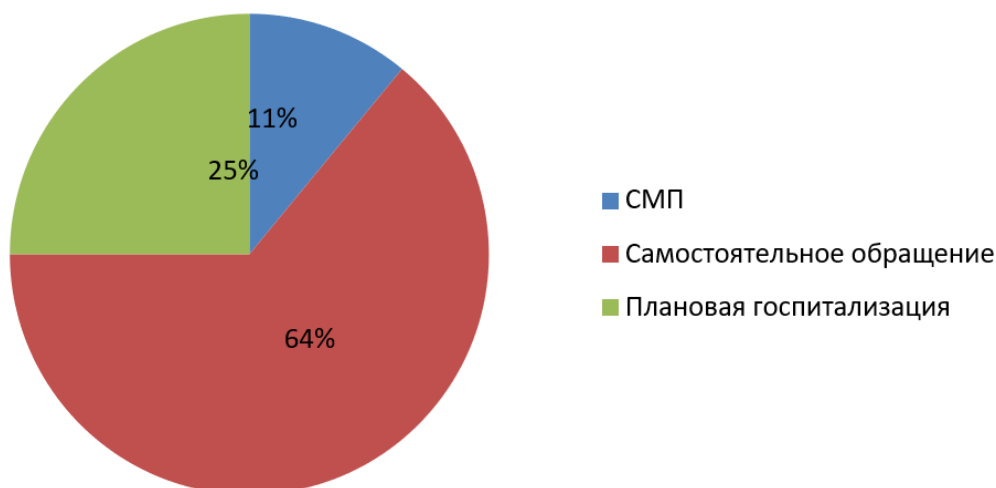


Обсуждение

На уровне локального эпидемиологического надзора важным является определение причин заносов ВО в МО. ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» относится к третьему уровню оказания медицинской помощи. Пациентам, поступающим на консультацию, госпитализацию в МО третьего уровня проводятся обследования в МО первого и второго уровня оказания медицинской помощи. Следовательно, полный собранный эпидемиологический анамнез, своевременное внесение данных в цифровую информационную систему являются важной составляющей для принятия решения по направлению в МО третьего уровня пациентов в условия ПДО стационара для исключения эпидемиологических рисков заносов. При проведении эпидемиологического расследования выявлено, что 11% пациентов, которым диагностировали ВО в условиях стационара, были госпитализированы в экстренном порядке бригадой скорой медицинской помощи (рис.4). По указанной группе пациентов отсутствовали сведения о наличии контакта с больным ВО в цифровой информационной системе, что не позволило провести своевременные мероприятия для исключения риска заноса в МО. Указанное требует синергии действий первичного звена здравоохранения, в том числе скорой медицинской помощи и медицинского персонала третьего уровня оказания медицинской помощи для исключения реализации эпидемиологических рисков любых инфекций, в том числе ВО.

Более половины случаев заносов ВО в ПДО – 64% происходило при самообращении пациентов, что определяет необходимость перманентной отработки навыков персонала по алгоритмам действий для исключения реализации эпидемиологического риска.

Рис.4. Структура причин обращения пациентов с ВО в МО (%)



При плановой госпитализации пациентов во всех случаях заносов ВО в отделения имелись соответствующие записи в справках об эпидемиологическом окружении, не исключено, что возможно некоторое формальное отношение к заполнению данного документа в организациях первого уровня оказания медицинской помощи. Не исключено, что справка формируется при отсутствии информации в цифровой системе, что обусловлено недостаточной работой с контактными лицами при наличии единичных случаев ВО на территориях и региональными ограничениями программных продуктов. Безусловно, понимание особенностей развития эпидемического процесса ВО, заразность в инкубационном, продромальном и периоде разгара является основополагающим при формировании персональных компетенций персонала МО любого уровня.

Учитывая высокую контагиозность ВО [9] в 2021-2023 гг. в МО показатель очаговости составил 1,2. Довольно низкий показатель очаговости свидетельствует об эффективности противоэпидемических мероприятий, проводимых в МО согласно утвержденному алгоритму и естественного проэпидемичивания детской популяции в условиях эпидемического процесса. Средняя продолжительность существования внутрибольничного очага составила 17 дней, максимальная – 21 день.

Среди заболевших ВО в МО возрастная структура характеризовалась весомой долей детей в возрасте 5–6 лет (47,8%), 7–14 лет (26,1%), 3–4 лет (17,4 %). На долю детей 1-2 лет приходилось 8,7% случаев. Каждый 4-й ребенок, заболевший ВО, в условиях стационара был в возрасте от 1 года до 4 лет. В целом, данные согласуются с особенностями возрастного распределения заболеваемости [6].

