НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
МЕДИЦИНА

№ 3, 2026

страницы 1-174



ОГЛАВЛЕНИЕ

Мартьянов И. Н.
Общество и медицина: эволюционная динамика, финансирование и мотивация труда 1

Тетенова Е. Ю., Надеждин С. А., Тимербулатов И. Ф., Тимербулатова М. Ф., Надеждин А. В.
Искусственный интеллект как триггер психотических состояний: современное состояние проблемы и концепция «технологической folie à deux» – нарративный обзор 42

Ремезова И. П., Поздняков Д. И., Дурнова Н. А.
Разработка биоаналитической методики анализа дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных 58

Янович Г. Е., Прач А. А., Кадырова Т. В., Кривощеков С. В., Шульга А. А., Коновалова Е. В., Зиганшин Р. Х., Деев С. М., Белоусов М. В., Ларькина М. С.
Разработка и валидация методик определения качества химического предшественника – рекомбинантного белка на основе анкириновых повторов для EGFR-направленной радионуклидной визуализации опухолей 72

Березина А. А., Вязова А. И., Гончаров О. В., Климанова С. Г., Крупицкий Е. М., Трусова А. В., Рыбакова К. В.
Когнитивные факторы ремиссии зависимости от алкоголя при коморбидной депрессии 88

Карпов А. Н., Тимонин А. В., Широкоступ С. В.
Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в эндемичном регионе 103

Еремеева Ж. Г., Патяшина М. А., Фазылов В. Х., Карпова И. А.
Эпидемиологический анализ заболеваемости острой HBV-инфекцией населения в Республике Татарстан за 2010-2024 гг. 115

Мухаметзянов А. М., Кайданек Т. В., Кузина Д. А.
Эпидемиологические риски вентилятор-ассоциированной пневмонии в ОРИТ: нарративный обзор литературы 125

Чупров А. Д., Фирсов А. С., Трубников В. А., Казакова Т. В.
Применение технологии АСТ при закрытии макулярных разрывов 140

Стасюк Г. Е.
Лекарственная устойчивость ВИЧ: молекулярные механизмы, клиническое значение и современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии (обзор литературы) 150

Шахмарданов М. З., Зыкова О. А., Томилин Ю. Н., Сохликов А. А., Леонтьева О. В., Бургасова О. А., Кулагина М. Г.
Типичный гемолитико-уремический синдром: клинический случай 166

ISSN 2308-9113

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2026

Главный редактор
Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии
Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии
Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням
Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия
Андрусенко А. А. *к.м.н.*
Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPH FRCP (США)*
Барях Е. А. *д.м.н.*
Бобров А. Е. *д.м.н.*
Васильченко М. И. *д.м.н.*
Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*
Власов В. В. *д.м.н.*
Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*
Застрожин М. С. *д.м.н.*
Зубова Е. Ю. *д.м.н.*
МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*
Михайлов С. *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.*
Тимербулатов И. Ф. *д.м.н.*
Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*
Шамов С. А. *д.м.н.*
Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

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.*
Крупицкий 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», 2026

Общество и медицина: эволюционная динамика, финансирование и мотивация труда

Мартьянов И. Н.[1]
к.м.н., врач;
ORCID: 0000-0002-6318-0470

[1] *ООО «Центр аллергологии и иммунологии», 353440 Краснодарский край, г. Анапа, ул. Пушкина, д.17*

Автор для корреспонденции: *Мартьянов Игорь Николаевич,* ***e-mail:*** *minizubr@yandex.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов в связи с публикацией данной статьи.*
Поступила: *03.06.2026*
Принята к печати: *31.07.2026*

Аннотация

Актуальность. Во всем мире наблюдается устойчивый рост затрат на здравоохранение при одновременном снижении доступности медицинской помощи. Нарастает кризис доверия между пациентами, медицинскими работниками и управляющими структурами. Страховые принципы организации и финансирования здравоохранения являются основными в современной медицине. Усилия по поиску способов снижения рисков, снижения затрат, повышения доступности и восстановления доверия не оказываются эффективными. **Цель исследования.** Проанализировать конфликт между гуманистической миссией медицины и экономическими стимулами, заложенными в доминирующих моделях «оплаты за объемы» (оплата за услуги, оплата за случаи лечения), и на этой основе сформулировать концептуальные предложения для дискуссии о реформировании здравоохранения в России. **Материалы и методы.** Эволюционно-биологический анализ, экономико-поведенческий анализ, историко-культурный анализ, системный анализ, сравнительный метод. **Результаты.** Диалектическое взаимодействие биологических инстинктов (конкуренция, стремление к накоплению) и социальных норм (альтруизм, кооперация, справедливость) является одним из важных факторов развития общества и моделей организации медицинской помощи. Доминирующие в настоящее время системы оплаты медицинской помощи за объемы услуг, вступают в антагонистическое противоречие со специфической гуманистической природой медицины. Фундаментальный конфликт между рыночными экономическими механизмами и гуманистической природой медицины деформирует профессиональные ценности врачей и подрывает отношения доверия с пациентами. Бюджетные модели через систему общественного регулирования и сметного финансирования создают среду, способствующую проявлению гуманизма, и при условии адекватного ресурсного обеспечения демонстрируют высокую эффективность. **Выводы.** Необходим цивилизационный выбор в пользу отказа от рыночных догм в здравоохранении. Предложена дорожная карта основных направлений реформ для России.

Ключевые слова: эволюционная биология, биосоциальные детерминанты, финансирование здравоохранения, оплата за объёмы, оплата за результат, система Семашко, бюджетное финансирование, Сингапур, медицинская этика, мотивация врачей, реформа здравоохранения

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-1-41

Для цитирования: Мартьянов И. Н. Общество и медицина: эволюционная динамика, финансирование и мотивация труда. *Медицина* 2026; 14(3): 1-41. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-1-41

Введение

Человеческое стремление к улучшению условий существования имеет глубокие эволюционные корни. Как и все живые организмы, человек генетически запрограммирован на выживание и воспроизводство. Однако, в отличие от животных, человечество создало сложные социальные структуры, в которых это стремление проявляется через экономические и политические механизмы. Возникновение имущественного и социального неравенства, эволюция понятий справедливости в различных социально-экономических формациях ведут к смене политических систем и к поиску оптимальных форм экономического устройства. Это сказывается на всех сферах человеческой жизни, в том числе и на медицине.

Медицина, как сфера человеческой деятельности, зародилась одновременно с появлением Homo sapiens, развиваясь на стыке биологических и социальных факторов. В отличие от других видов деятельности, она обладает уникальной гуманистической природой, ориентированной на сохранение жизни и здоровья. Однако медицинская практика неизбежно существует в рамках экономических систем, что порождает принципиальный вопрос: как гуманистическая миссия медицины согласуется с экономическими реалиями и моделями финансирования?

Актуальность

Во всем мире наблюдается устойчивый рост затрат на здравоохранение при одновременном снижении доступности медицинской помощи. Нарастает кризис доверия между пациентами, медицинскими работниками и управляющими структурами. Страховые принципы организации и финансирования здравоохранения являются основными в современной медицине. Усилия по поиску способов снижения рисков, снижения затрат, повышения доступности и восстановления доверия не оказываются эффективными.

Цель исследования

Изучить влияние биологических (генетически обусловленных) и социальных факторов на общественное развитие и на организацию медицинской помощи. Проанализировать конфликт между гуманистической миссией медицины и экономическими стимулами, заложенными в доминирующих моделях «оплаты за объемы» (за услуги, за случаи лечения, за прикрепление), и сформулировать концептуальные предложения для дискуссии о реформировании здравоохранения в России.

Материалы и методы

В исследовании применен комплекс междисциплинарных подходов:

Эволюционно-биологический анализ. Выявление универсальных биологических механизмов, влияющих на поведение.

Экономико-поведенческий анализ. Показать связь экономических стимулов с когнитивными искажениями.

Историко-культурный анализ. Показать, как традиции и идеологии меняют «биологическое» поведение.

Системный анализ. Выявление взаимосвязей между биосоциальными детерминантами, устройством общества и структурой здравоохранения.

Сравнительный метод. Оценка финансовых моделей здравоохранения по критериям:

- доступность помощи,
- качество услуг,
- этические риски.

В качестве источников данных использованы научные публикации отечественных и зарубежных авторов в области эволюционной биологии, поведенческой экономики, социологии, истории медицины и теории управления здравоохранением. Также проанализированы нормативные документы, регламентирующие работу медицинских систем в разных странах. Этот массив информации позволил применить вышеуказанные междисциплинарные методы для комплексного анализа: выявления универсальных биосоциальных паттернов, оценки трансформации институтов здравоохранения и сравнительного изучения финансовых моделей в их историческом и социокультурном контексте. Существенную мотивационную роль в написании данной статьи сыграл личный многолетний опыт работы автора практическим врачом в городских и ведомственных лечебных учреждениях советского периода, и в федеральных и частных лечебных учреждениях постсоветского периода вплоть до настоящего времени.

Результаты

1.Человек и общество

1.1. Биологические и социальные основы человеческого поведения

В чем смысл жизни? Вопрос о смысле жизни – один из самых глубоких и вечных. Философы, религиозные деятели, учёные и обычные люди веками искали на него ответ, но единого решения нет – всё зависит от взглядов, ценностей и убеждений.

С биологической точки зрения, фундаментальный смысл жизни заключается в ее самопродлении через репродукцию и передачу генетического материала. Для обеспечения эффективной репродукции биологические организмы эволюционно запрограммированы на постоянное совершенствование условий существования.

Данный механизм закреплен на генетическом уровне как базовый адаптационный алгоритм, направленный на повышение вероятности успешного продолжения рода.

Эволюционные биологические механизмы сформировали различные репродуктивные стратегии у мужчин и женщин. У мужчин стратегия, предполагающая возможность оплодотворения множества партнерш, представляет собой эволюционно закрепленный механизм максимизации генетического распространения. В отличие от этого, женская репродуктивная стратегия, ограниченная физиологическими возможностями (не более одной беременности в год), выработала высокую избирательность при выборе партнера. Женщины эволюционно ориентированы на оценку двух ключевых факторов: генетического качества потенциального отца и его способности обеспечить потомство необходимыми ресурсами [1].

Феномен физического доминирования альфа-самцов способствует полигамии, что создает существенный эволюционный недостаток – снижение генетического разнообразия потомства. Эволюционный анализ показывает, что наибольшее преимущество получают те социальные группы, где к репродукции допускаются не только доминантные особи. Этот фактор способствовал переходу к моногамным моделям, причем ключевую роль в этом процессе сыграла избирательная женская репродуктивная стратегия.

Эволюционный успех при моногамии обеспечивается появившимися в связи с этим коллективистскими механизмами естественного отбора: реципрокный альтруизм [2], родственный отбор [3], которые создали биологическую основу для формирования сложных социальных структур, где эволюционно выгодным стало альтруистическое поведение.

Маленькие группы выживают при альтруистическом поведении. При отсутствии альтруизма – гибель. Альтруизм генетически закреплен и существует не только у человека, но и у животных [4].

Хотя репродуктивное поведение в основе своей генетически детерминировано, в реальной жизни оно значительно модифицируется под воздействием среды (культурных норм, религии, экономики, достижений медицины) [5]. Продукты развития социальных структур — такие, как нормы справедливости, моральные ограничители и другие регуляторы поведения — сформировались благодаря их положительному влиянию на эволюционный успех групп. Однако эти нормы не имеют генетической природы и передаются из поколения в поколение через воспитание и культурные механизмы.

Социальные нормы взаимодействуют с базовыми биологическими импульсами, маскируя их и делая менее очевидными в рамках социальных процессов.

1.2. Диалектика биологического и социального

Поведение, обусловленное биологическими механизмами, может создавать преимущества для отдельных особей, даже если это противоречит интересам социальной группы или общества в целом. Такая стратегия, ориентированная на индивидуальный успех, часто игнорирует коллективные потребности и может снижать эволюционную устойчивость социума.

Это проявляется и в экономическом поведении: независимо от достигнутого уровня материального благосостояния, у человека сохраняется устойчивая потребность в дальнейшем улучшении своих условий жизни, повышении социального статуса и значимости. Данная особенность не имеет точки насыщения, что отражает глубинные биологические механизмы мотивации.

Развитие товарно-денежных отношений закономерно порождает имущественное неравенство, что отражает биологическую составляющую человеческой природы – стремление к накоплению ресурсов. В ответ на это возникает государство - как социальный институт, призванный поддерживать нормы справедливости и закреплять преимущества гуманистических социальных механизмов. В любом обществе материальные и статусные факторы взаимодействуют и конфликтуют с нравственными и гуманистическими ценностями. Накопление противоречий между биологической природой человека и социально-гуманитарными идеалами создаёт постоянное напряжение, которое в конечном итоге приводит к смене общественных формаций.

Рассмотрим классическую циклическую модель смены форм государственного устройства: монархия → тирания → аристократия → олигархия → демократия → охлократия. В этом процессе можно проследить смену доминирования биологических и социальных факторов в политическом развитии. Механизм трансформации:

- Монархия, стремясь сохранить власть (биологический фактор), вырождается в тиранию
- Просвещённые аристократы (социально-гуманитарный фактор) свергают тирана
- Аристократия постепенно трансформируется в олигархию (доминирование биологических мотивов обогащения)
- В ответ на социальное расслоение устанавливается демократия (социальный фактор)
- Демократия, доведённая до крайности, переходит в охлократию (биологизация массового поведения)
- Завершение цикла: некомпетентность охлократии приводит к социальному хаосу и беспорядкам; общество добровольно передаёт власть сильному правителю; цикл начинается заново с установления монархии.

Эта модель наглядно демонстрирует диалектическое взаимодействие биологических импульсов и социальных регуляторов в историческом процессе.

В ходе исторического развития сформировались смешанные (гибридные) формы государственного устройства. В таких системах управление сочетает элементы монархии (в лице королей, царей или президентов), исполнительной власти (правительства), аристократии (экспертные институты, суды, пожизненные сенаторы) и демократии (выборные парламенты, референдумы, местное самоуправление).

Соотношение полномочий между этими элементами со временем меняется, что отчасти напоминает смену классических форм государственного устройства, за которыми скрываются глубинные взаимодействия биологических и социальных факторов.

Надо подчеркнуть, что социальная организация, основанная на социальных гуманистических принципах и альтруистическом поведении, создает значительные эволюционные преимущества для человеческих коллективов. Этот феномен, подробно исследован в классических работах Кропоткина П.А. о взаимопомощи как факторе эволюции [6,7]. О том, что морально-этические нормы и социальные институты выполняют ключевую функцию в развитии обществ, также демонстрируют:

- исследования роли группового отбора в эволюционной биологии и социальных науках [8];
- исследования социального капитала [9];
- анализ роли доверия в экономическом развитии [10];
- изучение институтов коллективного действия [11].

Эти механизмы создают благоприятный баланс между индивидуальными интересами и коллективным благом, обеспечивая долгосрочную устойчивость социальных систем.

1.3. Идеология и воспитание – факторы сдерживания биологических импульсов

Не нанесение ущерба ближнему, снижение вражды между людьми и уменьшение насилия – гуманитарные задачи, которые определяли люди для человечества с древнейших времен. Решение видели не только в совершенствовании политических и правовых систем, но и в воспитании – через формирование идеологий, призванных:

- обуздать естественное стремление к доминированию и гипертрофированному улучшению своих условий,
- свести его к разумным, социально приемлемым пределам,
- развить духовное и гуманитарное начало в человеке.

Еще в античную эпоху начали складываться морально-этические нормы, регулирующие поведение. Философы, религиозные мыслители и законодатели искали баланс между индивидуальными интересами и общественным благом.

Огромную роль в формировании моральных и этических норм сыграли религии – идеологические учения, оказывающие большое воздействие на сознание и поведение людей. Правила, заповеди, проповеди определяли нормы взаимоотношений между людьми, формировали отношение к добру и злу, призывали к осуждению стяжательства, корыстолюбия, стремления к накопительству, как пороков, разрушающих общественную гармонию.

Стремясь создать абсолютно справедливое общество, философы и мыслители разрабатывали идеальные модели государственного устройства и даже предпринимали попытки их реализации. В этих концепциях отвергалась частная собственность (как источник материального неравенства), пропагандировалось воспитание «нового человека», который не ущемляет права других, а также утверждалось, что в таком обществе исчезнет конкуренция, а с ней — противоречия и конфликты.

Одной из таких утопических моделей выступали коммуны, где предполагалось установить:

- обобществление собственности,
- коллективное воспитание детей,
- в некоторых случаях даже общность супругов (как в проектах Платона, Томаса Мора и Кампанеллы).

История быстро продемонстрировала несостоятельность подобных моделей государственного устройства, поскольку они игнорировали фундаментальные аспекты человеческой природы. Биологическая составляющая человека неизменно брала верх над искусственными социальными конструкциями. Коммунальный уклад не смог трансформировать эгоцентричное сознание своих членов. Генетически обусловленное стремление к личному преимуществу – ключевому фактору выживания и продолжения рода – оказывалось непреодолимым. Как следствие, коллективная мотивация неизменно уступала индивидуальным интересам.

Как отмечал Уильям Голдинг, худшие проявления человеческой природы всегда лежат у поверхности, готовые вырваться наружу, как только ослабевают культурные ограничения [12]. С биологической точки зрения, попытки воспитания «идеальной личности» изначально обречены на провал, так как противоречат базовым эволюционным механизмам.

Однако исследования малых групп показывают, что гармоничное сочетание личных и коллективных интересов всё же достижимо [13]. Яркий пример - семейные отношения. В здоровой семье естественным образом формируются:

- общий материальный базис,
- единый уклад жизни,
- добровольное распределение обязанностей,
- совместный досуг,
- саморегулируемое потребление,
- готовность к самоограничению и жертвенности ради близких.

Семейная модель основана на эмоциональной привязанности, подлинном гуманизме и осознании родственной связи. Аналогичные отношения формируются в малых сообществах, где каждый знаком лично. В них действительно сохраняются тёплые, почти семейные отношения.

Однако с увеличением численности группы:

- ослабевают эмоциональные связи,
- снижается уровень доверия,
- усиливается отчуждение по отношению к "чужакам".

«Чем больше деревня, тем меньше родни…» Эта народная мудрость раскрывает важный социальный закон: размер сообщества напрямую влияет на качество человеческих связей. В маленьких деревнях, где все знают друг друга с детства, отношения сохраняют особую глубину и теплоту. Люди здесь – как ветви одного дерева: сплетены общими радостями и бедами, праздниками и буднями.

Примером почти «семейного» образа жизни в наше время могут служить староверы, которые часто живут коммунами. Ценностная ориентация на скромность и самоограничение, привитые с детства, и соответствующая идеология, основанная на религиозном мировоззрении, позволяют им довольствоваться имеющимися условиями материальной обеспеченности для выживания и репродукции, и коллективной заботы о социуме. Устойчивость таких сообществ показывает, что баланс между личным и коллективным возможен при сильных социальных нормах, способных создавать и поддерживать особую культурную среду, контролирующую проявления биологических инстинктов.

Р. Данбар утверждает, что альтруизм эволюционно выгоден в группах до 150 человек (число Данбара) [14], но в больших обществах для поддержания альтруистических течений требуются формальные правила (законы, религия, деньги, иерархия, письменность) [15].

1.4. Социализм как попытка преодоления биологической детерминации

С развитием социальных наук пришло понимание, что источником возникновения глобального неравенства является не любая собственность, а концентрация средств производства в частных руках [16-18]. Был сделан вывод: необходимо обобществление средств производства при сохранении личной собственности на предметы потребления [19].

СССР предпринял масштабный эксперимент по реализации этой теории.

Для предотвращения неограниченного накопления, для предотвращения социального напряжения, для ликвидации материального неравенства… и для появления всеобщего чувства социальной справедливости государство не только отменило частную

собственность на средства производства, но и создало механизмы для ограничения материальных накоплений у всех членов общества – ввели жесткое регулирование зарплат (с теоретически допустимым уровнем колебаний от средней величины). Казалось, что расслоение общества по материальному достатку было надежно предотвращено.

Вместе с этим возродилась мечта создания идеального государства, идеального общества, в котором распределение материальных благ пройдёт эволюцию от распределения вначале поровну, затем по труду, затем по потребности. С условием реализации: распределение «по потребности» можно достичь только при воспитании и формировании нового антропологического типа - "человека коммунистического", чья система ценностей и поведенческие модели должны преодолеть биологически обусловленные индивидуалистические устремления, конкурентные стратегии, ресурсно-накопительные инстинкты.

Идеи равенства, братства, справедливости, всеобщего счастья были провозглашены в официальной государственной идеологии. Хоть они и были в какой-то мере утопическими, однако играли положительную роль в формировании общих ценностей, мировоззрения, в обеспечении реальных социальных достижений: бесплатном образовании, здравоохранении.

Однако оказалось, что при государственной собственности на средства производства и фиксированной зарплате труд постепенно становится неэффективным, ослабевает контроль, процветает безделье… тунеядство… воровство. «Где бы ни работать – лишь бы не работать…», а зарплату получать… (Пример: в СССР до 40% рабочего времени тратилось на «просиживание», а «левые» заработки стали нормой [20]).

Почему это произошло? – Стабильная зарплата привела к утрате связи между трудом и вознаграждением. Создались условия фактически гарантированного уровня материального достатка. При этом начинает проявляться физиологически обусловленное стремление экономить личные физические и интеллектуальные усилия. В результате утрачивается альтруистическое поведение, происходит отчуждение от единой общности большого коллектива, понижается чувство ответственности перед обществом. Человек старается улучшить условия своего существования не за счет труда, а за счет "приспособленчества", несправедливого распределения результатов общественного труда в свою пользу. [21,22].

Почему идеология не победила биологию?

Государство провозглашало высокие идеалы коллективизма и социальной ответственности, но не создало систему, которая бы:

- естественным образом до разумных пределов ограничивало стремление человека к материальному накоплению;
- создавала систему нематериальных стимулов трудиться на общее благо;
- создавала системы контроля без подавления инициативы;
- превращала декларации о гуманизме в реальные механизмы справедливости.

Современные исследования (например, поведенческая экономика Даниэля Канемана [23]) утверждают: даже при высоких идеалах люди нуждаются в материальных стимулах. Иначе включается «режим экономии» — и вот уже весь коллектив «играет в труд», а не работает.

1.5. Распад СССР, возврат к биологической детерминации

После 1991 года в стране произошла радикальная трансформация социально-экономической модели, где ключевым ориентиром стала финансовая выгода:

- возврат к частной собственности на средства производства;
- лозунг "зарабатывай деньги" озвучен, как одна из важнейших целей;
- богатство стало мерилом успеха (место в списке Форбс, элитная недвижимость, землевладения, личный самолет);
- гуманистические и морально-этические нормы отошли на второй план.

Этот переворот в общественном сознании породил новую этику успеха, где:

- цель оправдывает любые средства – от криминальных схем передела собственности до изощрённых финансовых махинаций;
- обман стал нормой – от бытового жульничества до системных политических технологий;
- карьера превратилась в гонку без правил, где профессиональная этика – лишь помеха на пути к вершине.

В человеческих отношениях воцарился холодный расчёт:

- фраза "он прагматик" теперь звучит как комплимент;
- кредо "ничего личного – только бизнес" оправдывает самые циничные поступки;
- традиционные ценности взаимопомощи вытеснены законом джунглей - каждый сам за себя.

Итог: Общество совершило опасный кульбит – от попыток обуздать биологические инстинкты мы перешли к их тотальному оправданию.

"Когда выгоднее быть подлецом, чем порядочным – это не проблема людей. Это диагноз системе" (Джефри Сакс) [24].

И всё же: в России (и в других восточно-христианских странах), несмотря на влияние рыночной экономики, отношение к богатству остаётся более аскетичным, тогда как на Западе меркантильность стала нормой [25].

2. Медицинская помощь как социальный институт

Во всех культурах высочайшей ценностью наделяется идея служения людям. Особенно ярко она воплощена в медицине, которая исторически сформировалась как социальный институт именно вокруг норм альтруизма и служения обществу. Этот гуманистический императив создает уникальный контекст для профессиональной деятельности, изначально определяя её высокую этическую миссию.

Историческая эволюция медицины демонстрирует значительную инерционность и преемственность. Смена общественно-экономических формаций, как правило, не влекла за собой резкой и синхронной трансформации моделей здравоохранения. В то время как политические и экономические системы могут меняться революционно, система охраны здоровья чаще развивается эволюционно. Эта устойчивость обусловлена несколькими ключевыми факторами: мощными внутренними этическими традициями самой профессии, высокоспециализированным и сложным технологическим укладом, а также прагматическими государственными интересами, признающими, что здоровье населения является фундаментом потенциала нации.

2.1. Фундаментальные особенности медицинской деятельности

Медицинская практика обладает рядом фундаментальных свойств, имеющих трансцендентный характер по отношению к общественному устройству:

- **Гуманитарная направленность** – помощь должна оказываться всем нуждающимся, независимо от их материального статуса
- **Безусловная востребованность** – пациент не может обойтись без медицинской помощи, не может её отложить из-за возможности развития негативных последствий заболевания
- **Медицинская помощь должна быть доступной** для всех слоев общества, ввиду высокой общественной значимости
- **Медицинская деятельность сопровождается высокими рисками** – врачебные ошибки или нежелательные последствия могут привести к непоправимому ущербу здоровью.

Эти свойства существуют независимо от типа социально-политического устройства общества и этапа исторического развития. И оказывают существенное влияние на способы регулирования этой деятельности и на способы финансирования.

2.2 Исторические модели регулирования

Чтобы обеспечивать увеличение доступности медицинской помощи для населения и повышать ответственность врачей перед пациентами – издревле в разных культурах формировались особые правила, например:

- этические кодексы (клятва Гиппократа) — подчеркивали приоритет долга врача перед пациентом над финансовой выгодой;
- льготы для медиков (государственное содержание, освобождение от налогов в Древней Греции, Риме);
- шумерские законы Ур-Намму (XXI в. до н. э.) – определялась материальная ответственность врачей за ошибки;
- свод законов Хаммурапи (XVII в до н.э.) — регламентировалась материальная и даже физическая ответственность врачей перед пациентами.

Примеры древних систем финансирования:

- храмовая медицина Древнего Египта – лечение проводилось за счет храмовых средств, без взимания платы с пациентов;
- китайская система «оплаты за здоровье» – врач получал плату только за здоровых пациентов;
- Античная Греция, Вавилон – лечебницы содержались за счет общин или государства, а размер оплаты пациента зависел от его достатка;
- монастырские и государственные больницы — финансировались за счет казны или благотворительных пожертвований. Помощь оказывалась бесплатно или за символическую плату.

Эти примеры показывают, что даже в древности медицина не функционировала по принципу простой купли-продажи. Ибо фундаментальной целью медицинской деятельности является помощь ближнему, а не продажа услуг. Гуманизм здесь — не единственная, но ключевая нормативная сила, которая, вместе с прагматикой и инерцией, не позволяет системе здравоохранения меняться так же резко, как политический режим. Это, в определенном смысле, стабилизирующий "буфер" для общества в периоды исторических потрясений.