С учетом опыта проведения противоэпидемических мероприятий в МО разработан и внедрен в практику в 2022 г. «Алгоритм противоэпидемических действий при выявлении

пациента с ВО». В 2023 г. организовано активное выявление случаев заболеваний, проявляющихся сыпью с заполнением бланка «Эпидемиологического анамнеза у пациента с сыпью», который оформляется врачом-педиатром при осмотре пациента. Осуществляется перманентное обучение персонала принципам действий, обеспечивающим эпидемиологическую безопасность в МО.

Применение вакцинации от ВО, включенной в календари профилактических прививок многих стран, показывает эпидемиологическую, социальную и экономическую эффективность [8,10]. Безусловно, необходима разработка алгоритма решения вопроса вакцинации детей, относящихся к группе риска, требующих оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи, что оптимально для снижения риска заноса.

Таким образом, для снижения риска заноса ВО в МО третьего уровня оказания медицинской помощи в условиях цифровой трансформации системы здравоохранения синергия действий специалистов первого, второго, третьего уровней по внесению в информационную систему данных о пациентах, находившихся в контакте с источниками инфекции, заполнению медицинской документации, внедрению в практику тестов для экспресс-диагностики является необходимой.

Выводы

1. Риск заноса ВО в МО сохранен. Увеличение длительности госпитализации на 1 день приводит к увеличению заболеваемости ВО на 3,2%.
2. Наибольший риск заноса ВО определен в ПДО. Риски связаны с неполной информацией о пациенте или ее отсутствием в цифровом формате в условиях недостаточной синергии действий специалистов первичного звена здравоохранения.
3. Минимизация рисков возможна при повышении уровня профессиональных компетенций специалистов МО любого уровня, расширении внедрения в практику вакцинации групп риска, активной санитарно-просветительской работе с населением.

Литература

1. Needlestick: World Health Organization (WHO). 2022. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/22_WHO_SurveillanceVPD_22_Varicella_Russian_R1.pdf
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
3. Михеева М.А., Михеева И.В. Динамика рейтинга экономического ущерба от инфекционных болезней как критерий эффективности эпидемиологического контроля. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2020; 97(2): 174-181, doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181
4. Смирнова С.С., Южанина Т.С., Вяткина Л.Г., Голубкова А.А., Алимов А.В. Вспышки инфекционных заболеваний в медицинских организациях. Вопросы эпидемиологической диагностики. Преданалитический

этап. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2019; 24(5-6): 204-212, doi: 10.17816/1560-9529-2019-24-5-6-204-212

5. Kim S.-H., Park S.H., Choi S.-M., Lee D.-G. Implementation of Hospital Policy for Healthcare Workers and Patients Exposed to Varicella-Zoster Virus. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(36): e252, doi: 10.3346/jkms.2018.33.e252

6. Каира А.Н., Лавров В.Ф., Свитич О.А., Соломай Т.В., Волосникова А.В. Особенности эпидемиологии ветряной оспы на отдельно взятой территории. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020; 19(2): 63-69, doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-63-69

7. Лаврик Е.П., Кравченко А.Г., Трухина Г.М., Герасимова А.А., Высотин С.А., Высотина А.Т. Влияние противоэпидемических (карантинных) мероприятий в условиях пандемии COVID-19 на снижение и распространение инфекций с аэрогенным механизмом передачи (на примере ветряной оспы). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО* 2021; 29(8): 55-62, doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-8-55-62

8. Скрипченко Е.Ю., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., и др. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. *Практическая медицина* 2021; 19(2): 8-13.

9. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans* 2020; 48(6): 2415-2435, doi: 10.1042/BST20190511

Introductions of Chickenpox to a Pediatric Multidisciplinary Hospital

Mukhametzhanov A. M.^{1,2}

Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head, Chair for Epidemiology¹; Head Physician²
ORCID 0000-0002-0448-1273

Kaidanek T. V.¹

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Epidemiology¹
ORCID 0000-0002-7754-3551

Ponomareva D. N.^{1,3}

Clinical Resident, Chair for Epidemiology¹
ORCID 0009-0004-8795-7776

Valeeva D. V.³

MD, Deputy Chief Medical Officer
ORCID 0000-0002-4421-0005

Asylgareeva G. M.¹

MD, Assistant Professor, Chair for Epidemiology
ORCID 0000-0002-9286-6965

Latypov A. A.¹

Clinical Resident, Chair for Epidemiology
ORCID 0009-0006-1119-8309

1 – Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

2 – Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

3 – Republican Pediatric Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

Corresponding Author: Darya N. Ponomareva; **e-mail:** darponomareva11@yandex.ru.

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

Background: The modern epidemic process of chickenpox is characterized by the involvement of all age groups and a high risk of forming epidemic foci in organized groups. The introduction of chickenpox into healthcare organizations and their further intra-hospital spread, especially in pediatric hospitals, requires adequate response

and management decisions to minimize the risk of spread in a hospital environment. **Objective:** to study the frequency and risk factors of chickenpox cases in the hospital environment in a large pediatric multidisciplinary hospital to improve epidemiological surveillance. **Materials and methods:** The data of the epidemiological investigation reports of infectious (parasitic) outbreaks with establishment of a causal relationship for 2021-2023, medical records of inpatients and outpatients in a medical organization providing specialized, including high-tech, medical care were analyzed. The method of retrospective epidemiological analysis was used. The frequency of chickenpox (VO) inoculations in a medical organization (MO) per 1000 patients was determined. The index of focality was determined. A 95% confidence interval was calculated for relative values. Calculations were performed using the epidemiologic Confidence Interval Calculator. Quantitative indicators were evaluated for conformity to normal distribution using the Shapiro-Wilk criterion (number of indicators less than 50). The direction and strength of the correlation between two quantitative indicators in normal and non-normal distributions were evaluated using Pearson and Spearman correlation coefficients, respectively. When conducting correlation analysis, the direction of the relationship (direct or inverse) and the strength of the relationship according to the Chaddock scale were taken into account. Statistical data processing was performed using the Microsoft Excel program. **Results:** The highest risk of introducing chickenpox into the emergency department when providing emergency and urgent medical care in outpatient settings to emergency non-hospitalized patients has been established. Significant ($p < 0.05$) differences in the frequency of registration of VO cases in somatic and surgical departments were determined. A low foci rate of 1.2 in the conditions of implementation of algorithms of personnel actions was determined. **Conclusions:** To reduce the risk of introducing chickenpox into a medical organization in the context of the development of digital technologies, synergy of actions of primary health care specialists in specific epidemic foci, even in single cases of the disease, is necessary. In a medical organization, the most important measures to reduce the risk of spread in the context of VO introduction are the development and implementation of algorithms of personnel actions and improvement of the level of professional competence of medical workers.

Keywords: chickenpox, morbidity, transmission, pediatric multidisciplinary hospital, epidemic process

References

1. Needlestick: World Health Organization (WHO). 2022. Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/22_WHO_SurveillanceVPD_22-_Varicella_Russian_R1.pdf
2. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu. Gosudarstvennyj doklad. [State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021.»] Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2022. (In Russ.)
3. Mikheeva M.A., Mikheeva I.V. Dinamika rejtinga ekonomicheskogo ushcherba ot infekcionnyh boleznej kak kriterij effektivnosti epidemiologicheskogo kontrolya. [Ranking dynamics of economic burden of infectious diseases as a criterion of effectiveness of epidemiologic control.] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology]* 2020; 97(2): 174-181, doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-174-181 (In Russ.)
4. Smirnova S.S., Yuzhanina T.S., Vyatkina L.G., Golubkova A.A., Alimov A.V. Vspyshki infekcionnyh zabolevanij v medicinskih organizacijah. Voprosy epidemiologicheskij diagnostiki. Predanaliticheskij etap. [Outbreaks of infectious diseases in health-care facilities: Issues of epidemiological diagnostics and preanalytical stage.] *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]* 2019; 24(5-6): 204-212, doi: 10.17816/1560-9529-2019-24-5-6-204-212 (In Russ.)
5. Kim S.-H., Park S.H., Choi S.-M., Lee D.-G. Implementation of Hospital Policy for Healthcare Workers and Patients Exposed to Varicella-Zoster Virus. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(36): e252, doi: 10.3346/jkms.2018.33.e252
6. Kaira A.N., Lavro V.F., Svitich O.A., Solomay T.V., Volosnikova A.V. Osobennosti epidemiologii vetryanoj ospy na otdeľno vzyatoj territorii. [Features of the Epidemiology of Chickenpox in a Single Territory.] *Epidemiologiya i*

vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2020; 19(2) :63-69, doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-63-69 (In Russ.)

7. Lavrik E.P., Kravchenko A.G., Trukhina G.M., Gerasimova A.A., Vysotin S.A., Vysotina A.T. Vliyanie protivoepidemicheskikh (karantinnyh) meropriyatij v usloviyah pandemii COVID-19 na snizhenie i rasprostranenie infekcij s aerogennym mekhanizmom peredachi (na primere vetryanoj ospy). [Reducing Effects of Anti-Epidemic (Quarantine) Measures during the COVID-19 Pandemic on the Incidence and Spread of Airborne Infectious Diseases (Based on the Example of Varicella).] *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO [Public Health and Life Environment – PH&LE]* 2021; 29(8): 55-62, doi: 10.35627/2219-5238/2021-29-8-55-62 (In Russ.)

8. Skripchenko E.Yu., Vilnits A.A., Pullman N.F., et al. Sovremennyy vzglyad na osobennosti techeniya vetryanoj ospy u detej i vozmozhnosti specificheskoy profilaktiki. [Modern view on the features of the course of chickenpox in children and the possibilities of specific prevention.] *Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]* 2021; 19(2): 8-13. (In Russ.)

9. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans* 2020; 48(6): 2415-2435, doi: 10.1042/BST20190511