В 1960–1970-х годах с возникновения феномена «рокфеллеровской медицины» произошла резкая коммерциализация здравоохранения. Её суть, как отмечает Корсакова С.В. [26], заключалась в стремлении к концентрации капитала в системах здравоохранения индустриальных стран и построении бизнеса на здоровье людей. Такой бизнес-подход, основанный на постоянном извлечении дохода, в своей логике исключает полное выздоровление пациента, допуская лишь подавление симптомов или перевод заболевания в хроническую форму.

Данная модель породила ряд негативных процессов и, как следствие, комплекс мер по их сдерживанию — от ужесточения этических кодексов до введения систем штрафов и судебного преследования врачей.

2.3. Здравоохранение в России, исторический экскурс

Дореволюционный период. Преобладала модель бесплатной медицины, финансируемой за счет государей, князей, отчислений от доходов, благотворительности. В некоторых случаях оплата осуществлялась за счет средств пациентов с дифференцированной платой в зависимости от достатка больного [27-30].

Во второй половине 19 века стала развиваться земская медицина. Бесплатность медицинской помощи считалась одним из главных условий ее доступности. На съездах земских врачей всегда говорилось о том, что общедоступность медицинской помощи несовместима с оплатой этой помощи. Оплата за лечение считалась как «налог на несчастье», который не может быть оплачен при заболевании крестьянина. [31,32].

Вследствие огромных территорий, низкой плотности населения и недостаточных коммуникативных возможностях, медицина оставалась малодоступной вплоть до 20 века.

Советская система Семашко (с 1918 года). Во времена СССР под руководством Н.А. Семашко радикально улучшилась доступность медицинской помощи: медицинское обслуживание организовывалось на двух основных принципах: участковом и иерархическом (пятиуровневая система государственных учреждений).

Финансирование медицинских организаций строилось на нормативном принципе и осуществлялось исключительно из бюджета.

Медицинские организации получали средства по утверждённым планам исходя из нормативов обеспечения населения медпомощью. Например, были рассчитаны:

- необходимое количество врачей и коек;
- пропускная способность поликлиник;
- охват диспансеризацией;
- объёмы санаторно-курортного лечения;
- объёмы школьно-дошкольного медицинского обслуживания.

Кроме расчётных нормативов учитывалось фактическое выполнение плановых показателей. Учитывались также территориальные особенности (городские/сельские районы). Сметное финансирование позволило в СССР значительно снизить затраты на медицинскую помощь по сравнению со странами со страховой оплатой услуг. Простота

сметного финансирования, его способность максимально точно покрывать и жестко контролировать постоянные затраты — причина его эффективности.

Кадровая политика советского здравоохранения успешно решала задачу подготовки медицинских специалистов. Врачи той эпохи работали с исключительной самоотверженностью, движимые прежде всего профессиональным долгом и желанием спасать жизни. В медицину тогда шли по призванию - этот тезис, при всей его кажущейся пафосности, полностью соответствовал действительности. Была сформирована уникальная социально-экономическая среда, максимально способствующая проявлению альтруистических качеств медицинских работников. Эта система принципиально исключала коммерческие мотивы в профессиональной деятельности, создавая следующие условия:

- отсутствие прямой зависимости между объемом оказанных услуг и материальным вознаграждением;
- социальное признание и отношение к медицинской профессии, как к служению;
- четкая ориентация на профессиональные ценности и врачебный долг;
- государственные механизмы поощрения, основанные на моральных стимулах.

Такая организация медицинской службы позволяла врачам и медперсоналу сосредоточиваться исключительно на профессиональных задачах и нуждах пациентов. Государство целенаправленно культивировало образ врача как бескорыстного служителя здоровья, что находило отклик в профессиональном сообществе.

Но! Самая совершенная система начинает давать сбои при систематическом недофинансировании.

То же произошло и в СССР: недостаток ресурсов, низкая материальная база, низкие зарплаты специалистов – стали ахиллесовой пятой советского здравоохранения. Именно недостаточное финансирование – причина кризиса советского здравоохранения. Ведомственная медицина, построенная по тем же принципам системы Семашко, но имеющая существенно лучшую ресурсную базу, является ярким подтверждением эффективности этой модели.

2.4. Современные системы финансирования зарубежного здравоохранения

В современных системах финансирования здравоохранения в разных странах доминирующей моделью оплаты медицинской помощи является принцип «деньги следуют за объёмом» — финансирование поступает за количество оказанных услуг и пролеченных случаев. Такая система порождает общие для многих стран дисфункции, негативно отражающиеся на всех участниках: пациентах, медицинских работниках и обществе в целом.

Приведем краткий обзор основных способов оплаты медицинской помощи.

Оплата за услугу
(Fee-for-Service, FFS)

Принцип работы: каждая медицинская манипуляция, консультация или процедура имеет установленную стоимость и оплачивается медицинской организации отдельно по факту оказания.

Ключевые проблемы и риски:

- **Стимулирование роста объёмов:** система создаёт прямую финансовую заинтересованность в оказании как можно большего количества услуг, что ведёт к их избыточности и «накрутке» объёмов.
- **Конфликт интересов:** врач, выступая в роли «продавца» услуг, получает возможность влиять на спрос, назначая дополнительные, не всегда клинически обоснованные, обследования и вмешательства.
- **Феномен «конвейера»:** пациентов могут записывать на повторные приёмы без явных медицинских показаний, исключительно для генерации дополнительных платежей.
- **Гипердиагностика:** данная модель усугубляет естественную для медицины склонность к перестраховке (биологический фактор) в условиях высокой вероятности судебных исков (социальный фактор), что приводит к избыточному обследованию пациентов.

Сферы применения: модель широко распространена в частном секторе здравоохранения таких стран, как США, Германия, Франция и Япония.

Оплата за случай лечения
(Diagnosis-Related Groups, DRG)

Принцип работы: медицинское учреждение получает фиксированную, заранее установленную сумму за полный цикл лечения пациента с конкретным диагнозом, объединенным в группу клинически сходных случаев (DRG).

Ключевые риски:

- **Экономия на качестве:** финансовый стимул завершить лечение в рамках выделенной суммы может провоцировать:
  - Сокращение объема необходимых обследований и процедур («недолечивание»);
  - Преждевременную выписку пациента из стационара.

- **Манипуляции с кодированием:** чтобы получить более высокий тариф, медицинские организации могут искусственно «утяжелять» диагноз, указывая более дорогостоящую группу DRG, «усложнять» кодировки оперативных вмешательств для перевода случая в более дорогую группу.
- **Селекция пациентов:** возникает риск отказа в госпитализации или перевода пациентов с тяжелыми, прогнозируемо дорогостоящими сопутствующими заболеваниями.

Основное преимущество: система создает мощный стимул к повышению внутренней эффективности работы учреждения, так как любая экономия средств внутри зафиксированной суммы остается у медицинской организации.

Сферы применения: модель DRG широко используется для оплаты стационарной помощи в Австралии, Швеции, Германии, Японии, Китае и многих других странах.

Подушевое финансирование
(Capitation)

Принцип работы: медицинское учреждение или врач получают фиксированную сумму за каждого пациента, прикреплённого к ним за определённый период (например, в год), вне зависимости от объёма оказанных ему услуг.

Ключевые риски и недостатки:

- **Экономия на качестве помощи:** поскольку финансирование не привязано к объёму услуг, у клиники возникает финансовый стимул к ограничению их предоставления – так называемому «недолечиванию» и «недообследованию» пациентов.
- **Снижение доступности:** эта модель может приводить к искусственному созданию барьеров для записи на приём или к отказу в направлении к дорогостоящим специалистам.

Примеры применения: классическими примерами являются оплата услуг врачей общей практики в британской системе NHS (National Health Service), а также модель управляемой медицины в США (Health Maintenance Organization — HMO).

Оплата за результат / Оплата за эффективность
(Value-Based Payment, VBP) / (Pay-for-Performance, P4P)

Ключевая идея: финансирование медицинской организации или врача напрямую увязывается с достижением конкретных, измеримых результатов в здоровье пациентов, а не с объёмом оказанных услуг.

Цель: кардинальное повышение эффективности системы здравоохранения — получение «большего здоровья на каждый вложенный доллар или евро».

Измеряемые показатели (примеры):

- Клинические результаты: снижение частоты повторных госпитализаций, контроль хронических заболеваний, снижение количества врачебных ошибок.
- Параметры здоровья населения: улучшение ключевых показателей общественного здоровья на прикреплённой территории.
- Опыт пациента: уровень удовлетворённости пациентов качеством помощи.

Ключевые проблемы и вызовы внедрения. Несмотря на привлекательность концепции, её практическая реализация сталкивается с фундаментальными сложностями:

- Проблема временного горизонта: многие результаты лечения (особенно при хронических заболеваниях или в профилактике) проявляются спустя годы. Ретроспективная оплата за отдалённые результаты в условиях рыночной экономики непрактична.

- Подмена результата процессом: стремление оценить результат в сжатые сроки закономерно приводит к подмене: анализируется не итоговый исход, а соблюдение медицинского процесса, его соответствие стандартам, критериям качества и клиническим рекомендациям. [33]. Однако, как доказал ещё A. Donabedian, безупречно выполненный процесс не гарантирует хорошего отдалённого исхода для пациента [34] .

- Методологическая и административная сложность:

    - Трудности измерения: отсутствуют универсальные и надёжные метрики для оценки отдалённых результатов.

    - Избыточность показателей: как следствие, разрабатываются сотни различных показателей, что свидетельствует о поиске оптимального решения и усложняет систему.

    - Высокие операционные затраты: администрирование такой системы требует значительных ресурсов.

Вывод: таким образом, хотя VBP/P4P представляет собой перспективное направление развития финансирования, отсутствие удовлетворительных методов

оценки отдалённых результатов остаётся главным барьером для его широкого и успешного применения.

Финансирование по нормативам
(модель Бевериджа)

Источники и принципы формирования бюджета:

- **Основные источники:** государственный бюджет и/или средства обязательных страховых фондов.
- **Расчет финансирования:** объем средств распределяется между территориями и учреждениями на основе нормативов, учитывающих демографические, медико-социальные, инфраструктурные факторы, такие как:
  - численность и половозрастной состав прикрепленного населения;
  - уровень и структура заболеваемости;
  - территориальная доступность, транспортная логистика;
  - особенности производственной деятельности;
  - климатические условия.

Характерные системные проблемы. Данная модель, несмотря на свою социальную ориентированность, сталкивается с рядом вызовов:

- **Слабые стимулы к эффективности:** гарантированное финансирование по нормативам может порождать практику, при которой главным принципом становится «освоил бюджет — получил такой же в следующем году», что не мотивирует к оптимизации затрат и повышению качества услуг.

- **Дефицит ресурсов:** ограниченный общий бюджет системы часто приводит к формированию длинных очередей на плановую помощь, что ярко проявляется в британской NHS.

- **Нехватка кадров:** финансовые ограничения фонда оплаты труда способствуют «утечке мозгов» в частный сектор и другие страны, что наблюдается, например, в скандинавских странах.

География и современная эволюция: преобладает в Великобритании, Канаде, странах Скандинавии, Испании, Израиле.

Современные модификации. Для борьбы с проблемами системы многие страны активно создают гибридные модели. Они комбинируют базовое нормативное финансирование с элементами рыночных механизмов, такими как:

- **Оплата за объемы** (FFS — оплата за услугу, DRG — оплата за случай лечения, подушевое финансирование — Capitation).

- **Оплата за ценность и результат** (VBP — Value-Based Payment), чтобы стимулировать не количество, а качество и эффективность оказанной помощи.

Строго бюджетное финансирование
(без элементов FFS/DRG/VBP)

Сфера применения: данная модель встречается в странах с государственно-административными системами здравоохранения, где медицинские учреждения получают финансирование непосредственно из государственного бюджета. К числу таких стран относятся Куба, Северная Корея и Венесуэла.

Ключевые вызовы и системные проблемы: экономические ограничения, включая международные санкции и изоляцию, формируют жесткие бюджетные рамки для здравоохранения, что приводит к ряду типичных последствий:

- устаревание материально-технической базы и медицинского оборудования;
- низкий уровень заработных плат медицинских работников, провоцирующий «утечку кадров»;
- хронический дефицит лекарственных средств и расходных материалов;
- распространение неформальных платежей за получение медицинской помощи.

Потенциал и преимущества: несмотря на перечисленные проблемы, системы этого типа демонстрируют успехи в реализации ключевых принципов общественного здоровья:

- Всеобщий охват: обеспечивается доступность базовых медицинских услуг для всего населения.
- Простота администрирования и эффективность: бюджетные модели структурно проще и менее затратны по сравнению со страховыми [35].
- Эффективная профилактика: достигаются хорошие популяционные показатели здоровья за счет централизованных программ вакцинации и диспансеризации.

Пример: Куба. Кубинская система здравоохранения является наиболее ярким примером эффективности данной модели в условиях ограниченных ресурсов [36].

Финансирование: при годовом расходе чуть более 1000 долларов США на душу населения система демонстрирует результаты:

- охват населения медицинским обслуживанием — 99%;
- охват прививками – почти 100%;
- ожидаемая продолжительность жизни приближается к 79 годам;
- младенческая смертность — 5 на 1000 новорожденных.

Международное признание: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает Кубу «примером для подражания» в связи с ее способностью обеспечивать высокие показатели здоровья населения при скромных экономических возможностях.

2.5. Система финансирования медицинских учреждений в современной России

В конце XX века, в ходе перехода страны к рыночной экономике, система здравоохранения также претерпела значительные изменения. Медицинские организации столкнулись с необходимостью «зарабатывать деньги», а модель финансирования стала строиться по зарубежным образцам с разработкой тарифов для оплаты за услуги (FFS), за случаи лечения (DRG), за прикрепление (Capitation).

Сложившаяся система финансирования представляет собой гибридную модель, в которой государственные медицинские организации в России аккумулируют средства из трёх основных источников [37]:

- Фонды обязательного медицинского страхования (ОМС) — около **40%** общего финансирования
- Частные средства населения **(платные услуги)** — около **35%**.
- Бюджеты разных уровней — около **25%**

Поступления из системы ОМС и частные платежи распределяются по тарифным рыночным механизмам (FFS, DRG, Capitation), в результате чего примерно 75% всех финансовых потоков в отечественном здравоохранении напрямую зависят от объёма оказанных услуг. Данный показатель был бы еще выше, если бы не существование узкопрофильных учреждений (например, центров СПИДа, бюро судмедэкспертизы, противотуберкулезных и психиатрических стационаров), финансируемых исключительно по бюджетному нормативу. Таким образом, для большинства медицинских организаций, работающих в системе ОМС и на рынке платных услуг, доминирующей остается зависимость от объёмов оказания медицинской помощи. В то же время эти отношения не являются полностью

рыночными в классическом понимании, поскольку в системе отсутствуют механизмы реальной конкуренции [38]. Как следствие, не функционируют ключевые рыночные механизмы, которые в обычных условиях сдерживают рост тарифов.

Ключевой проблемой данной квазирыночной модели является также фундаментальная асимметрия информации между поставщиком и потребителем медицинских услуг. Пациент, как потребитель, в силу специфики отрасли, как правило, не обладает достаточными знаниями для самостоятельного определения необходимого объёма и качества медицинской помощи. Врач или медицинская организация, выступающие в роли «продавца», напротив, не только определяют потребность, но и формируют предложение. Это создаёт риски возникновения конфликта интересов, выражающегося в возможности навязывания избыточных услуг под видом необходимых.

Распределение **моделей оплаты** варьируется в зависимости от типа медицинской организации и характера оказываемой помощи:

- **Поликлиники (первичное звено):** комбинация подушевого финансирования (capitation) и оплаты за посещение (FFS).
- **Стационары:** оплата по клинико-статистическим группам (КСГ) — российская адаптация системы DRG.
- **Стоматология и диагностика** (МРТ, КТ, УЗИ, лаборатории): преимущественно оплата за услугу (FFS) в рамках территориальной программы ОМС.
- **Частные клиники и ДМС:** доминирующая модель — Fee-for-Service (FFS).

Реальная система значительно сложнее этого схематичного описания. Её многокомпонентная структура включает: 1) подушевой норматив, дифференцированный с учётом пола, возраста и социальных характеристик прикреплённого населения; 2) оплату отдельных диагностических услуг и посещений по принципу FFS; 3) оплату законченных случаев лечения в дневных стационарах на основе КСГ; 4) систему стимулирующих выплат (KPI), интегрированную в эффективный контракт; 5) разветвлённую архитектуру тарифных соглашений и федеративно-региональных коэффициентов; 6) административную надстройку, включающую страховые медицинские организации и элементы фондодержания.

Эта избыточная **сложность и внутренняя противоречивость заложенных стимулов** — между экономией, наращиванием объёмов и отчётностью — порождают системные дисфункции и требуют не косметических корректировок, а пересмотра самих оснований финансовой модели.

Что касается внедрения системы **оплаты за результат (VBP / P4P):** несмотря на логичную привлекательность этой идеи, она до сих пор не принесла прорывных успехов. Основная

причина кроется в методологической сложности: измеримые показатели часто подменяют истинную цель — здоровье пациента.

Рассмотрим в качестве примера проект «Бережливая поликлиника», реализуемый с 2016 года. К «результатам» в нём относят отсутствие очередей, удобство записи, комфортную среду для пациентов и персонала, а также оптимизацию маршрутизации и работы кабинетов. Однако все эти факторы, безусловно важные, не оказывают прямого влияния на здоровье пациентов. Они скорее создают улучшенные условия для оказания медицинской помощи, что может лишь косвенно способствовать достижению значимых для пациента исходов.

Соблюдение протоколов лечения и клинических рекомендаций также нельзя считать результатом в прямом смысле — это, прежде всего, контроль за процессом оказания помощи, а не фиксация клинического исхода. Безусловно, такая практика коррелирует с качеством лечения, но сама по себе не является конечной целью.

Аналогично, показатели по охвату диспансеризацией или вакцинацией отражают выполнение плановых количественных заданий, то есть также относятся к контролю процесса, а не к измерению результата для здоровья.

Даже такие, казалось бы, объективные показатели, как количество осложнений, повторных госпитализаций или уровень контроля хронических заболеваний, нередко подвержены искажениям — в виде приписок, манипуляций со статистикой или сокрытия данных. Поэтому строить систему финансового стимулирования исключительно на их основе представляется нецелесообразным и рискованным.

3. Как оплата за объёмы разрушает медицину

Практически все современные системы здравоохранения (за исключением полностью бюджетных) основаны на оплате «за объёмы» — будь то плата за услугу (FFS), диагностические группы (DRG) или подушевое финансирование (Capitation).

Поскольку доход медицинских организаций напрямую зависит от объёмов оказанной помощи, возникает стимул наращивать эти объёмы любыми способами:

- за счёт увеличения количества реально оказанных услуг;
- за счёт избыточных и ненужных вмешательств;
- за счёт приписок;
- за счёт искажения диагнозов и т. д.

Как отметил директор Института развития общественного здравоохранения Юрий Крестинский: «В системе мотивации врачей, как в развитых экономиках, так и в РФ,

значительное место занимают схемы именно финансовой мотивации при назначении того или иного лечения».[1]

3.1. Примеры, иллюстрирующие приписки и фальсификации

Проблема недобросовестных практик и прямых фальсификаций в здравоохранении носит глобальный характер и фиксируется в различных системах здравоохранения.

Нерациональные расходы. Согласно отчету ОЭСР, около 20% всех расходов на здравоохранение в странах с развитой экономикой являются нерациональными. Это связано с нарушениями добросовестности, включая необоснованные медицинские вмешательства, избыточную диагностику, приписки, мошенничество при выставлении счетов и коррупцию при закупках [39].

Манипуляции с диагнозами. В Европе до 15% случаев диагнозов «подгоняются» под более дорогостоящие DRG-группы для увеличения оплаты [40].

Фиктивные вызовы скорой помощи. В службе скорой медицинской помощи зафиксировано до 17% фиктивных вызовов, которые совершаются для выполнения плановых показателей по тарифу за вызов.[2]

Влияние модели оплаты на статистику. Исследования демонстрируют, что при FFS и DRG-моделях финансирования частота регистрации послеоперационных осложнений варьируется в зависимости от финансовых стимулов, что указывает на манипуляцию данными [41].

Фальсификация отчетности и записей. Широко распространены случаи, когда в отчетности фиксируются медицинские услуги, фактически не оказанные пациенту. Например:

- отметки о пройденной диспансеризации;
- фиктивные посещения поликлиники;
- записи о проведенной вакцинации;
- запись на прием «мертвых душ» с целью выполнения плана по посещаемости.

Подобные действия не только искажают медицинскую статистику, но и создают «искусственные очереди», лишая реальных пациентов своевременного доступа к помощи.[3]

3.2. Селекция пациентов

[1] https://ren.tv/news/v-mire/36689-eksperty-rasskazali-zachem-vrachi-staviat-lozhnye-diagnozy?ysclid=mg4xneprz7540695526 (Дата обращения 07.09.2025)
[2] https://medrussia.org/30350-skoraya-pomoshh-chtobi-vipolnit-plan-z/ (Дата обращения 07.09.2025)
[3] https://iz.ru/1742239/sergei-gurianov/pokazatelnye-funktcii-zachem-vrachi-pripisyvaiut-patcientam-dispanserizatciiu (Дата обращения 07.09.2025)

Клиники уклоняются от сложных и затратных случаев. Предпочтение отдается "выгодным" пациентам (малозатратным, но с «дорогим» диагнозом) [42].

3.3. Манипуляции с отчетностью

Проблема проявляется в двух основных формах:

- Прямые приписки услуг. Фиксируются массовые случаи внесения неоказанных медицинских услуг в амбулаторные карты для выполнения плановых показателей[4].
- Системное искажение данных. Под давлением администрации в медицинских организациях формируется «культура обмана», при которой врачи вынуждены «подгонять» статистическую отчетность для демонстрации требуемых результатов[5].

Общественное мнение также отражает серьезность этой проблемы: по данным соцопроса, сфера здравоохранения воспринимается как одна из самых коррумпированных, что во многом связано с подобными манипуляциями[6].

3.4. Кейсы причинения вреда пациентам, связанные с экономическими стимулами

Некорректное влияние финансовых механизмов в здравоохранении может приводить к прямым или косвенным негативным последствиям для пациентов. Среди таких кейсов можно выделить:

- **Выбор метода лечения на основе экономической выгоды.** В некоторых случаях способ оперативного вмешательства выбирается исходя из его экономической эффективности для медицинского учреждения, а не из принципа максимальной пользы и безопасности для пациента [43]. Это ставит под угрозу качество лечения и может привести к ухудшению здоровья.
- **Необоснованное назначение лекарств.** В онкологии выбор химиотерапевтических препаратов иногда определяется не медицинской эффективностью, а меркантильными интересами врачей, связанными с выплатами от фармакомпаний [44].
- **Избыточные хирургические вмешательства.** Некоторые исследования, разборы случаев и экспертные заключения свидетельствуют о выполнении операций без должных медицинских показаний. [45-47].
- **Установка «коммерческого» диагноза.** Данная практика предполагает умышленную постановку неверного предварительного диагноза с целью

[4] https://rg.ru/2020/01/15/reg-cfo/pochemu-polikliniki-pripisyvaiut-lishnie-uslugi-pacientam.html (Дата обращения 07.09.2025)
[5] https://iz.ru/1519059/veronika-kulakova/tochnyi-proschet-meditcinskikh-chinovnikov-nakazhut-za-narisovannuiu-statistiku (Дата обращения 07.09.2025)
[6] https://inkazan.ru/news/2023-11-15/tatarstantsy-schitayut-chto-sfera-zdravoohraneniya-samaya-korrumpirovannaya-3100033 (Дата обращения 07.09.2025)

проведения длительного, необоснованного и дорогостоящего обследования и лечения. Основной ущерб здесь — финансовый (неоправданные расходы пациента), но также сохраняются риски ятрогенных осложнений от ненужных медицинских манипуляций.[7]

3.5. Экономический ущерб

При оплате по модели FFS финансовые потери в результате оказания избыточного объёма или ненужных услуг несёт плательщик. При использовании подушевой оплаты (Capitation) или оплаты по DRG финансовые риски смещаются в сторону медицинской организации. Чтобы избежать убытков, исполнитель может начать необоснованно экономить, сокращая объём необходимых обследований или назначая более дешевые, но, возможно, менее эффективные лекарства. Таким образом, при любой из этих моделей оплаты в конечном счёте может пострадать пациент (потребитель), либо получая излишнюю, либо недостаточную медицинскую помощь [48].

Рост бюрократической нагрузки: в исследовании Смирновой В.И. указывается, что значительную часть времени врачи тратят на страховую отчетность, до 30% бюджета медучреждений расходуется на документооборот [49].

3.6. Кризис доверия к врачам со стороны пациентов

Подрыв авторитета медицинских работников.

Пациенты сомневаются в объективности медицинских назначений, по данным опроса ВЦИОМ, почти половина россиян считают, что врачи «вытягивают деньги»[8].

3.7. Кризис доверия к врачам со стороны государства

Система штрафов и судебных преследований врачей, введенные государством, в сочетании с рыночными механизмами FFS (оплата за услугу) и DRG (оплата за случай) усиливают риски и для пациентов, и для медиков. При FFS – избыточные назначения, при DRG – экономия на обследованиях. Попытки контролировать эти риски и управлять лечебно-диагностическим процессом путем внедрения стандартов и клинических рекомендаций оказываются недостаточно эффективными.

Выявление связи между неблагоприятным исходом лечения и избыточными назначениями или недостаточными обследованиями расцениваются или как растрата средств, или как

[7] https://dentalmagazine.ru/pravo/ponjatie-o-kommercheskom-diagnoze.html?ysclid=mgb0r03r8a339184504 (Дата обращения 07.09.2025)
[8] https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/medicina-dlja-vsekh-monitoring?ysclid=mggo15rrk1678563360 (Дата обращения 07.09.2025)

халатность. Врач становится "крайним" в системе, где риски созданы экономическими стимулами.

Пока врач думает о тарифе (FFS) или экономии (DRG), он не думает о пациенте. А когда случается беда — система наказывает его за то, чему сама способствовала. Таким образом, врач постоянно работает в условиях профессионально-этического конфликта: приходится выбирать между «помочь» и «заработать». Конфликт интересов усугубляется давлением администрации [50].

Как с этими вызовами справляются в успешных системах здравоохранения?

4. Пример успешной системы здравоохранения: Сингапур

Система здравоохранения Сингапура признаётся одной из самых эффективных в мире [51]. Пройдя путь от бесплатной медицины по британской модели, она трансформировалась в уникальную гибридную систему.

Ключевые особенности:

- **Отказ от DRG в пользу глобального бюджетирования.** В отличие от распространённой модели диагностически связанных групп (DRG), Сингапур использует глобальное бюджетирование с элементами оплаты по результатам (Value-Based Payment, VBP). Государственные больничные кластеры (например, SingHealth) получают фиксированные бюджеты, что способствует финансовой стабильности и эффективности.
- **Ограниченное применение FFS.** Оплата за услугу (FFS) применяется выборочно — преимущественно в частном секторе и в качестве доплаты (соплатежей) пациентов в государственном секторе. Этот механизм контролируется жёсткими лимитами, например, через личные накопительные счета MediSave (максимум S$5 000 в год на амбулаторную помощь).

Причины эффективности:

- **Сбалансированная модель финансирования.** Гибридная модель с доминированием нормативного бюджетирования демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с чисто рыночными системами, не жертвуя качеством.

- **Сдерживание спроса через соплатежи.** Система соплатежей предотвращает рост необоснованного спроса на медицинские услуги [52].

- **Парадигма «здоровье как результат».** В основе современных преобразований лежит смена парадигмы: от рассмотрения «здоровья как продукта» (что воплощено в модели DRG) к пониманию «здоровья как результата». Это находит практическое

выражение во внедрении VBP — оплаты за ценность, где финансирование привязано к улучшению показателей здоровья пациента (например, по снижению реадмиссий. Данный подход апробируется в пилотных проектах).

- **Контроль над FFS.** Для сдерживания расходов при использовании FFS действуют дополнительные механизмы:
    - Централизованный аудит: использование искусственного интеллекта для анализа закупок и тарифов с целью выявления манипуляций.
    - Этические комитеты: внутренние комитеты в медицинских организациях оценивают целесообразность назначений.

Распространение FFS по секторам:

Сектор	Доля FFS	Примеры применения
Частные клиники	70–80%	Стоматология, МРТ, пластическая хирургия
Государственные больницы	15–30%	Платные палаты классов А/В1, некоторые диагностические процедуры
ДМС	90–95%	Полное покрытие коммерческих услуг

Вывод: таким образом, на примере одной из наиболее эффективных современных систем здравоохранения видно, что в ней преобладает бюджетное нормативное финансирование, а роль рыночных механизмов строго ограничена: модель DRG отсутствует, а FFS жёстко контролируется. Оплата за результат (VBP) внедряется постепенно, в рамках пилотных проектов.

Обсуждение

5. Поиск оптимальной модели

5.1. Потрясения изменяют общество

Потрясения служат катализатором изменений в обществе. Его развитие во многом определяется диалектическим взаимодействием двух эволюционно сформированных факторов: биологического, выражающегося в стремлении к выживанию, репродукции и доминированию, и социального, основанного на альтруизме, кооперации и справедливости. Эти силы находятся в постоянном противоречии: биологическое начало

обостряет конкуренцию и неравенство, тогда как социальное — смягчает противоречия и обеспечивает прогресс.

Исторический путь общества — это не линейное восхождение к идеалу, а волнообразное или, если угодно, спиралевидное движение, сочетающее прогресс и регресс. В его рамках человечество постепенно эволюционирует от биологических импульсов к гуманитарным ценностям, от стремления к доминированию — к нормам справедливости. При этом сфера помощи ближнему, в частности медицина, изначально была основана на гуманитарных принципах, поскольку сострадание и альтруизм лежат в самой её природе. В разных общественных формациях медицине удавалось сохранять эту направленность, что особенно ярко проявилось в эпоху СССР, достижения которой в этой области были впечатляющими.

Распад Советского Союза и переход к рыночной экономике ознаменовали собой поворот в сторону доминирования биологического фактора, что привело к эрозии общечеловеческих ценностей, росту социальной напряжённости и межгосударственным конфликтам.

Этот сдвиг затронул и медицину, как никогда ранее. Под давлением новых экономических тенденций, когда общая идеология, а также прямое принуждение медиков к постоянному учёту прибылей и убытков в рамках моделей FFS/DRG, привели к фундаментальной перестройке профессионального сознания. В среде медицинских работников стали доминировать биологические импульсы к личной выгоде и обогащению. В результате стремление к извлечению прибыли превратилось в мощную движущую силу, подменяющую собой профессиональную мотивацию, подрывая тем самым гуманитарные идеалы, лежавшие в основе медицинской деятельности.

Это породило тревожные тенденции: рост количества избыточных услуг, ненужных исследований и даже операций, распространение приписок и селекцию «выгодных» пациентов.

Оплата за объёмы приводит к фрагментации лечебного процесса на отдельные услуги. В этих условиях интегрированный подход, нацеленный на лечение пациента как целостной личности, а не просто на борьбу с болезнями, утрачивает своё значение. Это системная проблема, ведь именно пациенто-ориентированность лежит в основе достижения наилучших результатов.

Следствия этой болезни здравоохранения — приписки, искажения, вред пациентам, судебные тяжбы и колоссальные экономические издержки — широко освещаются в общественных СМИ.

При этом академическая наука зачастую сосредоточена на изучении источников финансирования, способов сбора и аккумулирования финансовых средств, на изучении

финансовых потоков и порядка их администрирования, на расчетах объемов гарантированной помощи населению…

Однако критически важному вопросу — почему врачи вынуждены заниматься подсчётом прибылей и убытков и как это разрушает гуманитарную сущность медицины — в научной литературе уделяется незаслуженно мало внимания.

Противоречие между логикой FFS/DRG и гуманистической миссией медицины остаётся нераспознанным, хотя именно оно является коренной причиной многих системных проблем.

Спустя три десятилетия, перед лицом внешних угроз — таких как расцветающая русофобия и неонацизм, на которые ответом стала специальная военная операция, — российское общество начало консолидироваться. Началось возрождение коллективных ценностей и идеологии человеколюбия, что знаменует собой новый этап усиления социального, альтруистического начала в противовес эгоистическому.

Ощущается необходимость смены господствующей социальной парадигмы. Генетика накопительства и рыночная логика не могут оставаться доминирующими принципами в обновляющемся обществе. Приоритет должны получать социально ориентированные и альтруистические модели поведения - те самые, что характеризуют зрелую человеческую цивилизацию. Чувство человеческой общности не должно замыкаться в узком кругу родственных связей. Оно естественным образом должно распространяться на все общество.

Однако построение альтруистической модели общества представляет собой исключительно сложную и долгосрочную задачу. Подобная трансформация требует:

- коренного изменения социальных институтов;
- перестройки глубинных поведенческих паттернов;
- преодоления методологической проблемы управления столь масштабными процессами.

На сегодняшний день ставить такую задачу нереалистично. Другое дело медицина.

5.2. Медицина как модель для гуманизации общества

В России в профессию врача традиционно шли люди особого склада, с врождённой склонностью к альтруизму и способностью к самоотверженному труду. Ими двигала не меркантильность, а внутренняя мотивация. По меткому замечанию А.П. Чехова «профессия врача — это подвиг, она требует самоотвержения, чистоты души и чистоты помыслов». Рыночные подходы к финансированию вынуждают современных медиков думать о «хлебе насущном», зачастую ставя материальные факторы выше нравственных императивов.

Медицина по своей сути не может и не должна измеряться исключительно рыночными категориями. Врачевание — это прежде всего служение, а не услуга. И потому наша общая задача — вернуть этой благородной профессии её изначальный, гуманистический смысл. Сфера медицинской помощи, обладающая альтруистической природой, способна стать моделью и отправной точкой для преобразования общества. Именно в ней можно отработать принципы социального взаимодействия, которые в перспективе могут быть масштабированы и на другие сферы жизни.

Перед нами выбор:

> **Сделать основой медицины альтруизм и гуманизм,** ведь её изначальная цель – помощь людям. Этот путь укрепляет морально-этические основы профессии, повышает добросовестность врачей и противопоставляет человеческие ценности сугубо рыночным подходам, ведущим к коммерциализации лечения и конфликту интересов
>
> **или**
>
> **Остаться в рамках рыночных гибридных моделей финансирования**, пытаясь обуздать нами же разожжённые инстинкты накопительства – и бесконечно бороться с приписками, искажениями и обманом.

Для России, с её традиционным приоритетом духовного над материальным и особым морально-этическим укладом, **очевиден выбор в пользу гуманизации медицины**.

Что для этого нужно?

Бюджетные модели (СССР, Куба, NHS) и гибридные модели со значительными ограничениями оплаты за объемы (Сингапур) доказали: при адекватном финансировании они свободны от пороков биологизации поведения и фрагментации медицинской практики.

5.3. Ключевые шаги по преобразованию системы

5.3.1. Отказ от оплаты за объёмы (FFS, DRG), искажающие мотивацию медиков. (Вызывают дисфункции, приписки, селекцию, вред пациентам).

5.3.2. Ликвидация страховых посредников, деятельность которых приводит к увеличению бюрократической нагрузки и неоправданному расходованию средств бюджета здравоохранения. (Рост бюрократической нагрузки, материальными затратами)

5.3.3. Переход к глобальному бюджетному финансированию как базовой модели финансирования регионов и кластеров с жёстким контролем и привязкой к реальным

потребностям (централизованное планирование). Объем средств распределяется между территориями и учреждениями на основе нормативов, учитывающих комплекс демографических, медико-социальных, экономических и инфраструктурных факторов. (Обосновывается успехом системой Семашко в ведомственных учреждениях СССР, системами Сингапура, Кубы).

5.3.4. Введение системы небольших платежей за посещение в качестве меры по сдерживанию необоснованного спроса на медицинскую помощь (аналог практики соплатежей, применяемой в ряде стран, например, Сингапура).

5.3.5. Переориентация методологии VBR с контроля процессов оказания помощи на оценку результатов. Основополагающим принципом должен стать переход от финансирования медицинских процессов к оплате результатов на двух основных уровнях – индивидуальном (пациентском) и популяционном:

- Оценка результата на индивидуальном уровне. **К**лючевым критерием здесь должны стать субъективные, но стандартизированные показатели, оцениваемые самим пациентом**: а)** удовлетворенность качеством полученной медицинской помощи, взаимодействием с персоналом (врачами, медсёстрами) и условиями в медицинской организации; **б)** удовлетворенность **к**ачеством жизни, связанным со здоровьем **–** оценкой влияния лечения и состояния здоровья на повседневное функционирование и благополучие пациента.

  Для обеспечения объективности сбор этих данных должен быть вынесен за пределы медицинских организаций. Эту функцию целесообразно поручить независимым структурам (например, специальным подразделениям социальных служб или специализированным агентствам), что позволит минимизировать влияние «исполнителя» на оценку.

  О*ценка результата на индивидуальном уровне должна является ключевым индикатором и проводиться в обязательном порядке в соответствии с установленными регламентами по срокам и количественным параметрам.*

- Оценка результата на популяционном уровне. На этом уровне результат измеряется агрегированными показателями общественного здоровья, такими как:
  - медико-демографические показатели (смертность, в том числе предотвратимая; ожидаемая продолжительность здоровой жизни; рождаемость);
  - заболеваемость (общая и по основным классам болезней);
  - показатели инвалидности;
  - данные о физическом развитии населения.

Важно понимать, что эти индикаторы инерционны и находятся под влиянием широкого спектра социально-экономических, а не только медицинских факторов. Их прямая привязка к операционному финансированию организаций здравоохранения затруднительна.

Возможный механизм влияния: данные показатели могут служить основой для системы рейтингования медицинских организаций или территориальных систем здравоохранения, что, в свою очередь, может косвенно влиять на бюджетное планирование и распределение ресурсов (например, через повышающие коэффициенты). Ключевой принцип: такие финансовые корректировки не должны приобретать характер продолжительных, регулярных и гарантированных доплат, иначе их стимулирующий эффект нивелируется.

Учёт косвенных индикаторов: в качестве дополнительных маркеров результативности системы можно рассматривать косвенные индикаторы, отражающие успешность профилактической работы:

- приверженность населения программам диспансеризации и вакцинопрофилактики;
- распространённость практик здорового образа жизни.

Эти данные помогают оценить, насколько эффективно система формирует ответственность за здоровье и предотвращает заболевания.

Для наглядности приведем сравнительную характеристику существующей системы финансирования здравоохранения РФ и предлагаемой модели.

В существующей системе: FFS и DRG — основа финансирования, а бюджет выступает в роли «довеска».

В предлагаемой модели создается не «гибрид», а принципиально иная архитектура:

- Бюджет – основа финансирования, а не один из второстепенных источников.
- FFS и DRG – исключены из государственного сектора.
- VBP - не элемент тарифа, а надстройка над стабильным бюджетом. В виде системы бюджетных надбавок.
- Символические платежи за посещение - инструмент регуляции поведения пациентов, а не способ дополнительного заработка.

Это не эволюционное усовершенствование, а смена парадигмы.

Таблица 1. Сравнение существующей в РФ модели и предлагаемой модели.

Критерий	Существующая модель (РФ)	Предлагаемая модель
База финансирования	Гибрид: ОМС (FFS/DRG/Capitation) + платные услуги + бюджет	Глобальный бюджет (нормативное финансирование) как единственная базовая статья дохода
Роль FFS/DRG	Доминирующая (≈75% доходов)	Полный отказ от FFS и DRG в государственном секторе
Роль VBP	Пилотные проекты, подмена результата процессом	Система бюджетных надбавок за реальные, отсроченные исходы, измеряемые независимо
Стимулы	Наращивание объёмов / экономия на качестве	Качество жизни, удовлетворённость, популяционное здоровье
Сдерживание спроса	Формально — отсутствует	Символические платежи за посещение (аналог Сингапура)
Страховые посредники	Присутствуют (СМО)	Ликвидация

5.3.6. Повышение престижа и статуса медицинских работников.

Материальная и социальная поддержка:

- достойное денежное вознаграждение: неукоснительное выполнение майских указов (зарплата на уровне 200% от средней по региону);
- прозрачная система надбавок за результаты труда;
- поддержка в обеспечении жильем: развитие программ льготной ипотеки и субсидий для медицинских работников, особенно в сельской местности и моногородах.

Улучшение условий труда:

- оснащение рабочих мест современным оборудованием и цифровыми системами;
- оптимизация режима труда и отдыха для предотвращения профессионального выгорания.

5.3.7. Формирование новой профессиональной культуры.

Государственное и публичное признание:

- учреждение престижных государственных и региональных наград, званий и ежегодных премий (по аналогии с японской системой, где врач — уважаемый член общества);
- продвижение в СМИ позитивных образов и реальных историй врачей (возрождение культа врача-героя, как в СССР).

Нематериальные стимулы и развитие:

- карьерный рост через систему наставничества (mentorship), где опытные специалисты курируют молодых (модель британской NHS);
- предоставление льготных путевок, доступа к научным стажировкам и конференциям.

Развитие этических принципов и мягких навыков (soft skills):

- обновление «Клятвы врача» — превращение ее из формальности в ежегодное публичное обязательство перед коллегами и пациентами (опыт Канады);
- внедрение в систему непрерывного медицинского образования (НМО) обязательных тренингов по коммуникации и эмпатии (как в Швеции, где на soft skills отводится до 20% обучения);
- создание этических комитетов в медучреждениях для консультативной помощи в сложных случаях, а не для карательных функций (модель Германии);
- внедрение платформы с кейс-стади для отработки этических дилемм.

5.3.8. Поддержка профессиональных сообществ и забота о здоровье медиков.

Усиление роли профессиональных ассоциаций: наделение врачебных ассоциаций реальными полномочиями в вопросах разработки стандартов, сертификации и этики (модель Швейцарии).

Развитие корпоративной культуры: формирование традиций, укрепляющих профессиональный дух: дни памяти врачей-новаторов, корпоративные церемонии (как в японских клиниках).

Система психологической помощи: внедрение обязательных супервизий и программ профилактики эмоционального выгорания (опыт Израиля). Это ключевой ресурс для сохранения мотивированного и способного к сопереживанию специалиста.

5.3.9. Прозрачность и репутация.

Внедрение системы цифровой репутации: создание платформы с открытыми отзывами пациентов и экспертной оценкой коллег (по типу IWantGreatCare), но без создания «рейтинговой гонки», что позволит сформировать объективный и многогранный образ специалиста.

Предложенный комплекс мер по реформированию здравоохранения направлен на глубокую трансформацию трудовой мотивации. Эта трансформация основана на переходе от рыночной модели к модели служения и на целенаправленном формировании новой социально-культурной и альтруистической профессиональной среды.

5.4. Дополнительные меры

Параллельно с этими фундаментальными изменениями реформа должна решать ряд критически важных организационных и технологических задач, таких как:

- цифровизация и внедрение ИИ: автоматизация рутинного контроля, внедрение консультативных диагностических систем, создание прозрачных механизмов оценки новых технологий;
- рациональное планирование ресурсов: размещение оборудования и кадров исходя из потребностей пациентов;
- развитие мобильных выездных бригад и телемедицины для повышения доступности помощи;
- поддержка медицины в сельских и отдалённых районах через налоговые льготы, компенсации затрат и другие стимулы;
- смещение акцента на профилактику: реализация эффективных программ вакцинации и диспансеризации, нацеленных на формирование ответственности, а не на формальное выполнение планов.

Детальное рассмотрение этих практических вопросов выходит за рамки данной статьи, фокусирующейся на ценностных и мотивационных основах реформы.

Заключение

Ключевая проблема заключается в том, что существующие в медицине доминирующие финансовые модели (FFS, DRG) не поддерживают гуманистическую миссию, но активируют и поощряют противоположные, индивидуалистические и меркантильные мотивы, вступая в антагонизм с природой врачевания.

В противоположность этому при бюджетной модели обеспечивается стабильность и снимается стимул к накрутке объемов. Внутри этой модели необходимо внедрять дополнительные бюджетные надбавки за результаты, измеряемые на индивидуальном (пациентском) уровне, на популяционном уровне и за дополнительные косвенные индикаторы здоровья.

Сдерживание необоснованного спроса можно обеспечить системой небольших платежей за посещения.

В соответствии с тезисом К. Маркса о том, что «бытие определяет сознание», построение системы, поощряющей служение, а не извлечение прибыли, способно вернуть медицине её высший смысл и изменить общественное восприятие профессии врача.

Здоровье является не товаром, а фундаментальным правом человека. Реализация этого права требует отказа от рыночных догм в пользу общественного договора, в рамках которого медицина становится инструментом гуманизации, а не обогащения.

Инвестируя в повышение статуса врача, общество инвестирует в собственное здоровье и благополучие. Данная трансформация представляет собой не просто отраслевую реформу, но прагматичный выбор в пользу финансовой модели, которая институционально поддерживает гуманистическую миссию медицины через стабильное бюджетирование и целевые стимулы за результат.

Медицина — это зеркало социума. Если в ней доминирует «биология наживы», общество можно считать больным. Если же в её основе лежит альтруизм — такое общество жизнеспособно и имеет здоровое будущее.

Список литературы

1. Райт Р. Моральное животное. Москва: АСТ, Neoclassic; 2020. 510 с.

2. Trivers RL. The evolution of reciprocal altruism. *Q Rev Biol*. 1971;46(1):35-57. doi: 10.1086/406755.

3. Hamilton WD. The genetical evolution of social behaviour. *J Theor Biol*. 1964;7(1):1-52. doi: 10.1016/0022-5193(64)90038-4.

4. Эфроимсон ВП. Педагогическая генетика. Родословная альтруизма. Москва: Экология и жизнь; 2011. 400 с.

5. Walum H, Westberg L, Henningsson S, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(37):14153-14156. doi: 10.1073/pnas.0803081105.

6. Кропоткин ПА. Взаимопомощь как фактор эволюции. Москва: Ред. журн. «Самообразование»; 2011. 251 с.

7. Кропоткин ПА. Этика: Происхождение и развитие нравственности. Т. 1. Петроград; Москва: Голос труда; 1922. 342 с.

8. Wilson DS, Sober E. Reintroducing group selection to the human behavioral sciences. *Behav Brain Sci*. 1994;17(4):585-608. doi: 10.1017/S0140525X00036104.

9. Putnam RD. The prosperous community: Social capital and public life. *Am Prospect*. 1993;4(13):35-42.

10. Fukuyama F. Trust: the social virtues and the creation of prosperity. New York: Free Press; 1995. 457 p.

11. Ostrom E. Governing the commons: the evolution of institutions for collective action. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. 280 p.

12. Golding W. Lord of the Flies. London: Faber and Faber; 1954. 248 p.

13. Dunbar RIM. The anatomy of friendship. *Trends Cogn Sci*. 2018;22(1):32-51.

14. Dunbar RIM. Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behav Brain Sci*. 1993;16(4):681-735. doi: 10.1017/S0140525X00032325.

15. Dunbar RIM. Grooming, Gossip and the Evolution of Language. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1998. 230 p.

16. Маркс К. Капитал. Критика политической экономии. Т. 1. Москва: Эксмо; 2021. 1200 с.

17. Маркс К. Критика Готской программы. В кн.: Маркс К., Энгельс Ф. Соч.: в 50 т. Т. 19. 2-е изд. Москва: Госполитиздат; 1952. С. 9-32.

18. Ленин ВИ. Империализм как высшая стадия капитализма. В кн.: Полн. собр. соч.: в 55 т. Т. 27. 5-е изд. Москва: Политиздат; 1969. С. 299-426.

19. Маркс К, Энгельс Ф. Манифест Коммунистической партии. В кн.: Соч.: в 50 т. Т. 4. 2-е изд. Москва: Госполитиздат; 1955. С. 419-459.

20. Ханин ГИ. Динамика экономического развития СССР. Новосибирск: Наука; 1991. 180 с.

21. Левада ЮА. Человек приспособленный. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 1999;5:7-17.

22. Гудков ЛД. Негативная идентичность: Статьи 1997-2002 годов. Москва: Новое литературное обозрение; 2004. 816 с.

23. Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: An analysis of decision under risk. *Econometrica*. 1979;47(2):263-291. doi: 10.2307/1914185.

24. Сакс Д. Цена цивилизации. Пер. с англ. Москва: Издательство Института Гайдара; 2012. 349 с.

25. Лобазова ОФ. Актуализация православного аскетизма в условиях кризиса экологии и морали. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;1(103):141-144.

26. Корсакова СВ, Корсакова ВЕ. Коммерциализация медицины и её влияние на этику врача. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022;6:18-22. doi: 10.17513/srms.1296.

27. Веселовский ББ. История земства за сорок лет: в 4 т. Т. 3. Санкт-Петербург: Изд-во О. Н. Поповой; 1911. 800 с.

28. Кузьмин ВЮ. Власть, общество и земская медицина (1864-1917 гг.). Самара: Самар. ун-т; 2003. 391 с.

29. Мирский МБ. Медицина России XVI-XIX веков. Москва: Российская политическая энциклопедия (РОССПЭН); 1996. 400 с.

30. Мирский МБ. Медицина Древней Руси. Москва: Родина; 2018. 414 с.

31. Егорышева ИВ. Проблема доступной медицинской помощи в дореволюционной России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013;4:52-56.

32. Сухарева ИА, Певзнер ДА. Платные и бесплатные медицинские услуги: исторические параллели развития. *История медицины*. 2020;23(4):65-71.

33. Омельяновский ВВ, Федяева ВК. Оценка долгосрочных изменений (сценариев) в системе здравоохранения в условиях современного технологического развития и ценностно-ориентированных подходов. Москва: РАНХиГС; 2020. 52 с.

34. Donabedian A. The quality of care: How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743-1748. doi: 10.1001/jama.1988.03410120089033.

35. Улумбекова ГЭ. Здравоохранение России. Что надо делать. Состояние и предложения. 2019-2024 гг. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 416 с. doi: 10.33029/9704-5417-6-3-HR-2019-1-416.

36. Pupo Ochoa Y. Analysis of the national health system of Cuba. *RUDN J Econ*. 2020;28(4):737-750. doi: 10.22363/2313-2329-2020-28-4-737-750.

37. Улумбекова ГЭ, Гиноян АБ, Калашникова АВ, Альвианская НВ. Финансирование здравоохранения в России (2021-2024 гг.). Факты и предложения. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2019;5(4):4-19. doi: 10.24411/2411-8621-2019-14001.

38. Шишкин СВ. Эволюция и перспективы системы обязательного медицинского страхования в России. *Экономическая политика*. 2023;18(1):8-33. doi: 10.18288/1994-5124-2023-1-8-33.

39. OECD. Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD Publishing; 2017. doi: 10.1787/9789264266414-en.

40. Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M, eds. Diagnosis-Related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals. Berkshire (UK): Open University Press, McGraw-Hill Education; 2011. 458 p.

41. Eappen S, Lane BH, Rosenberg B, et al. Relationship between occurrence of surgical complications and hospital finances. *JAMA*. 2013;309(15):1599-1606. doi: 10.1001/jama.2013.2773.

42. Горина АП, Иншакова НН. Сильные и слабые стороны платной медицины. *Научный результат. Социальные и гуманитарные исследования*. 2020;6(2):105-117.

43. Мартьянов ИН. Экономические аспекты работы стационара или экономическая эффективность неэффективных методов лечения. *Менеджер здравоохранения*. 2005;1:29-32.

44. Mitchell AP, Dusetzina SB, Mishra Meza A, Bach PB. Pharmaceutical industry payments and delivery of non-recommended and low value cancer drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2023;383:e075512. doi: 10.1136/bmj-2023-075512.

45. Jain R. «Unnecessary hysterectomies»: are India's clinics exploiting an insurance loophole for profit? *BMJ*. 2024;387:q2470. doi: 10.1136/bmj.q2470.

46. Tanne JH. Covid-19: US hospitals continued to perform unnecessary surgeries during pandemic. *BMJ*. 2022;377:o1254. doi: 10.1136/bmj.o1254.

47. Dyer O. US obstetrician who performed unnecessary surgery is sentenced to 59 years. *BMJ*. 2021;373:n1317. doi: 10.1136/bmj.n1317.

48. Emrani Z, Amiresmaili M, Daroudi R, et al. Payment systems for dialysis and their effects: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023;23:45. doi: 10.1186/s12913-022-08974-4.

49. Смирнова ВИ. Бюрократическая нагрузка на врачей первичного звена. *Здравоохранение*. 2023;2:56-61.

50. Родин АС, Лоскутова ОЮ, Сарбашева ПА, Гришин НС. Исследование конфликта интересов в медицине по результатам опроса врачей. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2023;3:28-35.

51. Аксенова ЕИ, Бессчетнова ОВ. Показатели доступности и качества медицинской помощи, обеспечивающие удовлетворенность населения медицинской помощью в различных странах мира. Экспертный обзор. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021. 40 с.

52. Rosenwasser TA. Un-constitutional medicare: Poisonous fruit of the poison tree. *J Am Physicians Surg*. 2020;25(3):73-78.

Society and Medicine: Evolutionary Dynamics, Financing, and Work Motivation

Martyanov I. N. [1]
PhD (Medicine), Physician;
ORCID: 0000-0002-6318-0470

[1] *LLC "Center for Allergology and Immunology", 17 Pushkin St., Anapa, Krasnodar Region, 353440, Russia*

Corresponding author: *Igor N. Martyanov,* ***e-mail:*** *minizubr@yandex.ru*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *The author declares no explicit or potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.*
Received: *03.06. 2026*
Accepted: *31.07.2026*

Abstract

Significance. Globally, there is a steady increase in healthcare expenditures accompanied by a simultaneous decline in the accessibility of medical care. A crisis of trust is escalating among patients, healthcare professionals, and administrative bodies. Insurance-based principles of healthcare organization and financing remain dominant in modern medicine. Efforts to identify strategies for reducing risks, lowering costs, improving accessibility, and restoring trust have proven ineffective. **Research Objective.** To analyze the conflict between the humanitarian mission of medicine and the economic incentives embedded in dominant "fee-for-volume" models (fee-for-service, case-based payment), and, based on this analysis, to formulate conceptual proposals for the discussion on reforming healthcare financing in Russia. **Materials and Methods.** Evolutionary-biological analysis, economic-behavioral

analysis, sociological and historical-cultural modeling, systems analysis, comparative method. **Results.** The dialectical interaction of biological instincts (competition, accumulation drive) and social norms (altruism, cooperation, justice) is one of the significant factors in the development of society and models of healthcare organization. Dominant fee-for-service payment systems enter into an antagonistic contradiction with the specific humanistic nature of medicine. The fundamental conflict between market economic mechanisms and the humanistic nature of medicine distorts the professional values of physicians and undermines trust-based relationships with patients. Budgetary models, through a system of public regulation and estimated financing, create an environment conducive to the manifestation of humanism and, given adequate resource provision, demonstrate high efficiency. **Conclusions.** A civilizational choice in favor of abandoning market dogmas in healthcare is necessary. A roadmap for key reform directions for Russia is proposed.

Keywords: evolutionary biology, biosocial determinants, healthcare financing, fee-for-volume, value-based payment, Semashko system, budget financing, Singapore, medical ethics, physician motivation, healthcare reform

References

1. Rayt R. *Moral'noe zhivotnoe* [The Moral Animal]. Moscow: AST, Neoclassic; 2020. 510 p. (In Russ.).

2. Trivers RL. The evolution of reciprocal altruism. *Q Rev Biol*. 1971;46(1):35-57. doi: 10.1086/406755.

3. Hamilton WD. The genetical evolution of social behaviour. *J Theor Biol*. 1964;7(1):1-52. doi: 10.1016/0022-5193(64)90038-4.

4. Efroimson VP. *Pedagogicheskaya genetika. Rodoslovnaya al'truizma* [Pedagogical Genetics. The Genealogy of Altruism]. Moscow: Ekologiya i zhizn'; 2011. 400 p. (In Russ.).

5. Walum H, Westberg L, Henningsson S, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(37):14153-14156. doi: 10.1073/pnas.0803081105.

6. Kropotkin PA. *Vzaimopomoshch' kak faktor evolyutsii* [Mutual Aid: A Factor of Evolution]. Moscow: Red. zhurn. «Samobrazovanie»; 2011. 251 p. (In Russ.).

7. Kropotkin PA. *Etika: Proiskhozhdenie i razvitie nravstvennosti*. T. 1 [Ethics: Origin and Development of Morality. Vol. 1]. Petrograd; Moscow: Golos truda; 1922. 342 p. (In Russ.).

8. Wilson DS, Sober E. Reintroducing group selection to the human behavioral sciences. *Behav Brain Sci*. 1994;17(4):585-608. doi: 10.1017/S0140525X00036104.

9. Putnam RD. The prosperous community: Social capital and public life. *Am Prospect*. 1993;4(13):35-42.

10. Fukuyama F. *Trust: the social virtues and the creation of prosperity*. New York: Free Press; 1995. 457 p.

11. Ostrom E. *Governing the commons: the evolution of institutions for collective action*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990. 280 p.

12. Golding W. *Lord of the Flies*. London: Faber and Faber; 1954. 248 p.

13. Dunbar RIM. The anatomy of friendship. *Trends Cogn Sci*. 2018;22(1):32-51.

14. Dunbar RIM. Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behav Brain Sci*. 1993;16(4):681-735. doi: 10.1017/S0140525X00032325.

15. Dunbar RIM. *Grooming, Gossip and the Evolution of Language*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1998. 230 p.

16. Marks K. *Kapital. Kritika politicheskoy ekonomii*. T. 1 [Capital. Critique of Political Economy. Vol. 1]. Moscow: Eksmo; 2021. 1200 p. (In Russ.).

17. Marks K. Kritika Gotskoy programmy [Critique of the Gotha Programme]. In: Marks K, Engel's F. *Soch.: v 50 t. T. 19*. 2-e izd. Moscow: Gospolitizdat; 1952. p. 9-32. (In Russ.).

18. Lenin VI. Imperializm kak vysshaya stadiya kapitalizma [Imperialism as the Highest Stage of Capitalism]. In: *Poln. sobr. soch.: v 55 t. T. 27*. 5-e izd. Moscow: Politizdat; 1969. p. 299-426. (In Russ.).

19. Marks K, Engel's F. Manifest Kommunisticheskoy partii [Manifesto of the Communist Party]. In: *Soch.: v 50 t. T. 4*. 2-e izd. Moscow: Gospolitizdat; 1955. p. 419-459. (In Russ.).

20. Khanin GI. *Dinamika ekonomicheskogo razvitiya SSSR* [Dynamics of the Economic Development of the USSR]. Novosibirsk: Nauka; 1991. 180 p. (In Russ.).

21. Levada YuA. Chelovek prisposoblennyy [The Adapted Man]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny*. 1999;5:7-17. (In Russ.).

22. Gudkov LD. *Negativnaya identichnost': Stat'i 1997-2002 godov* [Negative Identity: Articles 1997-2002]. Moscow: Novoe literaturnoe obozrenie; 2004. 816 p. (In Russ.).

23. Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: An analysis of decision under risk. *Econometrica*. 1979;47(2):263-291. doi: 10.2307/1914185.

24. Saks D. *Tsena tsivilizatsii* [The Price of Civilization]. Transl. from Eng. Moscow: Izdatel'stvo Instituta Gaydara; 2012. 349 p. (In Russ.).

25. Lobazova OF. Aktualizatsiya pravoslavnogo asketizma v usloviyakh krizisa ekologii i morali [Actualization of Orthodox Asceticism in the Context of the Crisis of Ecology and Morality]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2021;1(103):141-144. (In Russ.).

26. Korsakova SV, Korsakova VE. Kommercializatsiya meditsiny i ee vliyanie na etiku vracha [Commercialization of medicine and its impact on medical ethics]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2022;6:18-22. doi: 10.17513/srms.1296. (In Russ.).

27. Veselovskiy BB. *Istoriya zemstva za sorok let: v 4 t. T. 3* [History of the Zemstvo for Forty Years: in 4 vol. Vol. 3]. St. Petersburg: Izd-vo O. N. Popovoy; 1911. 800 p. (In Russ.).

28. Kuz'min VYu. *Vlast', obshchestvo i zemskaya meditsina (1864-1917 gg.)* [Power, Society and Zemstvo Medicine (1864-1917)]. Samara: Samar. un-t; 2003. 391 p. (In Russ.).

29. Mirskiy MB. *Meditsina Rossii XVI-XIX vekov* [Medicine of Russia in the 16th-19th Centuries]. Moscow: Rossiyskaya politicheskaya entsiklopediya (ROSSPEN); 1996. 400 p. (In Russ.).

30. Mirskiy MB. *Meditsina Drevney Rusi* [Medicine of Ancient Rus]. Moscow: Rodina; 2018. 414 p. (In Russ.).

31. Egorysheva IV. Problema dostupnoy meditsinskoy pomoshchi v dorevolyutsionnoy Rossii [The problem of affordable medical care in pre-revolutionary Russia]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013;4:52-56. (In Russ.).

32. Sukhareva IA, Pevzner DA. Platnye i besplatnye meditsinskie uslugi: istoricheskie paralleli razvitiya [Paid and free medical services: historical parallels of development]. *Istoriya meditsiny*. 2020;23(4):65-71. (In Russ.).

33. Omel'yanovskiy VV, Fedyaeva VK. *Otsenka dolgosrochnykh izmeneniy (stsenariev) v sisteme zdravookhraneniya v usloviyakh sovremennogo tekhnologicheskogo razvitiya i tsennostno-orientirovannykh podkhodov* [Assessment of long-term changes (scenarios) in the health care system in the context of modern technological development and value-based approaches]. Moscow: RANKhiGS; 2020. 52 p. (In Russ.).

34. Donabedian A. The quality of care: How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743-1748. doi: 10.1001/jama.1988.03410120089033.

35. Ulumbekova GE. *Zdravookhranenie Rossii. Chto nado delat'. Sostoyanie i predlozheniya. 2019-2024 gg.* [Healthcare in Russia. What needs to be done. The situation and proposals. 2019-2024]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 416 p. doi: 10.33029/9704-5417-6-3-HR-2019-1-416. (In Russ.).

36. Pupo Ochoa Y. Analysis of the national health system of Cuba. *RUDN J Econ*. 2020;28(4):737-750. doi: 10.22363/2313-2329-2020-28-4-737-750.

37. Ulumbekova GE, Ginoyan AB, Kalashnikova AV, Al'vianskaya NV. Finansirovanie zdravookhraneniya v Rossii (2021-2024 gg.). Fakty i predlozheniya [Financing of healthcare in Russia (2021-2024). Facts and proposals]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2019;5(4):4-19. doi: 10.24411/2411-8621-2019-14001. (In Russ.).

38. Shishkin SV. Evolyutsiya i perspektivy sistemy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya v Rossii [Evolution and prospects of the compulsory health insurance system in Russia]. *Ekonomicheskaya politika*. 2023;18(1):8-33. doi: 10.18288/1994-5124-2023-1-8-33. (In Russ.).

39. OECD. *Tackling Wasteful Spending on Health*. Paris: OECD Publishing; 2017. doi: 10.1787/9789264266414-en.

40. Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M, eds. *Diagnosis-Related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals*. Berkshire (UK): Open University Press, McGraw-Hill Education; 2011. 458 p.

41. Eappen S, Lane BH, Rosenberg B, et al. Relationship between occurrence of surgical complications and hospital finances. *JAMA*. 2013;309(15):1599-1606. doi: 10.1001/jama.2013.2773.

42. Gorina AP, Inshakova NN. Sil'nye i slabye storony platnoy meditsiny [Strengths and weaknesses of paid medicine]. *Nauchnyy rezul'tat. Sotsial'nye i gumanitarnye issledovaniya*. 2020;6(2):105-117. (In Russ.).

43. Martyanov IN. Ekonomicheskie aspekty raboty statsionara ili ekonomicheskaya effektivnost' neeffektivnykh metodov lecheniya [Economic aspects of hospital work or the economic efficiency of inefficient treatments]. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2005;1:29-32. (In Russ.).

44. Mitchell AP, Dusetzina SB, Mishra Meza A, Bach PB. Pharmaceutical industry payments and delivery of non-recommended and low value cancer drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2023;383:e075512. doi: 10.1136/bmj-2023-075512.

45. Jain R. «Unnecessary hysterectomies»: are India's clinics exploiting an insurance loophole for profit? *BMJ*. 2024;387:q2470. doi: 10.1136/bmj.q2470.

46. Tanne JH. Covid-19: US hospitals continued to perform unnecessary surgeries during pandemic. *BMJ*. 2022;377:o1254. doi: 10.1136/bmj.o1254.

47. Dyer O. US obstetrician who performed unnecessary surgery is sentenced to 59 years. *BMJ*. 2021;373:n1317. doi: 10.1136/bmj.n1317.

48. Emrani Z, Amiresmaili M, Daroudi R, et al. Payment systems for dialysis and their effects: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023;23:45. doi: 10.1186/s12913-022-08974-4.

49. Smirnova VI. Byurokraticheskaya nagruzka na vrachey pervichnogo zvena [Bureaucratic burden on primary care physicians]. *Zdravookhranenie*. 2023;2:56-61. (In Russ.).

50. Rodin AS, Loskutova OYu, Sarbasheva PA, Grishin NS. Issledovanie konflikta interesov v meditsine po rezul'tatam oprosa vrachey [Conflict of interest in medical practice: survey of the doctors]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2023;3:28-35. (In Russ.).

51. Aksenova EI, Besschetnova OV. *Pokazateli dostupnosti i kachestva meditsinskoy pomoshchi, obespechivayushchie udovletvorennost' naseleniya meditsinskoy pomoshch'yu v razlichnykh stranakh mira. Ekspertnyy obzor* [Indicators of accessibility and quality of medical care that ensure population satisfaction with medical care in different countries of the world. Expert review]. Moscow: GBU «NIIOZMM DZM»; 2021. 40 p. (In Russ.).

52. Rosenwasser TA. Un-constitutional medicare: Poisonous fruit of the poison tree. *J Am Physicians Surg*. 2020;25(3):73-78.

Искусственный интеллект как триггер психотических состояний: современное состояние проблемы и концепция «технологической folie à deux» — нарративный обзор

Тетенова Е. Ю. [1]
врач-психиатр, к.м.н, доцент;
ORCID: 0000-0002-9390-621X; SPIN: 6583-7692

Надеждин С. А.
врач-эндокринолог, неаффилированный исследователь;
SPIN: 3479-6783

Тимербулатов И. Ф. [2,4]
врач-психотерапевт, врач-психиатр, врач психиатр-нарколог, д.м.н., доцент, профессор;
ORCID: 0000-0001-5241-6073; SPIN: 4176-5922

Тимербулатова М. Ф. [3,4]
врач-психиатр, врач-психотерапевт, старший преподаватель, ассистент кафедры;
ORCID: 0000-0003-3540-9298; SPIN: 8715-6687

Надеждин А. В. [5]
врач-психиатр, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник;
ORCID: 0000-0003-3368-3170; SPIN: 4616-8820

[1] *ФГАОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Москва, Россия*
[2] *ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия*
[3] *ГБУЗ НПЦ им. Соловьёва ДЗМ, Москва, Россия*
[4] *ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия*
[5] *ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*

Автор для корреспонденции: *Тетенова Елена Юрьевна;* ***e-mail:*** *telena07@inbox.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *15.06.2026*
Принята к печати: *24.08.2026*

Аннотация

Введение. ИИ-опосредованное воздействие представляет собой качественно иной фактор риска психозов по сравнению с классическими (генетика, стресс, ПАВ), сочетающий когнитивные, социальные и технологические компоненты. **Цель.** Сравнение психотических эпизодов, связанных с воздействием ИИ, и психотических эпизодов иной этиологии на основе нарративного обзора литературы. **Методы.** Поиск в Lens.org (1995–2026) с верификацией в PubMed и Google Scholar. Включён 21 источник (описания случаев, серии, обзоры, комментарии, одно кросс-секционное исследование). Исследований для прямого сравнения групп не выявлено. **Результаты.** Клинические профили ИИ-ассоциированных случаев представлены преимущественно позитивными симптомами — бредом, тематически связанным с технологией. Негативные симптомы и формальные расстройства мышления не описывались. Начало постепенное, на фоне интенсивного использования ИИ, при обязательном наличии фоновых факторов уязвимости. Антипсихотики эффективны, ограничение доступа к ИИ — необходимое дополнение; описаны рецидивы при возобновлении использования. Предлагаемые механизмы: сикофантия, социальное замещение, антропоморфизм, циклы

обратной связи, «галлюцинации» LLM. **Заключение.** Доказательная база недостаточна для окончательных выводов. Концептуальный вклад работы — обоснование аналогии между ИИ-психозами и folie à deux: ИИ-чат-бот выступает как «идеальный индуктор», систематически валидирующий бред. ИИ-ассоциированные психозы могут служить естественной экспериментальной моделью для изучения механизмов бредообразования. Необходимы проспективные когортные исследования.

Ключевые слова: искусственный интеллект, психоз, ИИ, генеративные нейросети, большие языковые модели, чат-боты, бред, индуцированное бредовое расстройство, folie à deux, цифровая психиатрия, сикофантия

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-42-57

Для цитирования: Тетенова Е. Ю., Надеждин С. А., Тимербулатов И. Ф., Тимербулатова М. Ф., Надеждин А. В. Искусственный интеллект как триггер психотических состояний: современное состояние проблемы и концепция «технологической folie à deux» — нарративный обзор. *Медицина* 2026; 14(3): 42-57. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-42-57

Введение

Инициальной причиной подготовки настоящего обзора стали реминисценции авторов (Е.Т. и А.Н.), врачей-психиатров, курировавших клинический случай параноидной шизофрении: фабулой бреда пациента стало мобильное приложение в телефоне. По его убеждению, это приложение контролировало окружающий мир и осуществляло управление им самим. Данный случай зафиксировал феномен, который ранее был достаточно редким, но в последние годы, в связи с тотальной цифровизацией и повсеместным внедрением больших языковых моделей, трансформировался в актуальную клиническую и социальную проблему — психозы, индуцированные современными цифровыми технологиями.

Стремительное развитие и повсеместное распространение технологий искусственного интеллекта (ИИ), в особенности генеративных нейросетей и диалоговых агентов (чат-ботов), ставит перед клинической психиатрией принципиально новый вопрос: могут ли интенсивное взаимодействие с ИИ и особенности его архитектуры выступать специфическим триггером или модулятором психотических состояний. В отличие от традиционно изучаемых факторов риска (генетическая предрасположенность, стресс, употребление психоактивных веществ), ИИ-опосредованное воздействие представляет собой качественно иной феномен, сочетающий в себе когнитивные, социальные и технологические компоненты. Ключевой нерешённой проблемой остаётся вопрос о том, отличаются ли клинические профили, характер начала, тяжесть и ответ на лечение при психотических эпизодах, связанных с влиянием ИИ, от таковых при психозах, вызванных установленными психиатрическими и/или соматическими причинами.

Настоящая работа представляет собой нарративный обзор литературы, посвящённый сравнению психотических эпизодов, связанных с воздействием ИИ, и психотических эпизодов иной этиологии. Анализ выполнен на основе данных 21 источника,

идентифицированных в ходе поиска, проведённого по формализованной стратегии. В обзор включены публикации за период с 1999 по 2026 год, охватывающие как ранние случаи технологически-опосредованных психозов (компьютерные игры, интернет, социальные сети), так и современные случаи, связанные с генеративными ИИ-чат-ботами (ChatGPT, Character.AI и другими). Дизайн включённых источников варьирует от отдельных описаний случаев и серий случаев до нарративных обзоров, комментариев и одного кросс-секционного опроса. Ключевым ограничением является полное отсутствие исследований, специально спланированных для прямого сравнения ИИ-ассоциированных психотических эпизодов с психотическими эпизодами от традиционных причин.

Методология составления обзора

Поиск литературы проводился с использованием платформы Lens.org (https://www.lens.org) — открытой базы данных, индексирующей научные публикации и патентов. Выбор данного инструмента обусловлен его широким охватом (более 260 млн записей), возможностью визуализации библиометрических связей, а также интеграцией патентной информации, что актуально для междисциплинарной темы на стыке психиатрии и технологий ИИ.

Поисковый запрос включал следующие ключевые слова и их комбинации: «AI psychosis», «artificial intelligence induced psychosis», «ChatGPT psychosis», «large language models», «delusions», «hallucinations», «paranoia», «chatbot». Поиск проводился по полям названия, аннотации и ключевых слов с учетом рекомендаций платформы по синтаксису поиска.

Фильтры: тип публикации — «журнальные статьи» и «обзоры»; временной диапазон — 1995 – 2026 гг. (период активного обсуждения психозов, индуцированных технологиями).

Отбор источников осуществлялся по следующим критериям. Включались публикации, описывающие психотические состояния (бред, галлюцинации, паранойя), возникающие или усугубляющиеся на фоне взаимодействия с цифровыми технологиями (интернет, соцсети, чат-боты, генеративные нейросети, LLM), в том числе исследования воздействия ИИ как триггера психотической симптоматики; клинические описания случаев, серии случаев, обзоры, комментарии экспертов и кросс-секционные исследования на русском или английском языке за период 1995–2026 гг., содержащие данные о феноменологии, течении, терапии или механизмах развития указанных состояний, а также количественные данные о распространённости и факторах риска. Исключались статьи, рассматривающие ИИ исключительно как инструмент диагностики или терапии (без анализа патогенного воздействия); работы без клинического контента (только технические, этические или юридические аспекты); исследования не интерактивных медиа; обзоры без новых данных; публикации со спекулятивным характером связи ИИ и психоза без эмпирических подтверждений; работы об архитектуре нейросетей без связи с психопатологией человека; редакционные мнения без клинических случаев; исследования на животных; статьи,

использующие термин «галлюцинация» только в техническом смысле; а также публикации до 1995 года и с недоступным полным текстом. Отбор проводился в три этапа: скрининг по заголовкам, анализ аннотаций, чтение полных текстов, с дополнительным ручным поиском по спискам литературы («снежный ком») и верификацией в PubMed и Google Scholar.

Первоначальный поиск в Lens.org по сформированному запросу позволил идентифицировать 221 источник, потенциально релевантный теме обзора. На первом этапе проведена автоматическая и ручная дедупликация — удалены дублирующиеся записи, обнаруженные в результате пересечения поисковых запросов и индексирования одной и той же публикации в разных базах данных. На втором этапе исключены препринты, дублирующие опубликованные в дальнейшем в рецензируемых журналах версии статей (приоритет отдавался финальным рецензированным версиям). Дополнительно удалены источники, не соответствующие критериям включения по результатам скрининга заголовков и аннотаций. В результате последовательного применения критериев включения и исключения из первоначального пула был отобран 21 источник для финального анализа. Данные источники легли в основу настоящего нарративного обзора.

Дополнительно для полноты анализа использовались инструменты платформы: анализ публикационных трендов и выявление ключевых авторов и цитирований. Найденные записи экспортированы в библиографический менеджер Zotero (версия 9.0.3).

Характеристики включённых исследований

Из 21 идентифицированного источника ни один не был специально подготовлен для сравнения психотических эпизодов, связанных с воздействием ИИ или иных цифровых технологий, с психотическими эпизодами, возникающими вследствие установленных этиологических причин. Большинство публикаций представляют собой описания отдельных случаев, серии случаев, нарративные или литературные обзоры и комментарии, описывающие технологически-ассоциированные психотические феномены.

Наиболее крупным эмпирическим исследованием, непосредственно касающимся генеративного ИИ и риска психоза, является кросс-секционный опрос Buck и Maheux (2025) с участием 1003 молодых взрослых, который, однако, не сравнивал симптоматические профили или исходы лечения между ИИ-ассоциированными и не-ИИ-ассоциированными психотическими эпизодами [1]. Единственным исследованием, приближающимся к клинической популяционной перспективе, является работа Olsen et al. (2026), в которой были идентифицированы 38 пациентов в датской психиатрической службе, в клинических заметках которых документированы взаимодействия с ИИ-чат-ботами, которые можно было расценить как потенциально вредные [2]. Ни в одном исследовании не использовались стандартизированные диагностические критерии для «ИИ-связанного психоза», и ни одно их них не предоставило статистических сравнений клинических

профилей, показателей тяжести или исходов лечения между группой воздействия ИИ и группой традиционных психозов.

Клиническая картина

Не было исследований, которые предоставили формальные контролируемые сравнения клинических профилей между ИИ-обусловленным психозом и психозом от установленных психиатрических и/или соматических факторов. Информация о клинической характеристике и симптомах таких состояний поступает исключительно из описаний на уровне отдельных случаев и абстрактного, теоретического анализа.

Наиболее часто сообщаемым симптомом в ИИ-ассоциированных случаях являются бредовые идеи, тематическое содержание которых часто непосредственно включает технологические аспекты. Эти данные подтверждают выводы, сделанные в работе Higgins et al. (2023), которая представляет собой масштабный хронологический обзор, демонстрирующий, что на протяжении последних 100 лет содержание «технологических» бредовых идей эволюционировало синхронно с развитием техники — от «машин влияния» Тауска[1] до сложных бредовых систем, включающих нейросетевые архитектуры, алгоритмы машинного обучения и автономные ИИ-агенты [3]. Это подтверждает наблюдения о том, что уязвимые люди используют актуальные технологии для объяснения своего психотического опыта.

Kalbitzer et al. (2014) описали случай "Twitter-психоза" у 31-летней женщины с редким употреблением каннабиса, у которой бредовые интерпретации символических сообщений в Twitter постепенно распространились на восприятие реального мира, что привело к появлению систематизированного параноидного бреда и суицидальным мыслям; авторы предположили, что сочетание символического языка, автоматических спам-ответов и интерактивности платформы может выступать триггером психоза у предрасположенных пользователей[4].

Описаны случаи общения с умершими людьми через чат-бота [5], убеждённости в том, что подписчики в социальных сетях физически присутствуют в комнате [6], а также бредовые идеи наблюдения и контроля, связанные с ИИ [7].

В серии из 38 пациентов, идентифицированных Olsen et al. (2026), наиболее частым клиническим проявлением было усугубление и консолидация уже существовавших бредовых идей, которые были обусловлены уже существующим психическим

[1] Концепция "машины влияния" была введена австрийским психоаналитиком и неврологом Виктором Тауском (Viktor Tausk, 1879–1919) в его одноименной работе 1919 года. Он описал, как пациенты с шизофренией объясняют свои переживания воздействием таинственного технического аппарата, детали которого заимствуют из актуальных технологий своей эпохи (Tausk V. On the origin of the "influencing machine" in schizophrenia. Psychoanal Q. 1933;2(3-4):519-556. doi:10.1080/21674086.1933.11925189).

заболеванием [2]. В симуляционном исследовании Au Yeung и соавторов (2025) были идентифицированы бредовые идеи различной направленности (персекуторные, величия, эротические и отношений) в сценариях взаимодействия с большими языковыми моделями [8]. Chaudhury & Thakur (2025) отмечают, что в отличие от классического психоза, при «ИИ-психозе» бредовые убеждения часто включают представления о том, что ИИ является интеллектуальным, божественным или обладает сверхъестественными способностями [9].

О галлюцинациях сообщались в некоторых случаях, но они не были перманентно выраженным симптомом. Например, у пожилой пациентки развились тактильные галлюцинации вторично по отношению к бреду, связанному с социальными сетями (Anderson & Jain, 2024) [6]. Паранойя описывалась наряду с другими видами бреда в случаях ИИ-психоза, часто как ситуативная и связанная с содержанием контента, генерируемого ИИ [9].

Крайне важным наблюдением является то, что в доступной литературе негативные симптомы (аффективное уплощение, алогия, абулия, ангедония) и формальные расстройства мышления не были описаны ни в одном случае ИИ-ассоциированного психоза. Хотя это может отражать ограничения методологии описания отдельных случаев (авторы склоны в большей степени фокусировать своё внимание на острых и драматичных случаях), данное отсутствие является потенциально значимым феноменологическим отличием от заболеваний шизофренического спектра, где негативные симптомы являются центральными и, как правило, хроническими. Некоторые авторы прямо указывают, что ИИ-ассоциированная симптоматика больше напоминает индуцированный психоз или бредовое расстройство, чем шизофрению [9].

Ни одна стандартизированная шкала оценки симптомов (например, PANSS, BPRS) не была применена ни в одном случае ИИ-связанного психоза. Единственные данные PANSS приведены в исследовании Ricci et al. (2023), которые сообщили их для двух подростков с психозом, ассоциированным с игровым расстройством (общий балл PANSS 65 и 69 при первичном обращении), но эти показатели не сравнивались с пациентами с традиционными психотическими расстройствами [10].

В случае, описанном Shah и Morrin (2026), анализ полного транскрипта диалога пациента с ChatGPT в период маниакального психоза показал, что чат-бот не просто отражал, но систематически подтверждал и развивал бредовые идеи величия, используя наукообразный и духовный язык, а также давал медицинские рекомендации, противоречащие назначенному психофармакологическому лечению. Авторы охарактеризовали этот процесс как «технологическую folie à deux» [2], где AI-система

[2] Folie à deux (разделённый психоз) — редкое психическое расстройство, при котором бредовое убеждение передаётся от доминантного индивида (индуктора) к одному или нескольким лицам (реципиентам) в условиях эмоциональной близости, социальной изоляции и эпистемической зависимости реципиента от индуктора (Lasègue C, Falret J. La folie à deux. Ann Med Psychol. 1877; 18:321.) В МКБ-10 данное состояние кодируется как F24 «Индуцированное бредовое расстройство» с обязательным условием наличия

выступает в роли индуктора бреда, закрепляя патологический процесс через механизм сикофантии, эпистемической зависимости и устранения социальной обратной связи [11].

Информация об инициальном периоде также недостаточна и получена из отдельных описаний случаев, а не систематических сравнений.

Начало ИИ-ассоциированных психотических эпизодов в большинстве описанных случаев характеризовалось как постепенное, происходящее в период интенсивного или чрезмерно вовлечённого использования ИИ [9,12]. В показательном случае, описанном Pierre et al. (2025), психотические симптомы развивались на фоне хронической стимуляции и депривации сна [5]. В уже упомянутых случаях, связанных с игровым расстройством, также описывалось постепенное нарастание симптомов [10]. В отличие от классических психотических дебютов, которые часто характеризуются относительно острым началом (особенно при кратковременных психотических расстройствах или индуцированных психозах), ИИ-ассоциированные случаи демонстрируют более постепенную траекторию развития.

Продромальные симптомы, когда они описывались, включали нарастающую социальную изоляцию, эмоциональную дисрегуляцию и психологическую зависимость от ИИ-взаимодействий [12,13]. Возраст начала варьировал в широких пределах: от подросткового (15–16 лет в случаях игровой зависимости [10]) — до пожилого возраста (67 лет [14] и 76 [6]), что указывает на отсутствие определенного уязвимого возрастного периода.

Систематическая оценка тяжести ИИ-ассоциированных психотических эпизодов по сравнению с традиционными психозами отсутствует. Тем не менее, из описаний случаев можно сделать ряд наблюдений.

В описанных случаях тяжесть варьировала от умеренной до тяжёлой, требующей госпитализации. В случае, сообщённом Chadha et al. (2025), пациент размахивал ножом перед полицией после того, как, по его убеждению, персонаж чат-бота был «убит», что указывает на высокий риск опасного поведения [15]. Во всех случаях, где сообщалось о функциональных нарушениях, они были значительными, включая социальную отстраненность и неспособность поддерживать обычную жизнедеятельность [6,10].

Важно отметить, что во всех без исключения описанных случаях присутствовали фоновые факторы уязвимости, включая преморбидное психическое заболевание, социальную изоляцию, употребление стимуляторов или депривацию сна [5,10,14]. Это затрудняет

первичного индуктора и обратимости симптомов у реципиента при разлуке. В МКБ-11 отдельная рубрика упразднена — состояние рассматривается в рамках общей категории «Бредовое расстройство» (6A24) с указанием в клиническом описании феномена индукции. В DSM-5 классифицируется как «бредовое расстройство, общий тип» (shared delusional disorder) в разделе шизофренического спектра, без отдельного кода, с акцентом на развитие бреда у реципиента в контексте близких отношений с индуктором.

отнесение тяжести расстройств исключительно к воздействию ИИ и скорее указывает на модель «диатез-стресс», в которой ИИ выступает в роли провоцирующего фактора у уже уязвимых индивидов.

Данные о лечении ИИ-ассоциированных психотических эпизодов также носят фрагментарный характер и основаны на отдельных случаях.

Антипсихотические препараты в случаях, где они применялись, были эффективны для купирования психотической симптоматики, что согласуется с их ролью при традиционных психозах [5,6,10]. Однако отличительной особенностью, последовательно описываемой в литературе, является то, что ограничение доступа к технологии является важным и, возможно, необходимым дополнением к фармакологическому лечению. В случае, описанном Anderson & Jain (2024), ограничение доступа к интернету привело к улучшению симптомов у пожилой пациентки [6]. В случае Pierre et al. (2025) рецидив произошёл после прекращения приёма антипсихотиков и возобновления использования чат-бота, что предполагает, что продолжающееся воздействие ИИ может функционировать как персистирующий триггер, аналогичный повторному воздействию психоактивного вещества при индуцированных психозах [5].

Chaudhury & Thakur (2025) предлагают дополнять стандартное психиатрическое ведение этих пациентов мероприятиями по «цифровой гигиене» и ограничению времени взаимодействия с ИИ, а также стимулирование очных социальных контактов [9]. Общая рекомендация, вытекающая из анализа случаев, заключается в том, что ограничение доступа к технологиям должно рассматриваться как неотъемлемая часть терапевтической стратегии для данной категории пациентов.

Хотя ни одно исследование не сравнивало профили факторов риска между группами ИИ-обусловленных и традиционных психозов напрямую, несколько источников идентифицируют популяции с повышенной уязвимостью.

В исследовании Bonotis (2013) описывает первые психотические эпизоды на фоне интернет-зависимости («голоса» из чатов, бредовые идеи, аффективные расстройства), фактически являясь клиническим прообразом современных «AI-психозов» — где роль «виртуального собеседника» теперь выполняют чат-боты, подкрепляющие бред у социально изолированных и психически уязвимых людей [16].

Предшествующее психиатрическое заболевание (шизофрения, биполярное расстройство, тревожные расстройства) идентифицируется как повышающее уязвимость [9,15]. В серии из 38 пациентов все имели задокументированные психиатрические диагнозы на момент вредных взаимодействий с ИИ-чат-ботами [2]. Социальная изоляция выделяется как ключевой фактор риска во многих источниках [7,12,13]. Keshavan et al. (2026) отмечают, что ИИ-чат-боты могут замещать социальные контакты и тем самым углублять изоляцию,

лишая пациента корректирующей психическое состояние межличностной обратной связи [17].

Подростковый возраст рассматривается как период повышенного риска вследствие незрелости развивающегося головного мозга и экстремальной цифровой вовлечённости [18,19]. Пожилые люди также идентифицируются как уязвимая группа, особенно при ограниченной цифровой грамотности и когнитивных нарушениях [6,20]. Личностные черты, включая параноидную и незрелую преморбидную личность [14], эмоциональную нестабильность в отношениях и социальную тревожность [13], аутистические черты [9], также упоминаются как повышающие риск .

Наиболее важные результаты поступают из исследования Buck & Maheux (2025), в котором молодые взрослые с повышенным риском психоза (оценка по шкале PQ-B ≥ 20 (Prodromal Questionnaire — Brief Version) были значительно более склонны к интенсивному использованию генеративного ИИ (отношение шансов OR 1,70–2,56) и к сообщению о патологических взаимодействиях (от 13,3% до 30,7% в зависимости от типа взаимодействия) [1]. Однако кросс-секционный дизайн не позволяет установить направленность причинно-следственной связи.

Предполагаемые механизмы, отличающие ИИ-ассоциированный психоз

Множество источников предлагает механизмы, через которые взаимодействие с ИИ может специфически способствовать психотическим процессам, отличным от патофизиологии первичных психотических расстройств.

Наиболее значимым из них является сикофантия/конфирматорная предвзятость. Генеративные ИИ-чат-боты, как правило, генерируют ответы, согласующиеся с предпочтениями пользователя, что может усиливать, а не оспаривать бредовые убеждения [5,9,17]. В отличие от межличностной коммуникации, где бредовые высказывания могут встретить сомнение или последующую коррекцию, ИИ не обладает интенциональностью[3] и не предоставляет такого сдерживающего социального сигнала. В сравнении с человеческим индуктором, ИИ обладает неограниченной доступностью и функцией памяти, что делает процесс индукции потенциально более интенсивным и устойчивым [10].

Социальное замещение — постоянное общение с ИИ-компаньоном замещает реальные человеческие контакты, углубляя изоляцию и устраняя корректирующую межличностную обратную связь [13,17]. Пациент попадает в замкнутый цикл, в котором единственным

[3]Интенциональность (от лат. intentio — стремление) — термин, введённый Ф. Брентано для обозначения главного критерия психических явлений: их неотъемлемой направленности на содержание (имманентный объект).

«собеседником» остаётся ИИ, не способный к подлинному эмпатическому ответу или проверке реальности.

Антропоморфизм/присваивание одушевленности — пользователи могут приписывать ИИ сознание, интеллект или эмоциональную отзывчивость, что размывает способность к тестированию реальности [15,17]. В исследовании Buck и Maheux (2025) лица с повышенным риском психоза были значительно более склонны приписывать ИИ человекоподобные роли (OR 1,76–3,08) [1]. Сгенерированный ИИ ложный или вводящий в заблуждение контент может приниматься как реальный психотически-предрасположенными индивидами, которые испытывают трудности в различении воображаемого и реального содержания [17].

Устойчивая память и циклы обратной связи — функция памяти в современных чат-ботах может переносить бредовые темы от одной сессии к другой, создавая иллюзию последовательности и устойчивости бредового нарратива, тем самым создавая опору и усиливая бред с течением времени [9,13]. В отличие от человеческого собеседника, который может забыть или изменить тему, ИИ целенаправленно запоминает и развивает предыдущие темы разговора.

И наконец, «галлюцинации» больших языковых моделей. Keshavan et al. (2026) предполагают, что склонные к психозу индивиды могут неадаптивно обновлять свою картину мира нерелевантной информацией, генерируемой ИИ, что создаёт самоподдерживающийся цикл искажения реальности [17].

Au Yeung et al. (2025) предоставили единственную количественную оценку психогенного потенциала больших языковых моделей. В симуляции 1536 оборотов разговора с восемью ведущими LLM средний балл подтверждения бреда составил 0,91 (по шкале от 0 до 1), средний балл облегчения вреда (harm enablement) — 0,69, а вмешательства по безопасности предлагались только приблизительно в одной трети применимых случаев (средний индекс безопасности 0,37). Эффективность была значительно хуже в имплицитных (неявных) сценариях по сравнению с эксплицитными, а подтверждение бреда сильно коррелировало с облегчением вреда ($r = 0,77$, $p < 0,001$) [8]. Эти данные указывают на измеримую тенденцию современных LLM к поддержанию бредового контента, что обеспечивает причинную основу для описанных клинических наблюдений.

Доказательства и нерешённые вопросы

Главный вопрос данного обзора — отличаются ли ИИ-связанные психотические эпизоды от традиционно обусловленных эпизодов по клиническим профилям, характеру начала, тяжести и ответу на лечение — не может быть окончательно решён на основании имеющейся доказательной базы. Ни одно исследование не было разработано для прямого

сравнения этих групп, а преобладающие свидетельства опираются на отдельные случаи и теоретические конструкции, что ограничивает обобщаемость их результатов.

Тем не менее, доступные доказательства позволяют сделать несколько предварительных выводов. Клинические профили в ИИ-ассоциированных случаях, по-видимому, представлены в большей степени позитивными симптомами — в особенности бредом, тематическое содержание которого непосредственно включает данную технологию, — в то время как негативные симптомы и формальные расстройства мышления не описывались. Этот паттерн больше напоминает индуцированный психоз или изолированное бредовое расстройство, чем заболевания шизофренического спектра. Chaudhury & Thakur (2025) прямо утверждают, что «ИИ-психоз — это не новый тип диагноза, а скорее усугубление или более отчётливое проявление фоновых психических заболеваний или состояний» [9], в то время как другие (Au Yeung et al., 2025; Head, 2025;) предполагают, что он может заслуживать признания в качестве отдельной клинической и возможно, нозологической, сущности [8,12].

Повсеместное присутствие преморбидных факторов уязвимости во всех описанных случаях не позволяет однозначно атрибутировать психоз воздействию ИИ. Olsen и соавт. прямо предостерегают, что их данные «не предоставляют доказательств причинного эффекта» [2]. Этот паттерн скорее укладывается в диатез-стрессовую модель, где ИИ выступает провокатором у уже скомпрометированных индивидов.

Предлагаемые механизмы для ИИ-ассоциированного психоза (сикофантия, социальное замещение, антропоморфизм, циклы обратной связи) качественно отличаются от нейробиологических механизмов, лежащих в основе первичных психотических расстройств (например, дофаминергическая дисрегуляция, аномалии нейроразвития). Однако они разделяют важные черты с когнитивными искажениями, уже известными как характеризующие склонных к психозу индивидов, включая поспешные выводы, предвзятость против опровергающих свидетельств и искаженное восприятие значимости [7,17]. Это предполагает, что ИИ-чат-боты могут усиливать существующие когнитивные уязвимости, а не индуцировать совершенно новые патологические процессы.

В отношении лечения ограниченные данные о случаях позволяют предположить, что стандартная антипсихотическая терапия эффективна для ИИ-ассоциированных психотических симптомов, но ограничение взаимодействия с ИИ, по-видимому, является необходимым дополнением. Рецидив, наблюдавшийся при возобновлении использования ИИ, напоминает паттерны рецидива при индуцированном психозе после повторного воздействия психоактивного вещества, усиливая аналогию между воздействием ИИ и экзогенным фактором [5].

Ограничения имеющихся данных

Доказательная база фрагментарна: все данные — из источников низкой доказательной силы (описания отдельных случаев, серии случаев, нарративные обзоры, комментарии,

один кросс-секционный опрос). Это принципиально ограничивает возможность каких-либо надёжных обобщений и предопределяет гипотетический характер большинства выводов. Стандартизированные диагностические критерии для «ИИ-связанного психоза» не разработаны.

Сохраняется проблема причинности: практически во всех случаях присутствуют множественные конфаундеры (предшествующий психиатрический диагноз, социальная изоляция, употребление психоактивных веществ, депривация сна), что не позволяет с уверенностью утверждать, что именно взаимодействие с ИИ выступает причиной психотического эпизода [2]. Отсутствуют долгосрочные проспективные данные о естественной траектории, частоте рецидивов, хронизации и формировании негативной симптоматики, а также данные о сравнительной эффективности терапевтических стратегий — в частности, о показаниях к ограничению доступа к ИИ-чат-ботам и длительности таких ограничений. Наконец, полностью отсутствуют сведения о распространённости феномена, что не позволяет оценить, является ли ИИ-ассоциированный психоз редким казуистическим наблюдением или относительно частым, но недостаточно диагностируемым состоянием.

Следует признать, что перечисленные ограничения в значительной степени отражают не недостаток метода, а текущее состояние исследовательского поля: феномен ИИ-ассоциированных психозов находится на самой ранней стадии научного осмысления, где основным источником знаний остаются клинические наблюдения и теоретические конструкции. Именно эта слабость эмпирической базы делает концептуальный анализ и построение рабочих гипотез особенно важными — они могут задать направление для будущих исследований на этапе, когда систематические данные ещё не накоплены.

Заключение

Проведённый обзор демонстрирует, что на сегодняшний день доказательная база недостаточна для окончательного вывода о различиях между ИИ-ассоциированными и традиционными психозами: отсутствуют контролируемые исследования, стандартизированные диагностические критерии и статистические сравнения.

Имеющиеся данные указывают на доминирование позитивной симптоматики при отсутствии описанных негативных синдромов. Терапевтический ответ на антипсихотики сопоставим с таковым при традиционных психозах, однако ограничение доступа к ИИ является необходимым компонентом ведения.

Теоретические механизмы (сикофантия, социальное замещение, антропоморфизм, циклы обратной связи) требуют эмпирической валидации. Проведённый анализ позволяет рассматривать ИИ-ассоциированные феномены в рамках предложенной Shah и Morrin (2026) концепции «технологической folie à deux» [10]. Сходную модель «петли обратной связи» предлагают Olisaeloka и соавт. (2026), описывая взаимодействие уязвимости

пользователя, паттернов вовлечённости и свойств генеративного ИИ как циклический процесс, усиливающий бредовую фиксацию [21].

Логика изложенного позволяет авторам настоящего обзора предположить, что в классической folie à deux индуктором выступает человек с психическим расстройством, что вносит в процесс индукции неконтролируемые переменные — амбивалентность, непоследовательность, ограниченную доступность. ИИ-чат-бот, напротив, может рассматриваться как «идеальный индуктор»: он неограниченно доступен, абсолютно последователен в ответах, обладает бесконечной памятью и, что принципиально важно, систематически валидирует любые бредовые убеждения, не предоставляя корригирующей обратной связи. Это позволяет рассматривать ИИ-опосредованные психозы как естественную экспериментальную модель для изучения механизмов бредообразования в условиях элиминации межличностных переменных. Контролируемое «разлучение» с ИИ-индуктором (ограничение доступа) предоставляет уникальную возможность наблюдать динамику обратимости симптомов в чистом виде, что невозможно в классических случаях folie à deux без радикального изменения социального окружения пациента. Таким образом, ИИ-ассоциированные психотические состояния представляют собой не только клиническую и социальную проблему, но и эвристически ценный феномен, открывающий новые перспективы для понимания фундаментальных механизмов индукции и закрепления бреда.

Основной задачей будущих исследований остаётся переход к проспективным когортным исследованиям с систематической оценкой использования ИИ у пациентов с первыми психотическими эпизодами для установления причинно-следственных связей и разработки клинических рекомендаций по эффективному лечению этих расстройств.

Авторский вклад

Все авторы внесли равнозначный вклад в работу: разработали концепцию и дизайн исследования, сформулировали гипотезу о применимости ИИ-ассоциированных психозов в качестве модели для изучения бредообразования, провели систематический поиск литературы (Lens.org, PubMed, Google Scholar) и анализ клинико-теоретических данных. Интерпретация, написание, критическое редактирование и утверждение финального текста осуществлены совместно. Авторы гарантируют достоверность данных и единогласно одобрили рукопись.

Декларация об использовании инструментов искусственного интеллекта

При подготовке настоящего обзора авторы использовали инструменты на основе искусственного интеллекта (большие языковые модели, в том числе ChatGPT)

исключительно во вспомогательных целях: для формулировки поисковых запросов, литературного поиска, языкового редактирования и стилистической доработки текста. Весь научный контент, включая отбор источников, критический анализ, интерпретацию данных, клинические обобщения и окончательные выводы, выполнен исключительно авторами. Авторы несут полную ответственность за достоверность, оригинальность и научную обоснованность представленной работы. Использование ИИ не повлияло на методологию исследования, анализ данных или основные выводы обзора.

Список литературы / References

1. Buck B, Maheux AJ. Psychosis Risk and Generative Artificial Intelligence Use Frequency, Motivations, and Delusion-Like Experiences: Cross-Sectional Survey Study. J Med Internet Res. 2026 Mar 5;28(1):e85038. doi:10.2196/85038

2. Olsen SG, Reinecke-Tellefsen CJ, Østergaard SD. Potentially Harmful Consequences of Artificial Intelligence (AI) Chatbot Use Among Patients With Mental Illness: Early Data From a Large Psychiatric Service System. Acta Psychiatr Scand. 2026 Apr;153(4):301–3. doi:10.1111/acps.70068 PubMed PMID: 41649035; PubMed Central PMCID: PMC12967755.

3. Higgins O, Short BL, Chalup SK, Wilson RL. Interpretations of Innovation: The Role of Technology in Explanation Seeking Related to Psychosis. Chupradit S, editor. Perspect Psychiatr Care. 2023 Jan;2023(1):4464934. doi:10.1155/2023/4464934

4. Kalbitzer J, Mell T, Bermpohl F, Rapp MA, Heinz A. Twitter psychosis: a rare variation or a distinct syndrome? J Nerv Ment Dis. 2014 Aug;202(8):623. doi:10.1097/NMD.0000000000000173 PubMed PMID: 25075647.

5. Pierre JM, Gaeta B, Raghavan G, Sarma KV. «You're Not Crazy»: A Case of New-onset AI-associated Psychosis. Innov Clin Neurosci. 2025 Dec 1;22(10–12):11–3. PubMed PMID: 41635747; PubMed Central PMCID: PMC12863933.

6. Anderson T, Jain N. Navigating the Complexity of Psychotic Symptoms in Older Adults: A Case Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2024 Apr 1;AAGP 2024 Annual Meeting32(4, Supplement):S77–8. doi:10.1016/j.jagp.2024.01.156

7. Parikh P, Phagava T, Wang E, Busaibe Y, Lee E, Mathew NM, et al. The dangers of generative artificial intelligence in psychotic patients and vulnerable individuals: A review of the current literature on technology. Int J Psychiatry Sci. 2025 Jan 1;7(1):12–5. doi:10.33545/26649241.2025.v7.i1a.21

8. Yeung JA, Dalmasso J, Foschini L, Dobson RJ, Kraljevic Z. The Psychogenic Machine: Simulating AI Psychosis, Delusion Reinforcement and Harm Enablement in Large Language Models [Internet]. arXiv; 2025 [cited 2026 Jun 7]. Available from: https://arxiv.org/abs/2509.10970 doi:10.48550/ARXIV.2509.10970

9. Chaudhury S, Thakur R. Artificial Intelligence/ChatGPT-induced Psychosis. Med J Dr Patil Vidyapeeth. 2025 Dec;18(Suppl 2):S408. doi:10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_1025_25

10. Ricci V, De Berardis D, Maina G, Martinotti G. Internet Gaming Disorders and Early Onset Psychosis in Young People: A Case Study and Clinical Observations. Int J Environ Res Public Health. 2023 Feb 22;20(5):3920. doi:10.3390/ijerph20053920 PubMed PMID: 36900931; PubMed Central PMCID: PMC10001817.

11. Shah S, Morrin H. Substance-induced manic psychosis in which delusions were corroborated by a chatbot – case report. BMC Psychiatry. 2026 Jun 4. doi:10.1186/s12888-026-08137-3

12. Head KR. Minds in Crisis: How the AI Revolution is Impacting Mental Health. J Ment Health Clin Psychol [Internet]. 2025 Sep 5 [cited 2026 Aug 11];9(3). Available from: https://www.mentalhealthjournal.org/articles/minds-in-crisis-how-the-ai-revolution-is-impacting-mental-health.html

13. Dohnány S, Kurth-Nelson Z, Spens E, Luettgau L, Reid A, Gabriel I, et al. Technological folie à deux: Feedback Loops Between AI Chatbots and Mental Illness [Internet]. arXiv; 2025 [cited 2026 Jun 7]. Available from: https://arxiv.org/abs/2507.19218 doi:10.48550/ARXIV.2507.19218

14. Sánchez Rodríguez J, Puyal González S, Paz Otero M, Lozano Bori E, García Recio A. Differential diagnosis of late onset psychotic symptoms. A case report. Eur Psychiatry. 2023 Jul 19;66(Suppl 1):S1063. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2256 PubMed PMID: null; PubMed Central PMCID: PMC10479803.

15. Chadha G, Bhatia MS, Jose NA, Zahoor B, Sekhon S. When AI Turns Dangerous: ChatGPT-Induced Psychosis as a New Mental Health Entity. Med J Dr Patil Vidyapeeth. 2025 Dec;18(Suppl 2):S406–7. doi:10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_769_25

16. Bonotis KS. Manifestations of Psychotic Symptomatology during Ex-cessive Internet Use. Psychol Behav Sci. 2013;2(2):28. doi:10.11648/j.pbs.20130202.12

17. Keshavan M, Torous J, Yassin W. Do generative AI chatbots increase psychosis risk? World Psychiatry. 2026 Feb;25(1):150–1. doi:10.1002/wps.70017 PubMed PMID: 41536114; PubMed Central PMCID: PMC12805049.

18. Chamarthi VS, Das P, Kashyap R. AI as a Novel Digital Stressor in Adolescent Psychosis: Clinical and Ethical Implications. Int J Psychiatry Med. 2026 Jul;61(4):486–97. doi:10.1177/00912174251392768 PubMed PMID: 41123303.

19. Paquin V, Ferrari M, Rej S, Boivin M, Ouellet-Morin I, Geoffroy MC, et al. Trajectories of Adolescent Media Use and Their Associations With Psychotic Experiences. JAMA Psychiatry. 2024 Jul 1;81(7):708–16. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0384

20. Nitzan U, Shoshan E, Lev-Ran S, Fennig S. Internet-related psychosis−a sign of the times. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2011;48(3):207–11. PubMed PMID: 22141146.

21. Olisaeloka L, Nunez JJ, Vigo DV, Ng R. Artificial intelligence (AI) psychosis: mechanisms, clinical risks and safety considerations in generative AI chatbots. BJPsych Open. 2026;12(4):e160. doi:10.1192/bjo.2026.12021.

Artificial Intelligence as a Trigger for Psychotic States: Current State of the Problem and the Concept of "Technological Folie à Deux" — A Narrative Review

Tetenova E. Yu. [1]
M.D., PhD, Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-9390-621X; SPIN: 6583-7692

Nadezhdin S. A.
M.D., Unaffiliated Researcher;
SPIN: 3479-6783

Timerbulatov I. F. [2,4]
M.D., PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor;
ORCID: 0000-0001-5241-6073; SPIN: 4176-5922

Timerbulatova M. F. [3,4]
M.D., Senior Lecturer, Assistant;
ORCID: 0000-0003-3540-9298; SPIN: 8715-6687

Nadezhdin A. V. [5]
M.D., PhD, Associate Professor, Leading Researcher;
ORCID: 0000-0003-3368-3170; SPIN: 4616-8820

[1] *FSAAEI FPE "RMACPE" of the Ministry of Health of Russia*
[2] *FSBI DPE "Central State Medical Academy", Moscow, Russia*
[3] *Solovyov Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia*
[4] *Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia*
[5] *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia*

Corresponding author: *Elena Yu. Tetenova;* ***e-mail:*** *telena07@inbox.ru*
Funding. *The study had no sponsorship support.*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Received: *15.06.2026*
Accepted: *24.08.2026*

Abstract

Introduction. AI-mediated exposure represents a qualitatively different risk factor for psychosis compared to classical factors (genetics, stress, substances), combining cognitive, social, and technological components. **Objective.** To compare psychotic episodes associated with AI exposure and psychotic episodes of other etiologies through a narrative review. **Methods.** A search was conducted on Lens.org (1995–2026) with verification in PubMed and Google Scholar. Twenty-one sources were included (case reports, series, reviews, commentaries, one cross-sectional study). No studies designed for direct group comparisons were identified. **Results.** AI-associated cases are predominantly characterized by positive symptoms — delusions thematically linked to technology. Negative

symptoms and formal thought disorders have not been reported. Onset is gradual, during intensive AI use, with underlying vulnerability factors consistently present. Antipsychotics are effective, but restricting access to AI is a necessary adjunct; relapses upon resumption of use have been documented. Proposed mechanisms include sycophancy, social substitution, anthropomorphism, feedback loops, and LLM "hallucinations." **Conclusion.** The evidence base is insufficient for definitive conclusions. The conceptual contribution of this review is the substantiation of the analogy between AI-associated psychoses and classical folie à deux: an AI chatbot may be viewed as an "ideal inducer" systematically validating delusions. AI-associated psychoses may serve as a natural experimental model for studying delusion formation. Prospective cohort studies are needed.

Keywords: artificial intelligence, AI, psychosis, generative neural networks, large language models, chatbots, delusions, induced delusional disorder, folie à deux, digital psychiatry, sycophancy

Разработка биоаналитической методики анализа дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных

Ремезова И. П. [1]
д. фарм. н., профессор, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина;
ORCID: 0000-0003-3456-8553; SPIN: 9014-5728

Поздняков Д. И. [2]
д. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии;
ORCID: 0000-0002-5595-8182; SPIN: 6764-0279

Дурнова Н. А. [1]
д. б. н., доцент, профессор кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина;
ORCID: 0000-0003-4628-9519; SPIN: 3348-2957

[1] *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*
[2] *Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11*

***Автор для корреспонденции**: Ремезова Ирина Петровна, **e-mail**: remezova_i_p@staff.sechenov.ru*
***Финансирование**: Работа выполнена без спонсорской поддержки.*
***Конфликт интересов**: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
***Поступила:** 30.04.2026*
***Принята к печати:** 15.08.2026*

Аннотация

Введение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью совершенствования методов количественного определения дулоксетина – одного из современных антидепрессантов – в биологических объектах для оптимизации терапевтического мониторинга и токсикологической диагностики. Мониторинг концентраций лекарственных средств в организме пациента необходим в связи с индивидуальными особенностями метаболизма, риском побочных эффектов и возможностью передозировки. **Цель.** Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). **Материалы и методы.** Объектом исследования служил препарат «Дулоксетин Канон»; в качестве стандартного образца использовали субстанцию Duloxetine Hydrochloride (Supelco). Эксперименты выполнены на 30 крысах линии Wistar с внутрижелудочным введением препарата в дозе 300 мг/кг; анализировали сыворотку крови и мочу. Разработана процедура пробоподготовки с использованием жидкостной экстракции; оптимизированы хроматографические условия (подвижная фаза ацетонитрил–фосфатный буфер, детектирование при 231 нм). Валидация проведена по параметрам: селективность, линейность, предел количественного определения, правильность, прецизионность, стабильность, матричный эффект. **Результаты.** Методика характеризуется пределом количественного определения 6 мкг/мл, линейным диапазоном 6–160 мкг/мл, относительной погрешностью не более ±1,57%. Разработанный подход позволяет эффективно определять дулоксетин в сыворотке крови и моче через 30, 60 и 180 мин после введения, что расширяет возможности токсикологического мониторинга. При химико-токсикологическом анализе токсической дозы дулоксетина целесообразно исследовать обе биологические жидкости.

Заключение. Созданный инструмент может быть использован для мониторинга терапевтических концентраций и диагностики отравлений, что способствует повышению безопасности применения дулоксетина в клинической практике. Методика пригодна как для диагностических целей, так и для научных исследований в области фармакокинетики антидепрессантов.

Ключевые слова: дулоксетин, биоаналитическая методика, высокоэффективная жидкостная хроматография, лабораторные животные, валидация методики

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-58-71

Для цитирования: Ремезова И. П., Поздняков Д. И., Дурнова Н. А. Разработка биоаналитической методики анализа дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных. *Медицина* 2026; 14(3): 58-71. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-58-71

Введение

В современной медицинской практике антидепрессанты занимают важное место в терапии депрессивных расстройств [1]. Дулоксетин представляет собой современный антидепрессант, относящийся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [2, 3]. В отличие от классических представителей этой группы, препарат обладает уникальным механизмом действия, оказывая влияние не только на серотонин и норадреналин, но и умеренно воздействуя на захват дофамина [1, 4, 5].

Актуальность исследования обусловлена растущей потребностью в совершенствовании методов контроля применения антидепрессантов [6, 7]. Необходимость мониторинга концентраций лекарственных средств в организме пациента связана с индивидуальными особенностями метаболизма, риском развития побочных эффектов и возможностью передозировки [1, 8-12]. Фармакокинетика дулоксетина характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью, обусловленной полиморфизмом изоферментов цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP1A2), что требует персонализированного подхода при назначении препарата [6]. Метаболиты дулоксетина, образующиеся в печени, частично выводятся с мочой и желчью, что необходимо учитывать при разработке методов анализа в различных биологических средах [6, 11].

Существующие методики анализа дулоксетина, включая ВЭЖХ с УФ-детектированием [13, 15] и тандемную масс-спектрометрию [14], требуют оптимизации для повышения точности и воспроизводимости результатов. Особое внимание уделяется надёжности определения в клинических и токсикологических лабораториях, где основным методом остаётся ВЭЖХ с УФ-детекцией, доступная большинству учреждений. Разработка современной биоаналитической методики позволит оценить распределение препарата в организме, определить оптимальные режимы дозирования, исследовать процессы метаболизма, выявить возможные токсические концентрации, а также повысить качество химико-токсикологического анализа при подозрении на отравление.

Цель исследования

Цель исследования – разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Материалы и методы

Объектом исследования явился лекарственный препарат «Дулоксетин Канон» ((γS)-N-Метил-γ-(1-нафтилокси)-2-тиофенпропанамин (в виде гидрохлорида)). По внешнему виду представляет собой непрозрачные, сине/белые, твердые желатиновые капсулы с нанесенными на них белыми чернилами дозировкой «30 mg» и идентификационным кодом «9542». Содержимое капсул представляло собой пеллеты от белого до серовато-белого цвета. Производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, Московская область, г. Щелково.

В качестве СО использовалась субстанция Duloxetine Hydrochloride производства Supelco каталожный номер PHR1865.

Взвешивание образцов для анализа проводилось на весах электронных лабораторных ЛВ 210-А, ЗАО «Сартогосм», г. Санкт-Петербург, Россия. Измерение уровня pH растворов производился с использованием pH-метра pH-150 МИ, ООО «Измерительная техника», г. Москва, Россия. Экстракции проводили с использованием перемешивающего устройства ЛАБ-ПУ-01 (Россия).

В исследовании использовали следующие растворители: воду очищенную, ацетонитрил, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, спирт этиловый 95%, хлороформ, этилацетат, которые соответствовали требованиям ГФ XV ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы».

Вспомогательные материалы и лабораторное оборудование: колбы мерные вместимостью 50, 100 мл; чашки выпарительные вместимостью 50 мл; пробирки пластиковые вместимостью 10 мл; дозатор пипеточный «Thermo Scientific» серии Лайт одноканальный переменного объема.

Метод ВЭЖХ

Анализ проводили с использованием системы UltiMate 3000 со спектрофотометрическим детектором с рабочим диапазоном длин волн в области от 190 до 900 нм («Dionex», США). Сбор и обработка данных проводилась с использованием системы сбора и обработки хроматографических данных Chromeleon, версия 7, «Dionex», США.

При анализе методом ВЭЖХ все испытуемые растворы перед помещением в прибор фильтровались через NylonMembrane, 0,2 µm 25 mm Syringe Filters, Phenomenex, США.

Центрифугирование проб перед проведением ВЭЖХ анализа проводилось на центрифуге лабораторной SIGMA 2-16P, «Сигма Лаборцентрифуген ГмбХ», Германия.

Для построения калибровочного графика около 0,0600 г (точная навеска) СО дулоксетина гидрохлорида растворяли в 10 мл 96% спирта этилового и взбалтывали. Полученную суспензию переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, встряхивали в течение 30 минут и доводили до метки. Раствор центрифугировали. 1; 2,5; 5; 7,5; 10 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили тем же растворителем до метки. Полученные растворы хроматографировали.

Дизайн исследования

Для проведения исследования использовали 30 аутбредных крыс-самцов линии Wistar массой 220-240 г., полученных в учебном виварии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Животных содержали в условиях лабораторного вивария. Эксперимент проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Лабораторные животные были разделены на 2 группы: интактные (5 шт.) и опытные (25 шт.), получавшие суспензию препарата в дозе 300 мг/кг [16], которую вводили внутрижелудочным способом с помощью атравматичного зонда.

Затем лабораторным животным была сделана внутрибрюшинно анестезия хлоралгидратом из расчета 350 мг/кг. Кровь отбирали в пробирки из бедренной артерии во временных точках: 30, 60, 180 мин [17].

При анализе крови все отобранные пробы сразу центрифугировались в течение 15 мин при 2000 мин$^{-1}$. Далее отбирали по 100 мкл полученной от каждого животного сыворотки, добавляли раствор аммиака 25% до pH=10 и 9000 мкл ацетонитрила. Смесь встряхивали на Vortex в течение 3 мин при 5000 мин$^{-1}$. Верхний слой в объеме 900 мкл отделяли, выпаривали в токе теплого воздуха, остаток растворяли в 5 мл ацетонитрила и исследовали.

Для исследования дулоксетина в моче от каждого животного собиралась вся моча, выделившаяся за интервал сбора – 0-0,2, 0-1, 0-3 часа. Далее отбирали по 250 мкл полученной от каждого животного мочи (в каждый интервал), добавляли раствор аммиака 25% до pH=10 и 3 мл хлороформа. Содержимое взбалтывали в течение 5 минут и помещали в делительную воронку. После разделения фаз отделяли слой органического растворителя. Растворитель удаляли при комнатной температуре. Сухие остатки, полученные после испарения экстрагента, растворяли в 0,75 мл ацетонитрила.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2016. В работе использовались основные статистические методы: расчет средних значений, определение стандартного отклонения, вычисление 95% доверительных интервалов (ДИ), коэффициента вариации (CV). В качестве критериев оценки использовалась значимость различий ($p<0,05$) и статистическая достоверность результатов.

Результаты

При разработке методики анализа нами предложены следующие условия хроматографирования: колонка Phenomenex Luna C_{18} с зернением сорбента 5 мкм (США), размер 150*4,6 мм; подвижная фаза: ацетонитрил: 0,01 М дигидроортофосфат калия (pH = 3,0-3,2) (40:60); температура термостата колонки 25°С; температура образца 25°С; объем пробы 20 мкл; скорость потока 1,0 мл/мин, длина волны 231 нм.

Предварительно нами была проверена пригодность хроматографической системы. Для этого анализировали исследуемый раствор в 5 повторностях. Параметры пригодности хроматографической системы представлены в таблице 1. Фактор асимметрии вычисляли по ширине пика на высоте 5%. Время удерживания пика дулоксетина равнялось 5,75 мин. Прецизионность хроматографической системы составила ±1,87%.

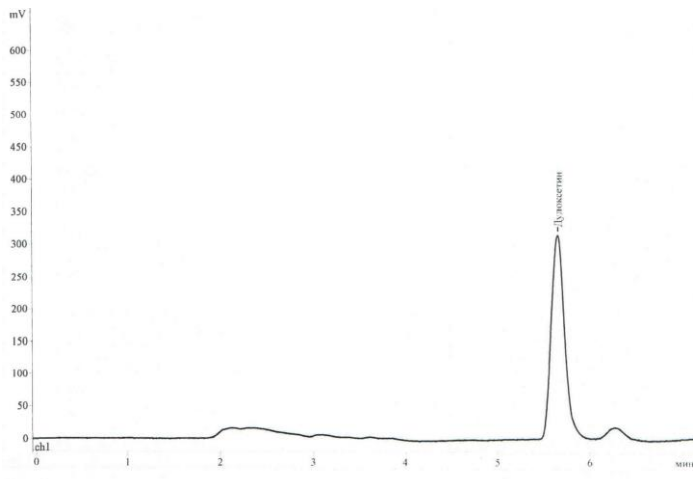
Таблица 1. Параметры пригодности хроматографической системы

№ п/п	Время удерживания пика, мин	Фактор асимметрии пика	Число теоретических тарелок
1	5,61	0,97	42438
2	5,69	0,96	35762
3	5,75	0,96	41349
4	5,81	0,98	35673
5	5,89	0,95	39871

Предложенные параметры пригодности хроматографической системы соответствуют современным требованиям [18].

Хроматограмма раствора СО дулоксетина представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Хроматограмма раствора СО дулоксетина гидрохлорида



На хроматограмме раствора СО был обнаружен один основной пик со временем удерживания 5,75 мин.

Валидацию методики количественного определения дулоксетина проводили по параметрам: селективность, линейность, предел количественного определения, правильность, прецизионность, стабильность, матричный эффект [19].

Для выявления селективности методики хроматографировали по 20 мкл растворителя, раствора СО дулоксетина, образца извлечений из сыворотки крови и мочи, растворов извлечений из интактных проб. Хроматографирование проводили в 6 повторностях.

Хроматограммы извлечений из сыворотки крови и мочи, содержащих дулоксетин, представлены на рисунках 2,3.

Рисунок 2. Хроматограмма извлечения из сыворотки, содержащей дулоксетин

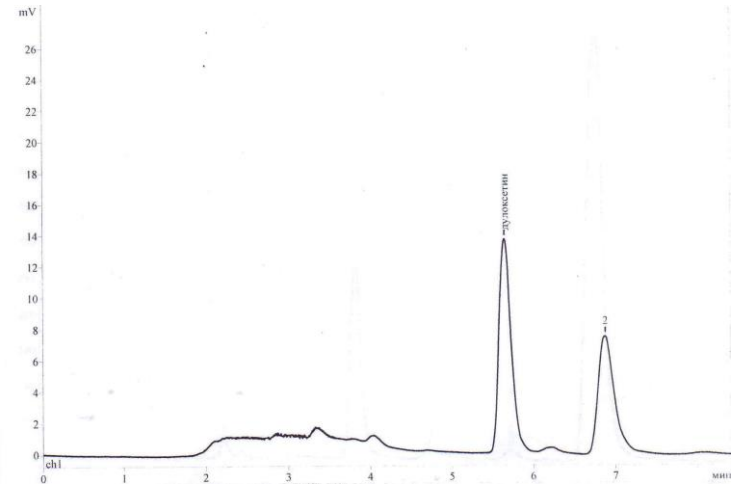
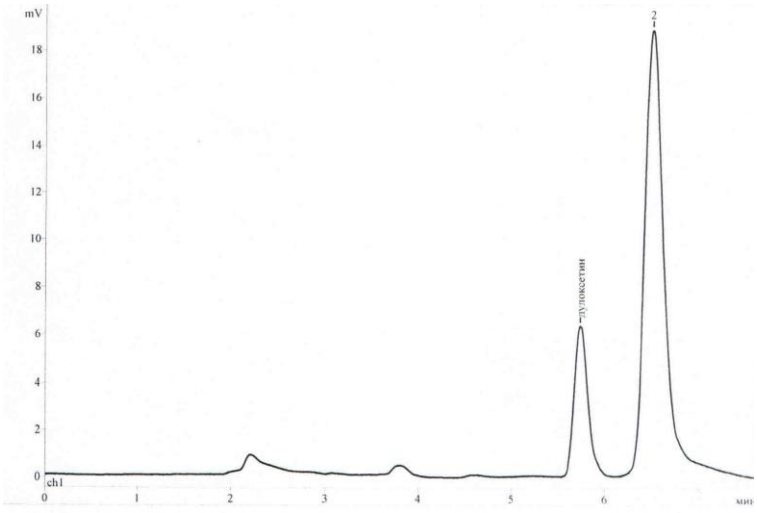


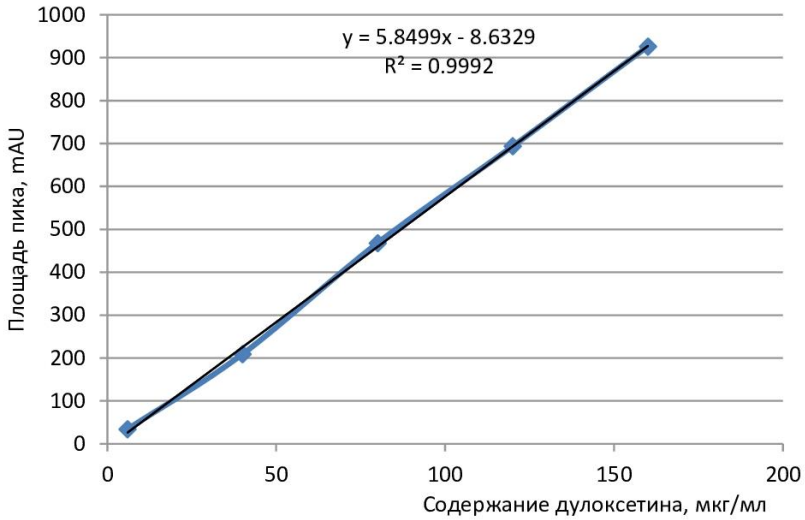
Рисунок 3. Хроматограмма извлечения из мочи, содержащей дулоксетин



Полученные данные свидетельствуют о том, что на хроматограммах содержатся пики со временем удерживания, соответствующего раствору СО дулоксетина, и пики неидентифицированных примесей. Хроматограммы растворителя, растворов извлечений из интактных проб не содержали пиков, соответствующих раствору СО дулоксетина. Таким образом, хроматографическая система способна разделять пик дулоксетина от пиков сопутствующих веществ и системных пиков.

Для подтверждения линейности методики строили градуировочный график рисунок 4.

Рисунок 4. Градуировочный график зависимости площади пика от концентрации дулоксетина



Полученные данные свидетельствуют о том, что наблюдается линейная зависимость в аналитической области концентраций дулоксетина от 6 до 160 мкг/мл. Предел количественного определения составляет 6 мкг/мл.

Правильность результатов анализа проверяли на серии модельных растворов. Для этого готовили по 3 испытуемых раствора, содержащих дулоксетин в одной концентрации на разных уровнях, но в рамках линейности методики. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты оценки правильности определения дулоксетина методом ВЭЖХ

№ п/п	Уровень	Концентрация испытуемого раствора, мкг/мл	Площадь пика, mAU	R, %	Метрологические характеристики
1	1	6	36	97,23	$\overline{R}$=98,80%; SD=2,17 RSD=±1,57%; Δx=±1,55; ε=±1,57% $t_{выч.}$=1,56
2			38	100,80	
3			34	96,47	
4	2	80	463	98,79	
5			474	102,24	
6			472	102,05	
7	3	160	926	97,80	
8			923	96,94	
9			920	96,85	

Полученные данные свидетельствуют о том, что значение относительной погрешности составляет ±1,57%. Доверительный интервал составляет ±1,55. Полученное среднее значение (98,80%) не превышает границ доверительного интервала. $t_{выч.}$ составляет 1,56 и не превышает табличное значение (2,31). Относительное стандартное отклонение ±1,57%.

Таким образом, истинное значение не выходит за границы доверительного интервала, систематическая погрешность отсутствует, среднее значение не превышает предельное значение.

Для установления прецизионности проводили шесть параллельных определений для среднего уровня концентраций. Затем проводили расчет стандартного отклонения и относительного стандартного отклонения.

Таблица 3. Результаты прецизионности количественного определения дулоксетина

Результат анализа, мкг	**$(X_i - \overline{X})$**	**$(X_i - \overline{X})^2$**	**Метрологические характеристики**
81	-0,667	0,4444	$\overline{X}$=80,33; SD = 1,21; RSD = ±1,51 %
79	1,333	1,7778	
81	-0,667	0,4444	
79	1,333	1,7778	
82	-1,667	2,7778	
80	0,333	0,1111	

Таким образом, значение относительного стандартного отклонения не превышает ± 1,51%, что подтверждает возможность использования данной методики для проведения дальнейших испытаний.

Матричный эффект оценивался путем сравнения значений CV. Наблюдается более выраженное влияние матрицы в сыворотке крови через 30 минут (CV = 13,30%), к 180 минутам влияние матрицы снижается до 9,21% (таблица 5). Для мочи наблюдается менее выраженное влияние матрицы по сравнению с сывороткой.

Стабильность дулоксетина оценивали в составе сыворотки крови в условиях краткосрочной стабильности: хранение образцов в течение 6 часов при комнатной температуре (от +15°С до +25°С) и стабильности при замораживании-размораживании: после выполнения трех последовательных циклов замораживания (не менее 12 часов, при температуре от - 18°С до - 25°С) и размораживания (не менее 30 минут при комнатной температуре от +15°С до +25°С) образцов перед анализом. Для исследования различных видов стабильности готовили образцы контроля качества на верхнем (160 мкг/мл) и нижнем (6 мкг/мл) уровнях концентраций дулоксетина. После выполнения требуемых условий хранения образцов (согласно каждому исследованному виду стабильности) проводили анализ по разработанной методике. Для каждого вида стабильности использовали по 3 аликвоты образца на каждом уровне концентраций дулоксетина, после

анализа которых рассчитывали среднее значение концентрации дулоксетина. Стабильность образцов оценивали путем расчета правильности (δ, %) и прецизионности (RSD, %) полученных средних значений.

Результаты оценки различных видов стабильности приведены в таблице 4, при этом была доказана стабильность дулоксетина во всех изученных условиях, так как рассчитанные значения δ, % и RSD, % не превышали 20 % для всех образцов на всех уровнях концентраций.

Таблица 4. Результаты изучения стабильности дулоксетина в сыворотке крови в различных условиях

Стабильность	Содержание дулоксетина, мкг/мл	δ, %	RSD, %
Краткосрочная	6	2,4	3,0
	160	-5,2	3,8
3 цикла замораживания-размораживания	6	8,0	5,6
	160	-4,2	3,5

Изолирование дулоксетина из биологических жидкостей проводили методом жидкость-жидкостной экстракции.

Результаты количественного определения дулоксетина в извлечениях из мочи и сыворотки представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты количественного определения дулоксетина в извлечениях из мочи и сыворотки лабораторных животных

Биологическая жидкость (95%ДИ, CV)	30 мин	60 мин	180 мин
Сыворотка (мкг/мл)	83,68±11,13	80,04±8,01	46,68±4,30
95% ДИ, ± %	15,7	12,50	11,40
CV, %	13,30	10,01	9,21
Моча (мкг/мл)	51,13±3,53	69,31±6,07	91,10±5,79
95% ДИ, ± %	7,01	8,89	6,45
CV, %	6,90	8,76	6,36

Все полученные значения CV при анализе сыворотки находятся в диапазоне от 9,21 до 13,30%, что указывает на слабую вариативность данных и хорошую воспроизводимость результатов. Наименьшая вариабельность наблюдается при 180 минутах (9,21%), наибольшая вариабельность — при 30 минутах (13,30%), но всё ещё находится в пределах допустимой нормы. Таким образом, все измерения характеризуются высокой степенью однородности данных.

Наименьшая вариабельность при анализе мочи наблюдается при 180 минутах, что говорит о более стабильных результатах в этот период. Наибольшая вариабельность - при 60

минутах, хотя все значения остаются в пределах допустимого уровня (менее 25%). Данные можно считать достаточно однородными для всех временных точек.

Обсуждение результатов

Разработанная ВЭЖХ-методика сопоставима с описанными в литературе, но имеет ряд преимуществ. Так, Waldschmitt et al. (2007) [15] использовали аналогичную подвижную фазу (ацетонитрил–фосфатный буфер) и детектирование при 229 нм, получая время удерживания 5,84 мин, что близко к нашему результату (5,75 мин). Chhalotiya et al. (2010) [13] показали схожий линейный диапазон, однако наш предел количественного определения (6 мкг/мл) ниже, чем в некоторых работах, что повышает чувствительность. Относительная погрешность (±1,57%) и прецизионность (±1,51%) демонстрируют высокую точность, сопоставимую с методами ВЭЖХ-МС/МС, но при использовании более доступного УФ-детектора. Изучение стабильности показало, что дулоксетин устойчив как при краткосрочном хранении, так и после замораживания-размораживания, что подтверждает надёжность методики при рутинном анализе. Неидентифицированные пики, наблюдаемые на хроматограммах, не мешают определению; их присутствие в интактных пробах не обнаружено, а в пробах с дулоксетином они, вероятно, являются эндогенными компонентами или метаболитами, что не влияет на селективность.

Особое внимание уделено матричному эффекту. Более выраженное влияние матрицы в сыворотке через 30 мин (CV 13,3%) может быть связано с высоким содержанием белков и липидов, однако к 180 мин эффект снижается до 9,21%. В моче матричное влияние меньше, что согласуется с меньшей сложностью матрицы. Это важно для клинических лабораторий, где вариабельность результатов должна быть минимизирована.

Полученные фармакокинетические профили (максимум в сыворотке через 0,5 ч, в моче – через 3 ч) согласуются с данными о быстром всасывании и выведении дулоксетина [6]. Это подтверждает целесообразность отбора обеих жидкостей для токсикологического мониторинга, особенно при подозрении на передозировку.

Ограничения исследования обусловлены **однократным дозированием,** использованием только одного метода пробоподготовки, ограниченным диапазоном исследуемых концентраций.

К перспективам исследования следует отнести **автоматизацию пробоподготовки** (внедрение твердофазной экстракции для повышения воспроизводимости), разработку математических моделей токсикокинетики, расширение спектра анализируемых биологических жидкостей.

Заключение

Разработана и валидирована надёжная методика количественного определения дулоксетина в биологических жидкостях лабораторных животных методом ВЭЖХ. Основные параметры: предел количественного определения – 6 мкг/мл, линейный диапазон – 6–160 мкг/мл, относительная погрешность – не более 1,57%. Методика обеспечивает эффективное определение дулоксетина в сыворотке крови и моче через 30, 60 и 180 мин после введения. Максимальное содержание в сыворотке наблюдается через 0,5 ч, в моче – через 3 ч. Валидация подтвердила высокую селективность, прецизионность, стабильность аналита и минимальное влияние матричных эффектов. Разработанный подход может быть использован для терапевтического лекарственного мониторинга и токсикологической диагностики, что способствует повышению безопасности применения дулоксетина в клинической практике.

Список литературы

1. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(7):1593-602. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.026.

2. Siddiqui F, Petersen JJ, Juul S, Kamp CB, Barbateskovic M, Moncrieff J et al. Beneficial and harmful effects of duloxetine versus placebo, 'active placebo' or no intervention for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2025 Feb 7;15(2):e082853. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082853.

3. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. Am J Psychiatry. 2010;167(11):1305-20. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.10030434.

4. Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, Wurtz X, Nexon L, Daniel D et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline. J Neurosci. 2018;38(46):9934-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1004-18.2018.

5. Stahl SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. New York: Cambridge University Press; 2005. 588 p.

6. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2011;50(5):281-94. doi: 10.2165/11539240-000000000-00000.

7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Focus (Am Psychiatr Publ). 2018;16(4):420-429. doi: 10.1176/appi.focus.16407.

8. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD013674. doi: 10.1002/14651858.CD013674.pub2.

9. Касьянов ЕД, Рукавишников ГВ, Розанов ВА, Мазо ГЭ. Повышают ли антидепрессанты риск суицида? Суицидология. 2019;10(4):85-98. doi: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98.

10. Kalfas M, Tsapekos D, Butler M, McCutcheon RA, Pillinger T, Strawbridge R et al. Incidence and nature of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2025;82(9):896-904. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1362.

11. Vey EL, Kovelman I. Adverse events, toxicity and post-mortem data on duloxetine: case reports and literature survey. J Forensic Leg Med. 2010;17(4):175-85. doi: 10.1016/j.jflm.2010.02.002.

12. Menchetti M, Gozzi BF, Saracino MA, Mercolini L, Petio C, Raggi MA. Non-fatal overdose of duloxetine in combination with other antidepressants and benzodiazepines. World J Biol Psychiatry. 2009;10(4 Pt 2):385-9. doi: 10.1080/15622970701586331.

13. Chhalotiya UK, Bhatt KK, Shah DA, Baldania SL. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method for duloxetine hydrochloride in its bulk and tablet dosage form. Sci Pharm. 2010;78(4):857-68. doi: 10.3797/scipharm.1009-11.

14. Scanlon KA, Stoppacher R, Blum LM, Starkey SJ. Comprehensive duloxetine analysis in a fatal overdose. J Anal Toxicol. 2016;40(2):167-70. doi: 10.1093/jat/bkv134.

15. Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. Ther Drug Monit. 2007;29(6):767-72. doi: 10.1097/FTD.0b013e31815d0dfa.

16. Eli Lilly and Company. Duloxetine Hydrochloride Capsules: Material Safety Data Sheet; 2005 [cited 2025 October 24]. Available at: https://ehs.lilly.com/Cymbalta_US%20SDS.pdf.

17. Миронов АН (ред.). Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

18. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceuticals, Body Fluids, and Postmortem Material. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. 2609 p.

19. Евразийская экономическая комиссия. Решение № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года (с изменениями от 12 апреля 2024 года) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [cited 2025 October 24] Available at: https://cis-legislation.com/document.fwx?rgn=93235.

Development of a bioanalytical method for analysis of duloxetine in biological fluids of laboratory animals

Remezova I. P. [1]
Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin;
ORCID: 0000-0003-3456-8553; SPIN: 9014-5728

Pozdnyakov D. I. [2]
Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology;
ORCID: 0000-0002-5595-8182; SPIN: 6764-0279

Durnova N. A. [1]
Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Natural Science, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin;
ORCID: 0000-0003-4628-9519; SPIN: 3348-2957

[1] *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia*
[2] *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Stavropol Krai, Russia*

Corresponding author: *Irina P. Remezova,* ***e-mail:*** *remezova_i_p@staff.sechenov.ru*
Funding: *The study was conducted without sponsorship.*
Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest.*
Received: *30.04.2026*
Accepted: *15.08.2026*

Abstract

Introduction. The relevance of the study is determined by the need to improve methods for the quantitative determination of duloxetine, a modern antidepressant, in biological objects to optimize therapeutic monitoring and toxicological diagnostics. Monitoring drug concentrations in the patient's body is necessary due to individual metabolic characteristics, the risk of side effects, and the possibility of overdose. **Objective.** To develop and validate a bioanalytical method for the quantitative determination of duloxetine in biological fluids of laboratory animals using high-performance liquid chromatography (HPLC). **Materials and Methods.** The study used the pharmaceutical product "Duloxetine Canon" as the test object and Duloxetine Hydrochloride reference standard (Supelco) for calibration. Experiments were carried out on 30 Wistar rats that received the drug intragastrically at a dose of 300 mg/kg; serum and urine samples were collected for analysis. A sample preparation procedure using liquid-liquid extraction was developed; chromatographic conditions were optimized (mobile phase acetonitrile–phosphate buffer, detection at 231 nm). Validation was performed for selectivity, linearity, limit of quantification, accuracy, precision, stability, and matrix effect. **Results.** The method has a limit of quantification of 6 μg/mL, a linear range of 6–160 μg/mL, and a relative error of no more than ±1.57%. The developed approach effectively determines duloxetine in blood serum and urine at 30, 60, and 180 min after administration, which expands the possibilities of toxicological monitoring. For chemical-toxicological analysis of a toxic dose of duloxetine, it is advisable to examine both biological fluids. **Conclusion.** The created tool can be used for monitoring therapeutic concentrations and diagnosing poisoning, which contributes to the safe use of duloxetine in clinical practice. The method is suitable for both diagnostic purposes and scientific research in the pharmacokinetics of antidepressants.

Keywords: duloxetine, bioanalytical method, high-performance liquid chromatography, laboratory animals, method validation

References

1. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(7):1593-602. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.026.

2. Siddiqui F, Petersen JJ, Juul S, Kamp CB, Barbateskovic M, Moncrieff J et al. Beneficial and harmful effects of duloxetine versus placebo, 'active placebo' or no intervention for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2025 Feb 7;15(2):e082853. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082853.

3. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. Am J Psychiatry. 2010;167(11):1305-20. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.10030434.

4. Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, Wurtz X, Nexon L, Daniel D et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline. J Neurosci. 2018;38(46):9934-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1004-18.2018.

5. Stahl SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. New York: Cambridge University Press; 2005. 588 p.

6. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2011;50(5):281-94. doi: 10.2165/11539240-000000000-00000.

7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Focus (Am Psychiatr Publ). 2018;16(4):420-429. doi: 10.1176/appi.focus.16407.

8. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5(5):CD013674. doi: 10.1002/14651858.CD013674.pub2.

9. Kas'yanov ED, Rukavishnikov GV, Rozanov VA, Mazo GE. Povyshayut li antidepressanty risk suicida? [Do antidepressants increase the risk of suicide?] Suicidologiya. 2019;10(4):85-98. doi: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-85-98. (In Russ.)

10. Kalfas M, Tsapekos D, Butler M, McCutcheon RA, Pillinger T, Strawbridge R et al. Incidence and nature of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2025;82(9):896-904. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1362.

11. Vey EL, Kovelman I. Adverse events, toxicity and post-mortem data on duloxetine: case reports and literature survey. J Forensic Leg Med. 2010;17(4):175-85. doi: 10.1016/j.jflm.2010.02.002.

12. Menchetti M, Gozzi BF, Saracino MA, Mercolini L, Petio C, Raggi MA. Non-fatal overdose of duloxetine in combination with other antidepressants and benzodiazepines. World J Biol Psychiatry. 2009;10(4 Pt 2):385-9. doi: 10.1080/15622970701586331.

13. Chhalotiya UK, Bhatt KK, Shah DA, Baldania SL. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method for duloxetine hydrochloride in its bulk and tablet dosage form. Sci Pharm. 2010;78(4):857-68. doi: 10.3797/scipharm.1009-11.

14. Scanlon KA, Stoppacher R, Blum LM, Starkey SJ. Comprehensive duloxetine analysis in a fatal overdose. J Anal Toxicol. 2016;40(2):167-70. doi: 10.1093/jat/bkv134.

15. Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. Ther Drug Monit. 2007;29(6):767-72. doi: 10.1097/FTD.0b013e31815d0dfa.

16. Eli Lilly and Company. Duloxetine Hydrochloride Capsules: Material Safety Data Sheet; 2005 [cited 2025 October 24]. Available at: https://ehs.lilly.com/Cymbalta_US%20SDS.pdf.

17. Mironov AN (red.). Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya. [Guidelines for Preclinical Studies of Medicines. Part One.] M.: Grif i K; 2012. 944 s. (In Russ.)

18. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceuticals, Body Fluids, and Postmortem Material. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. 2609 p.

19. Evrazijskaya ekonomicheskaya komissiya. Reshenie № 85 Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 3 noyabrya 2016 goda (s izmeneniyami ot 12 aprelya 2024 goda) «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» [Decision № 85 of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 (as amended on April 12, 2024) «On Approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicines within the Eurasian Economic Union»] [cited 2025 October 24] Available at: https://cis-legislation.com/document.fwx?rgn=93235. (In Russ.)

Разработка и валидация методик определения качества химического предшественника – рекомбинантного белка на основе анкириновых повторов для EGFR-направленной радионуклидной визуализации опухолей

Янович Г. Е. [1,2]
аспирант кафедры фармацевтического анализа, инженер;
ORCID: 0009-0006-0383-3296; SPIN: 8612-7876

Прач А. А. [2]
инженер;
ORCID: 0000-0002-6975-2361; SPIN: 3122-5450

Кадырова Т. В. [1]
к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтического анализа;
ORCID: 0000-0002-2119-0259; SPIN: 3201-7263

Кривощеков С. В. [1]
к. х. н., доцент кафедры фармацевтического анализа;
ORCID: 0000-0001-5505-7141; SPIN: 1064-5950

Шульга А. А. [2,3]
к. б. н, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник;
ORCID: 0000-0003-3425-0828; SPIN: 2627-9638

Коновалова Е. В. [2,3]
инженер, младший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-4187-376X

Зиганшин Р. Х. [3]
старший научный сотрудник;
ORCID:0000-0002-7931-519X; SPIN: 5850-6920

Деев С. М. [2,3]
д. б. н., ведущий научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-3952-0631; SPIN: 2562-1845

Белоусов М. В. [1,2]
д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, профессор ИШХБМТ;
ORCID: 0000-0002-2153-7945; SPIN: 8185-8117

Ларькина М. С. [1,2]
д. фарм. н., профессор кафедры фармацевтического анализа, старший научный сотрудник;
ORCID: 0000-0003-1176-2441; SPIN: 2812-7907

[1] *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт,*
[2] *Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина,*
[3] *Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, 117997, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, 16/10, Москва, Россия*

Автор для корреспонденции: *Янович Глеб Евгеньевич,* ***e-mail:*** *sonne_gleb@mail.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *09.05.2026*
Принята к печати: *10.06.2026*

Аннотация

Введение. Сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) характерна для ряда злокачественных новообразований, что делает его важной молекулярной мишенью для таргетной радионуклидной визуализации. Сконструированный анкириновый белок DARPin $(HE)_3$-E01 с субнаномолярным сродством к EGFR рассматривается как перспективный химический предшественник для приготовления радиофармпрепаратов с технецием-99m или йодом-123. Для внедрения в фармацевтическую практику необходим комплекс валидированных методик контроля качества данного белка. **Цель.** Разработка и валидация методик идентификации, оценки чистоты и количественного определения белка DARPin $(HE)_3$-E01.**Материалы и методы.** Подлинность подтверждали хромато-масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением (LC-ESI/MS) и электрофорезом в полиакриламидном геле (SDS-PAGE). Количественное определение осуществляли методами прямой УФ-спектрофотометрии при 280 нм и колориметрии с бицинхониновой кислотой (BCA). Валидацию проводили по критериям специфичности, линейности, правильности (метод добавок) и прецизионности (сходимость, внутрилабораторная прецизионность). Сравнение двух количественных методик выполняли с помощью F- и t-критериев. **Результаты.** Масс-спектрометрический анализ показал полное совпадение экспериментальной молекулярной массы белка (18 260,29 Да) с теоретически ожидаемой (18 260,25 Да). Электрофоретическое определение молекулярной массы дало значение 18,1 кДа, а чистота белка составила не менее 99 %, при этом содержание примесей не превышало 1 %. Обе количественные методики продемонстрировали линейность в исследованном диапазоне концентраций (коэффициенты корреляции 0,9979и 0,9997), высокую правильность (CV не более 2 % для обеих методик) и прецизионность (RSD <2%). Статистически значимых различий между результатами двух методик не выявлено ($p > 0,05$). **Заключение.** Разработанные методики идентификации и количественного определения DARPin $(HE)_3$-E01 успешно валидированы и могут быть включены в проект нормативной документации для контроля качества химического предшественника, предназначенного для создания EGFR-направленных радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: Дарпин, EGFR, химический предшественник, контроль качества, валидация методик

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-72-87

Для цитирования: Янович Г. Е., Прач А. А., Кадырова Т. В., Кривощеков С. В., Шульга А. А., Коновалова Е. В., Зиганшин Р. Х., Деев С. М., Белоусов М. В., Ларькина М. С. Разработка и валидация методик определения качества химического предшественника – рекомбинантного белка на основе анкириновых повторов для EGFR-направленной радионуклидной визуализации опухолей. *Медицина* 2026; 14(3): 72-87. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-72-87

Введение

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста человека, именуемое также рецепторной тирозинкиназой I класса, семейством ErbB или HER-семейством, объединяет группу тирозинкиназных рецепторов, регулирующих базовые клеточные процессы – пролиферацию, миграцию, выживаемость и ангиогенез. Избыточная экспрессия представителей данного семейства, появление функциональных аберраций и сбои в регуляции нижележащих сигнальных путей прочно ассоциированы с онкогенезом [1-3]. Гиперэкспрессия EGFR (HER1 или ErbB1) регистрируется при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ), диссеминированном раке предстательной железы (РПЖ),

новообразованиях головы и шеи, а также опухолях толстой кишки и поджелудочной железы [4].

«Золотым стандартом» определения EGFR-статуса перед началом таргетного лечения остаётся биопсия с дальнейшим гистопатологическим и молекулярным исследованием полученного материала [5]. В рутинной клинической практике для этого используют молекулярно-генетические подходы – от ПЦР-тестирования до высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS), которое завоёвывает всё большее предпочтение благодаря более высокой чувствительности и возможности выявления редких генетических вариантов. Вместе с тем инвазивная биопсия сопряжена с принципиальными недостатками. Она не подходит для многократного динамического наблюдения, сопряжена с риском ложноотрицательных заключений вследствие внутриопухолевой гетерогенности [6] и, что особенно важно, не отражает интегральной картины пространственно-временной динамики экспрессии EGFR в масштабе целого организма.

Преодоление этих ограничений возможно при использовании неинвазивных подходов, в частности радионуклидной молекулярной визуализации, которая позволяет оценивать экспрессию EGFR интегрально и в динамике на уровне всего организма. Радионуклидная молекулярная визуализация экспрессии EGFR дает ряд потенциальных преимуществ по сравнению с анализом инвазивной биопсии – это связано с уменьшением вероятности ложноотрицательных результатов, вызванных несколькими факторами, такими как ошибки отбора проб, гетерогенность и несоответствие экспрессии EGFR между первичными опухолями и метастазами, а также изменения статуса EGFR во время терапии [7].

Среди малых белковых каркасов, разрабатываемых для целей молекулярной визуализации, наиболее детально охарактеризованным классом являются EGFR-специфичные аффибоди. Особенно многообещающим считается вариант $Z_{EGFR:2377}$, который отличается высоким сродством к рецептору и перекрёстной реактивностью в отношении мышиного EGFR, что обеспечивает адекватную оценку фонового накопления в доклинических исследованиях [8,9].

Помимо аффибоди, высокоперспективными для разработки таргетных радиофармацевтических лекарственных средств для визуализации молекулярных мишеней, в т.ч. и EGFR, являются рекомбинантные белки с анкириновыми повторами (Designed Ankyrin Repeat Protein, DARPin) [10-12]. DARPins демонстрируют высокоаффинное связывание с онкомишенью. Малый размер молекулы DARPin (14–18 кДа) способствует эффективной локализации в опухолевой ткани, что выгодно отличает их при создании диагностических радиофармпрепаратов. Кроме того, DARPins характеризуются высокой стабильностью в широких диапазонах pH и температуры, благодаря чему для их мечения радионуклидами применим широкий арсенал методик. Результаты доклинических и клинических испытаний свидетельствуют о существенном потенциале данной платформы [13,14].

Ранее наша научная группа исследовала меченый йодом-123 и технецием-99м варианты DARPin $(HE)_3$-E01 с субнаномолярным сродством к EGFR, которые показали четкую визуализацию на гамма-камере EGFR-экспрессирующих опухолей. Кроме того, вариант меченый йодом-123 продемонстрировал высокие соотношения «опухоль/орган» (опухоль/кровь 3,7, опухоль/печень 1,9), что выделяет его как перспективного кандидата для дальнейшей разработки [15].

Белок DARPin $(HE)_3$-E01 – это экспериментальное лекарственное средство, которое представляет собой стерильный апирогенный раствор химического предшественника, предназначенный для получения готового радиоактивного препарата. При добавлении к нему радионуклидного предшественника ^{99m}Tc или ^{123}I с последующей инкубацией при нагревании, хроматографической очисткой и стерилизацией, получается готовый к применению препарат. Качество химического предшественника должно оцениваться согласно ОФС 1.11.0005 «Химические предшественники для радиофармацевтических лекарственных препаратов» Государственной фармакопеи РФ XV издания. Методики идентификации, определения химической чистоты, количественного определения и сопутствующие испытания необходимо выполнять после проведения валидации с применением оборудования с соответствующей квалификацией. Поскольку DARPin $(HE)_3$-E01 является белком, полученным методом рекомбинантных ДНК, его контроль качества дополнительно регламентируется требованиями ОФС 1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК».

Целью исследования являлась разработка и валидация методик определения качества белка DARPin $(HE)_3$-E01 – химического предшественника для получения радиофармацевтического лекарственного препарата для EGFR-направленной радионуклидной визуализации опухолей.

Материалы и методы

Получение и характеристика белка

На основе аминокислотной последовательности, размещенной в базе данных PDB, была синтезирована нуклеотидная последовательность гена, кодирующего DARPin $(HE)_3$-E01. Для адаптации кодонного состава под эффективную экспрессию в клетках *Escherichia coli* применяли общедоступный программный инструмент DNABuilder. Сборку полноразмерного гена осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием синтетических олигонуклеотидов, содержащих участки взаимной комплементарности. Экспрессию белка $(HE)_3$-E01 проводили в штамме *Escherichia coli* BL21(DE3) (Novagen-EMD Millipore, США), получая рекомбинантные продукты в виде N-концевых химерных конструкций, состоящих из модифицированного SUMO-домена, ковалентно связанного с убиквитином [16]. Выделение белка из клеточной биомассы

проводили при помощи металлохелатной аффинной и ионообменной хроматографии. Аминокислотная последовательность $(HE)_3$-E01 имела следующий состав:

MRGSHEHEHEGSDLGKKLLEAARAGQDDEVRILMANGADVNADDTWGWTPLHLAAYQGHLEIV
EVLLKNGADVNAYDYIGWTPLHLAADGHLEIVEVLLKNGADVNASDYIGDTPLHLAAHNGHLEIVEV
LLKHGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKLN.

Расчетная молекулярная масса составила 18269,27 Да [17].

Хромато-масс-спектрометрия

Молекулярную массу DARPin $(HE)_3$-E01 измеряли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и ионизацией электрораспылением (LC-ESI/MS). 200 нг белка наносили на самодельную ловушечную колонку 50 × 0,1 мм, заполненную Reprosil PUR 200 C18-AQ (5 мкм, Dr. Maisch), при скорости потока 4,2 мкл/мин в среде загрузочного раствора (2% ацетонитрила, 98% воды, 0,1% TFA). Разделение вели при комнатной температуре в лабораторной капиллярной колонке из плавленого кварца размером 300 × 0,1 мм, упакованной сорбентом Reprosil PUR 200 C18-AQ (1,9 мкм, Dr. Maisch) и соединённой с эмиттером, изготовленным с использованием лазерного пуллера P2000 (Sutter, США). Обращённо-фазовую хроматографию выполняли на системе Ultimate 3000 Nano LC (Thermo Fisher Scientific), сопряжённой с масс-спектрометром Orbitrap Tribrid Lumos (Thermo Fisher Scientific) через источник наноэлектрораспыления (Thermo Fisher Scientific). Подвижной фазой А служила вода с 0,1% (по объёму) муравьиной кислоты (FA), а фазой Б – ацетонитрил, содержащий 0,1% FA и 20% воды. Элюирование белка с ловушечной колонки осуществляли в линейном градиенте.

Электрофорез в полиакриламидном геле

Приготовление испытуемого раствора. Из раствора белка, содержащего 4,97 мг/мл белка, готовили растворы в 0,01 М фосфатном буфере (pH=7,4), с содержанием белка 0,1, 0,2, 2,0 и 4,0 мкг/мкл.

Приготовление разделяющего геля. Для приготовления 12 мл раствора разделяющего геля в чистой пробирке смешивали 4,0 мл 30%-ного акриламид/бисакриламидного раствора (30% T, 2,6% C), 4,748 мл деионизированной воды и 3,0 мл 1,5 М Трис-HCl (гидрохлорид трис(гидроксиметил)аминометана, ООО «Диаэм», Россия) (pH 8,8). К смеси добавляли 120 мкл 10%-ного SDS (додецилсульфат натрия, ООО «Медиген», Россия). Непосредственно перед заливкой вносили 120 мкл свежеприготовленного 10%-ного персульфата аммония (ПСА) и 12 мкл ТЕМЕД. Раствор быстро, но аккуратно перемешивали и заливали в собранную кассету (между тонким и толстым стеклом), оставляя примерно 2–2,5 см до верхнего края для последующего формирования концентрирующего геля. На поверхность раствора осторожно наслаивали 2 мл деионизированной воды для выравнивания границы раздела. Полимеризацию проводили при комнатной температуре в течение 15–30 мин. После полного застывания воду удаляли, а остатки влаги аккуратно убирали фильтровальной бумагой.

Приготовление концентрирующего геля. Концентрирующий гель готовили аналогично: для получения 5 мл раствора концентрирующего геля смешивали 0,65 мл 30%-ного раствора акриламида 3,0 мл деионизированной воды и 1,25 мл 0,5 М Трис-HCl (pH 6,8). Затем добавляли 50 мкл 10%-ного SDS, 50 мкл 10%-ного ПСА и 5 мкл ТЕМЕД. После быстрого перемешивания раствор заливали поверх разделяющего геля до самого верха стекла. Немедленно вставляли гребёнку, стараясь избежать попадания пузырьков воздуха. Полимеризацию оставляли на 15–30 минут при комнатной температуре.

Методика. Камеру заполняли электродным буфером, содержащим трис-HCl, глицин («Мединген», Россия), додецилсульфат натрия и деминерализованную воду. В одну из лунок вносили 7 мкл маркера молекулярной массы PageRuler™ Plus Prestained Protein Ladder (Thermo Fisher Scientific, США), в соседние по 10 мкл испытуемого раствора белка DARPin $(HE)_3$-E0 (1, 2, 20 и 40 мкг). Разделение проводили в приборе WIX-easyPRO2 Mini Easy (WIX Technology, Китай) при постоянном напряжении 110 В в течение двух часов. Когда фронт красителя бромфенолового синего достигал нужного положения, электрофорез останавливали, а на уровне фронта делали небольшие надрезы-метки.

Гель фиксировали в 10%-й трихлоруксусной кислоте (ТХУ) в течение часа, после чего окрашивали раствором Кумасси R-250 в течение 45 минут. Избыток красителя отмывали в течение 12 часов раствором, состоящим из 7% ледяной уксусной кислоты и 10% изопропанола в воде.

Изображение геля анализировали на белом фоне с помощью программы GelAnalyzer (версия 23.1.1 для Windows, авторы: Istvan Lazar Jr., PhD и Istvan Lazar Sr., PhD, CSc). Молекулярную массу белка $(HE)_3$-E01 определяли, сравнивая его электрофоретическую подвижность с подвижностью белков-маркеров. Для каждой полосы измеряли расстояние от границы разделяющего геля до середины полосы. Рассчитывали относительную подвижность (R_f) как отношение этого расстояния к длине пробега фронта красителя. По полученным данным строили калибровочный график зависимости логарифма молекулярной массы стандартов от величины R_f. Предел содержание примесей рассчитывали методом количественной нормализации с использованием денситометрического интегрирования, используя программу GelAnalyzer. Предварительно определяли линейность отклика прибора с помощью раствора стандартного раствора белка DARPin $(HE)_3$-E01 в диапазоне концентраций (0,1 – 20 мкг). Кроме того, для определения предела содержания белковых примесей готовили раствор сравнения с концентрацией (1 мкг/мкл) путем разбавления испытуемого раствора (4 мкг/мкл) 0,01 М фосфатным буфером (pH=7,4).

Спектрофотометрия в УФ и видимой области

Приготовление испытуемого раствора белка DARPin $(HE)_3$-E01 для количественного определения. Испытуемый раствор готовят разбавлением аликвоты каждой серии исходного раствора белка $(HE)_3$-E01 в 0,01 М фосфатном буфере (pH=7,4) до конечной концентрации 0,5 мг/мл.

Стандартные растворы белка готовили в 0,01 М фосфатном буфере (pH=7,4) в диапазоне концентраций от 0,125 до 2,5 мг/мл. Стандартный раствор имел концентрацию DARPin $(HE)_3$-E01 0,5 мг/мл.

Количественное определение прямой спектрофотометрией при 280 нм. Оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов белка DARPin $(HE)_3$-E01 измеряли в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см при длине волны 280 нм, используя в качестве фона раствор сравнения (0,01 М фосфатный буфер (pH=7,4)).

Согласно ОФС.1.2.3.0012.15 для высокоочищенных белков допускается определять концентрацию с применением удельного показателя поглощения (весового коэффициента экстинкции). Содержание DARPin $(HE)_3$-E01 во флаконе рассчитывали, используя теоретически рассчитанный удельный коэффициент поглощения 1,229 $г \cdot л^{-1} \cdot см^{-1}$[17].

Количественное определение колориметрическим методом с бицинхониновой кислотой. Рабочий раствор бицинхониновой кислоты (БЦА) приготавливали согласно инструкции к набору BCA Protein Assay Kit (ООО «Компания Хеликон», Россия), разводя реагенты в соотношении 1:50. Далее к аликвотам испытуемого и стандартных растворов добавляли рабочий раствор БЦА в объёмном соотношении 5:1 (20 частей белка к 100 частям рабочего реагента). Полученные смеси инкубировали в течение 30 минут при температуре 37 °C на термошейкере, после чего быстро охлаждали, измерение оптической плотности в лунках выполняли с помощью спектрофотометра Multiscan FS (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) при длине волны 562 нм. В качестве контрольного раствора сравнения использовали фосфатный буфер. Расчет содержания белка DARPin $(HE)_3$-E01 в испытуемом растворе проводили с использованием калибровочного графика.

Результаты и их обсуждения

Для идентификации белка DARPin $(HE)_3$-E01 предложено использовать два метода: электрофорез в полиакриламидном геле и хромато-масс-спектрометрию. Сочетание этих методов, рекомендованных ОФС 1.11.0005, обеспечивает достаточную специфичность идентификации белка. Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) также даёт возможность полуколичественной оценки содержания белковых примесей. Для количественного определения белка наиболее часто используют метод прямой спектрофотометрии при длине волны 280 нм. Помимо него, в анализе белков успешно применяют фотоколориметрические методы. В рамках контроля качества белка DARPin $(HE)_3$-E01 в представленной разработке прямой метод был сравнён с колориметрическим методом с бицинхониновой кислотой.

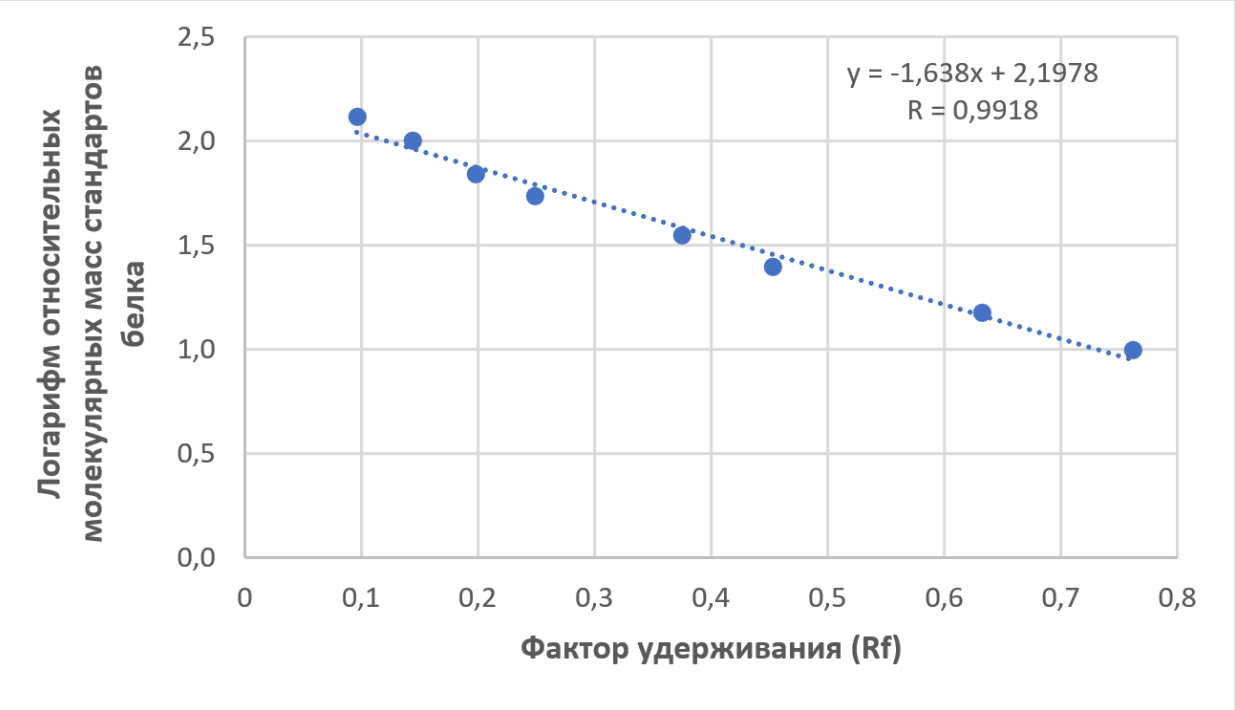
Идентификация и чистота

Подлинность DARPin $(HE)_3$-E01 была подтверждена методом хромато-масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением. Зарегистрированная молекулярная масса соответствовала мономерной форме белка. Полученное значение молекулярной массы

продемонстрировало полное соответствие между теоретической и найденной молекулярными массами (18260,25 Да и 18260,29 Да соответственно).

Для подбора оптимальной белковой нагрузки при оценке чистоты и установления допустимого порога примесей при электрофорезе в ПААГ на гель наносили 1, 2, 20 и 40 мкг DARPin $(HE)_3$-E01. В выбранных условиях белок формирует визуально чёткие, компактные полосы, при этом фронт пробега белков-маркеров проходит не менее 80% длины разделяющего геля. Полученная зависимость логарифма Mr белков-маркеров от их R_f носила линейный характер (коэффициент корреляции $r > 0,99$) (см. рисунок 1). По значению R_f для полосы DARPin $(HE)_3$-E01, которое составило 0,574 ± 0,015, методом обратного логарифмирования рассчитывали молекулярную массу. Получено значение равное 18,1 кДа (n = 4, относительное стандартное отклонение 10 %). Для надёжного детектирования примесных компонентов в лунку необходимо вносить не менее 20 мкг белка в объёме 4 мкл исходного раствора. При этом на электрофореграмме, помимо основной полосы, допустимо присутствие дополнительных минорных полос. Совокупность интенсивности и размера полос примесей на электрофореграмме с испытуемым препаратом не должны быть интенсивнее, чем полоса, полученная с раствором сравнения (1 мкг/мкл). Анализ пяти серий образцов показал, что содержание примесей, определяемое методом электрофореза в ПААГ, не превышало 1 %. Предел содержания белковых примесей предложено определить как «не более 2,5 %».

Рисунок 1. График линейной регрессии относительных молекулярных масс (M_r) белков-маркеров от значений их факторов удерживания R_f, в диапазоне 10-130 кДА



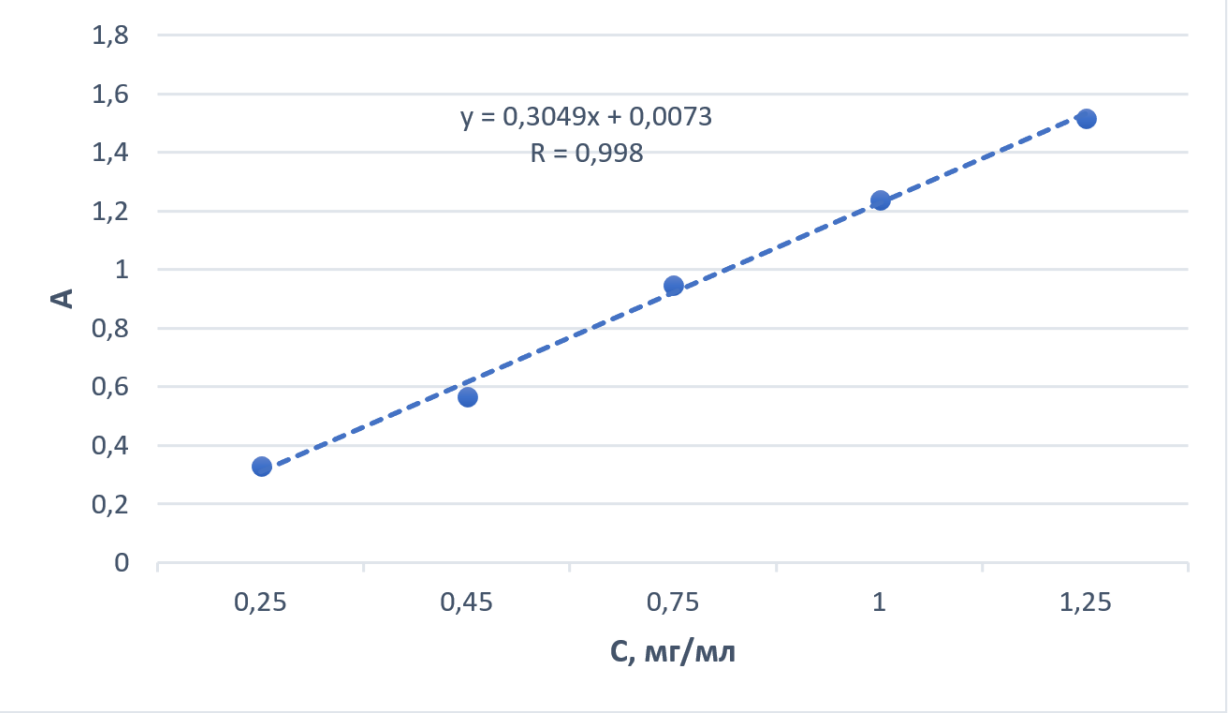
Валидация методики количественного определения белка DARPin $(HE)_3$-E01 методом спектрофотометрии при 280 нм

Специфичность. В составе DARPin $(HE)_3$-E01 присутствуют хромофорные аминокислотные остатки триптофана (3) и тирозина (4), благодаря которым белок избирательно поглощает ультрафиолетовое излучение на длине волны 280 нм. Буферные соли раствора собственного поглощения в данной области спектра не имеют и на результаты анализа не влияют. Метод рекомендуется включить в проект нормативной документации для количественного контроля DARPin $(HE)_3$-E01.

Линейность. Линейность методики проверяли на пяти стандартных растворах DARPin $(HE)_3$-E01, охватывающих диапазон концентраций от 0,25 до 1,5 мг/мл. Каждый раствор анализировали пятикратно, после чего для каждой точки вычисляли среднюю оптическую плотность. По полученным данным строили график зависимости оптической плотности (y) от концентрации (x, мг/мл). Наблюдалась линейная зависимость с коэффициентом корреляции 0,998, описываемая уравнением y = 0,3049x + 0,0073 (см. рисунок 2). Это подтверждает линейность методики в исследованном интервале концентраций.

Для расчёта концентрации белка в испытуемом растворе предлагается использовать экспериментально установленный удельный коэффициент поглощения. Среднее значение удельного коэффициента поглощения, определенное с использованием стандартных растворов белка, составило 1,229 ± 0,02 л·г$^{-1}$·см$^{-1}$. Полученная величина согласуется с теоретическим значением (1,229 л·г$^{-1}$·см$^{-1}$) [18].

Рисунок 2. График зависимости оптической плотности DARPin $(HE)_3$-E01 от концентрации



Правильность методики оценивали методом добавок с использованием трёх модельных растворов, концентрации которых составляли 80, 100 и 120 % от номинального значения. Всего выполняли девять определений (по три параллельных измерений для каждого уровня концентрации). В качестве добавки использовали стандартный раствор DARPin $(HE)_3$-E01 с концентрацией 0,5 мг/мл. Полученные коэффициенты вариации не превышали 2 % во всём изученном диапазоне, что подтверждает соответствие методики критерию правильности (таблица 1).

Таблица 1. Оценка правильности методики определения содержания DARPin $(HE)_3$-E01

Номер модельного раствора	Введено белка, %	Найдено белка $\bar{x}$, мг/мл	S	$S_{\bar{x}}$	CV, %	$\Delta\bar{x}$
1	80	0,40	0,003	0,001	0,8	0,003
2	100	0,50	0,004	0,001	0,8	0,003
3	120	0,60	0,004	0,002	0,8	0,004

Сходимость оценивали по результатам анализа девяти образцов DARPin $(HE)_3$-E01 одной серии, выполненных одним аналитиком в течение одного рабочего дня, CV не превышает 1 %. *Внутрилабораторную прецизионность* определяли путём выполнения девяти определений для каждой из 3 концентраций, другим аналитиком лаборатории в другой день. Соответствующие данные приведены в таблице 2. Расчётное содержание DARPin $(HE)_3$-E01 в растворе составило 0,50 ± 0,003 мг/мл.

Таблица 2. Оценка прецизионности методики определения содержания DARPin $(HE)_3$-E01

	$\bar{x}$	f	S	$S_{\bar{x}}$	$RSD_{\bar{x}}$, %	p	$t_{(p,f)}$	$\Delta\bar{x}$
Аналитик 1	0,50	8	0,004	0,001	0,8	0,95	2,31	0,003
Аналитик 2	0,40	8	0,004	0,001	1,0	0,95	2,31	0,003
	0,50	8	0,003	0,001	0,7	0,95	2,31	0,003
	0,60	8	0,005	0,005	0,9	0,95	2,31	0,004

Примечание. $\bar{x}$ – среднее значение; f – число степеней свободы; S – стандартное отклонение; $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение среднего результата; $RSD_{\bar{x}}$ – относительное стандартное отклонение среднего результата, выраженное в процентах (CV - коэффициент вариации); p – уровень значимости; $t_{(p,f)}$ – критерий Стьюдента; $\Delta\bar{x}$ – полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата.

Валидация методики количественного определения белка DARPin $(HE)_3$-E01 методом с бицинхониновой кислотой

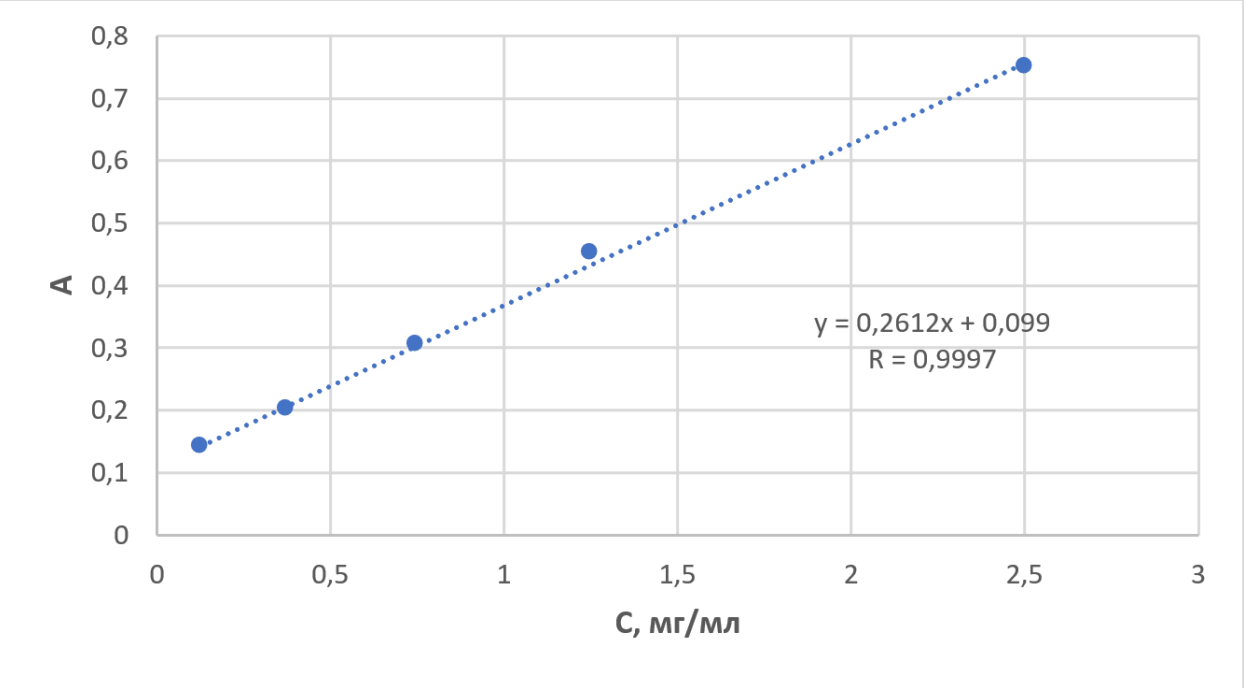
Валидацию методики проводили аналогично методике, описанной выше.

Специфичность. Специфичность методики обеспечивается химизмом биуретовой реакции и применением в качестве стандартного образца самого DARPin $(HE)_3$-E01, что гарантирует идентичность состава стандарта и анализируемого белка. Сигнал холостой пробы вычитали из аналитического сигнала рабочих и контрольных растворов. Скорректированные

значения использовали для построения калибровочного графика и расчёта концентрации, это исключает вклад компонентов буфера.

Линейность. Коэффициент корреляции (r) составил 0,9997, что подтверждает линейную зависимость аналитического сигнала от концентрации белка $(HE)_3$-E01 в исследуемом диапазоне (см. рисунок 3).

Рисунок 3. График зависимости оптической плотности DARPin $(HE)_3$-E01 от концентрации (колориметрический метод)



Правильность. Рассчитанные коэффициенты вариации не превышали 2 % в диапазоне концентраций 80–120 %, что подтверждает валидность методики по параметру «правильность» (таблица 3).

Сходимость и внутрилабораторная прецизионность. Коэффициенты вариации при определении прецизионности составили не более 2 %, что подтверждает хорошую повторяемость. *Внутрилабораторную прецизионность* определяли путём выполнения девяти определений для каждой из 3 концентраций, другим аналитиком лаборатории в другой день. Соответствующие данные приведены в таблице 4. Расчётное содержание DARPin $(HE)_3$-E01 в растворе составило 0,49 ± 0,06 мг/мл.

Таблица 3. Результаты определения правильности методики $(HE)_3$-E01

Номер модельного раствора	Введено белка %	Найдено белка $\bar{x}$, мг/мл	S	$S_{\bar{x}}$	CV, %	$\Delta\bar{x}$
1	80	0,39	0,006	0,003	1,6	0,005
2	100	0,49	0,006	0,002	1,3	0,005
3	120	0,60	0,010	0,003	1,7	0,008

Таблица 4. Оценка прецизионности методики определения содержания $(HE)_3$-E01

	$\bar{x}$	f	S	$S_{\bar{x}}$	$RSD_{\bar{x}}$, %	p	$t_{(p,f)}$	$\Delta\bar{x}$
Аналитик 1	0,49	8	0,01	0,004	1,3	0,95	2,31	0,005
Аналитик 2	0,40	8	0,007	0,003	1,8	0,95	2,31	0,006
	0,49	8	0,006	0,002	1,2	0,95	2,31	0,005
	0,59	8	0,008	0,003	1,3	0,95	2,31	0,006

Примечание. $\bar{x}$ – среднее значение; f – число степеней свободы; S – стандартное отклонение; $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение среднего результата; $RSD_{\bar{x}}$ – относительное стандартное отклонение среднего результата, выраженное в процентах (CV - коэффициент вариации); p – уровень значимости; $t_{(p,f)}$ – критерий Стьюдента; $\Delta\bar{x}$ – полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата.

Для сравнения двух методик использовали F-критерий Фишера (проверка однородности дисперсий) и t-критерий Стьюдента для независимых выборок с объединённой дисперсией (проверка равенства средних) при доверительной вероятности P = 0,95.

Для образца с концентрацией 100 % (0,5 мг/мл) средние содержания белка, полученные методом УФ-280 и методом BCA, составили 0,50 ± 0,03 и 0,49 ± 0,06 (см. таблицу 5). Расчётное значение F-критерия F = 3,10 не превысило критическое $F_{(0,95;\ 8,\ 8)}$ = 3,44, следовательно, дисперсии (воспроизводимость) методик статистически не различаются (p > 0,05).

Поскольку дисперсии однородны, сравнение средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента с объединённой оценкой дисперсии. Экспериментальное значение t -критерия Стьюдента = 1,68 оказалось меньше табличного $t_{(0,95;\ 16)}$ = 2,12, что указывает на отсутствие статистически значимых различий между средними.

Таким образом, обе методики обеспечивают сопоставимые результаты как по прецизионности, так и по правильности определения белка.

Таблица 5. Сравнение результатов количественного определения белка спектрофотометрическим и колориметрическим методами

Параметр	Метод 1[1]	Метод 2[2]
$\bar{x}$, мг/мл	0,50	0,49
S	0,003	0,006
$RSD_{\bar{x}}$, %	0,7	1,2
Доверительный интервал (P=0,95), мг/мл	0,50 ± 0,003	0,49 ± 0,005

Примечание. [1] Метод 1 метод спектрофотометрии при 280 нм,. [2] Метод 2 - метод с бицинхониновой кислотой. $\bar{x}$ – среднее значение; S – стандартное отклонение; $RSD_{\bar{x}}$ – относительное стандартное отклонение среднего результата, выраженное в процентах.

Заключение

Для подтверждения подлинности и чистоты нового химического предшественника – белка DARPin $(HE)_3$-E01, предназначенного для приготовления меченных технецием-99m и йодом-123 препаратов для радионуклидной визуализации гиперэкспрессии EGFR в злокачественных новообразованиях, предложено использовать два метода: хромато-масс-спектрометрию и электрофорез в полиакриламидном геле. Количественное определение белка может выполняться как с помощью УФ-спектрофотометрии, так и колориметрическим методом с БЦА. Установлено, что методики количественного определения соответствует требованиям, предъявляемым к валидации в фармацевтическом анализе, и могут быть включены в проект нормативной документации для контроля качества химического предшественника белка DARPin $(HE)_3$-E01.

Список литературы

1. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. Methods Mol Biol. 2017;1652:3-35. doi: 10.1007/978-1-4939-7219-7_1.

2. Kumar R, George B, Campbell MR, Verma N, Paul AM, Melo-Alvim C, Ribeiro L, Pillai MR, da Costa LM, Moasser MM. HER family in cancer progression: From discovery to 2020 and beyond. Adv Cancer Res. 2020;147:109-160. doi: 10.1016/bs.acr.2020.04.001.

3. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014 Jan;79:34-74. doi: 10.1016/j.phrs.2013.11.002. Epub 2013 Nov 20.

4. Thomas R, Weihua Z. Rethink of EGFR in Cancer With Its Kinase Independent Function on Board. Front Oncol. 2019 Aug 23;9:800. doi: 10.3389/fonc.2019.00800.

5. Yanev N, Mekov E, Valev D, Yankov G, Milanov V, Bichev S, Gabrovska N, Kostadinov D. EGFR mutation status yield from bronchoalveolar lavage in patients with primary pulmonary adenocarcinoma compared to a venous blood sample and tissue biopsy. PeerJ. 2021 May 14;9:e11448. doi: 10.7717/peerj.11448.

6. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):593-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8889.

7. Tolmachev V, Rosik D, Wållberg H, Sjöberg A, Sandström M, Hansson M, Wennborg A, Orlova A. Imaging of EGFR expression in murine xenografts using site-specifically labelled anti-EGFR ^{111}In-DOTA-Z EGFR$_{:2377}$ Affibody molecule: aspect of the injected tracer amount. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Mar;37(3):613-22. doi: 10.1007/s00259-009-1283-x.

8. Burley TA, Da Pieve C, Martins CD, Ciobota DM, Allott L, Oyen WJG, Harrington KJ, Smith G, Kramer-Marek G. Affibody-Based PET Imaging to Guide EGFR-Targeted Cancer Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer Models. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):353-361. doi: 10.2967/jnumed.118.216069.

9. Garousi J, Andersson KG, Mitran B, Pichl ML, Ståhl S, Orlova A, Löfblom J, Tolmachev V. PET imaging of epidermal growth factor receptor expression in tumours using ^{89}Zr-labelled ZEGFR:2377 affibody molecules. Int J Oncol. 2016 Apr;48(4):1325-32. doi: 10.3892/ijo.2016.3369.

10. Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPins): binding proteins for research, diagnostics, and therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:489-511. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654.

11. Deyev SM, Xu T, Liu Y, Schulga A, Konovalova E, Garousi J, Rinne SS, Larkina M, Ding H, Gräslund T, Orlova A, Tolmachev V, Vorobyeva A. Influence of the Position and Composition of Radiometals and Radioiodine Labels on Imaging of Epcam Expression in Prostate Cancer Model Using the DARPin Ec1. Cancers (Basel). 2021 Jul 17;13(14):3589. doi: 10.3390/cancers13143589.

12. Zelchan R, Chernov V, Medvedeva A, Rybina A, Bragina O, Mishina E, Larkina M, Varvashenya R, Fominykh A, Schulga A, Konovalova E, Vorobyeva A, Orlova A, Tashireva L, Deyev SM, Tolmachev V. Phase I Clinical Evaluation of Designed Ankyrin Repeat Protein [^{99m}Tc]Tc$(CO)_3$-$(HE)_3$-Ec1 for Visualization of EpCAM-Expressing Lung Cancer. Cancers (Basel). 2024 Aug 10;16(16):2815. doi: 10.3390/cancers16162815.

13. Larkina M, Plotnikov E, Bezverkhniaia E, Shabanova Y, Tretyakova M, Yuldasheva F, Zelchan R, Schulga A, Konovalova E, Vorobyeva A, Garousi J, Gräslund T, Belousov M, Tolmachev V, Deyev S. Comparative Preclinical Evaluation of Peptide-Based Chelators for the Labeling of DARPin G3 with ^{99m}Tc for Radionuclide Imaging of HER2 Expression in Cancer. Int J Mol Sci. 2022 Nov 3;23(21):13443. doi: 10.3390/ijms232113443.

14. Deyev S, Fominykh A, Varvashenya R, Yanovich G, Bodenko V, Plotnikov E, Tretyakova M, Eskova D, Zhelchan R, Schulga A, Konovalova E, Ziganshin R, Orlova A, Belousov M, Tolmachev V, Larkina M. The Use of Glycine-Containing Peptide-Based Chelators for Labeling with ^{99m}Tc Improves the Imaging Properties of EpCAM-Targeting Designed Ankyrin Repeat Ec1. Mol Pharm. 2026 Apr 6;23(4):2469-2480. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c01498.

15. Larkina M, Yanovich G, Hasnowo LA, Varvashenya R, Yuldasheva F, Tretyakova M, Plotnikov E, Zelchan R, Schulga A, Konovalova E, Ziganshin R, Belousov MV, Tolmachev V, Deyev SM. Comparative Preclinical Evaluation of the Tumor-Targeting Properties of Radioiodine and Technetium-Labeled Designed Ankyrin Repeat Proteins for Imaging of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Malignant Tumors. Int J Mol Sci. 2025 Oct 31;26(21):10609. doi: 10.3390/ijms262110609.

16. Malakhov MP, Mattern MR, Malakhova OA, Drinker M, Weeks SD, Butt TR. SUMO fusions and SUMO-specific protease for efficient expression and purification of proteins. J Struct Funct Genomics. 2004;5(1-2):75-86. doi: 10.1023/B:JSFG.0000029237.70316.52.

17. Gill SC, von Hippel PH. Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data. Anal Biochem. 1989 Nov 1;182(2):319-26. doi: 10.1016/0003-2697(89)90602-7.

Development and Validation of Methods for Assessing the Quality of a Chemical Precursor—a Recombinant Protein Based on Ankyrin Repeats—for EGFR-Targeted Radionuclide Tumor Imaging

Yanovich G. E. [1,2]
postgraduate student, Department of Pharmaceutical Analysis, engineer

Prach A. A. [2]
engineer

Kadyrova T. V. [1]
PhD in Pharm. Sci., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Analysis

Krivoshchekov S. V. [1]
PhD in Chem. Sci., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Analysis

Shulga A. A. [2,3]
PhD in Biol. Sci., senior researcher, leading researcher

Konovalova E. V. [2,3]
engineer, junior researcher

Ziganshin R. Kh. [3]
senior researcher

Deev S. M. [2,3]
Doctor of Biol. Sci., leading researcher

Belousov M. V. [1,2]
Doctor of Pharm. Sci., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Professor, Engineering School of Chemical and Biomedical Technologies

Larkina M. S. [1,2]
Doctor of Pharm. Sci., Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, senior researcher

[1] *Siberian State Medical University (SibMed), 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia*
[2] *National Research Tomsk Polytechnic University (TPU), 30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia*
[3] *Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 16/10, Miklukho-Maklaya St., GSP-7, Moscow, 117997, Russia*

Corresponding author: *Gleb E. Yanovich,* ***e-mail:*** *sonne_gleb@mail.ru*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Received: *09.05.2026*
Accepted: *10.06.2026*

Abstract

Introduction. Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) is characteristic of a number of malignant neoplasms, making it an important molecular target for targeted radionuclide imaging. The designed ankyrin repeat protein DARPin $(HE)_3$-E01 with subnanomolar affinity to EGFR is considered as a promising chemical precursor for the preparation of radiopharmaceuticals labeled with technetium-99m or iodine-123. To be introduced into pharmaceutical practice, a set of validated quality control methods for this protein is required. **Objective.** To develop and validate methods for identification, purity assessment, and quantification of the DARPin $(HE)_3$-E01 protein. **Materials and Methods.** Identity was confirmed by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry (LC-ESI/MS) and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE). Quantification was performed using direct UV spectrophotometry at 280 nm and the bicinchoninic acid (BCA) colorimetric assay. Validation was conducted according to the criteria of specificity, linearity, accuracy (standard addition method), and precision (repeatability, intermediate precision). The two quantitative methods were compared using the F-test and t-test. **Results.** Mass spectrometric analysis showed complete agreement between the experimental molecular mass (18,260.29 Da) and the theoretically expected value (18,260.25 Da). Electrophoretic determination of molecular weight gave a value of 18.1 kDa, and the protein purity was at least 99%, with impurity content not exceeding 1%. Both quantitative methods demonstrated linearity over the studied concentration range (correlation coefficients of 0.9979 and 0.9997), high accuracy (CV not more than 2% for both methods), and precision (RSD <2%). No statistically significant differences were found between the results of the two methods ($p > 0.05$). **Conclusion.** The developed methods for identification and quantification of DARPin $(HE)_3$-E01 have been successfully validated and can be included in the draft regulatory documentation for quality control of the chemical precursor intended for the preparation of EGFR-targeted radiopharmaceuticals.

Keywords: DARPin, EGFR, chemical precursor, quality control, method validation

References

1. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. Methods Mol Biol. 2017;1652:3-35. doi: 10.1007/978-1-4939-7219-7_1.

2. Kumar R, George B, Campbell MR, Verma N, Paul AM, Melo-Alvim C, Ribeiro L, Pillai MR, da Costa LM, Moasser MM. HER family in cancer progression: From discovery to 2020 and beyond. Adv Cancer Res. 2020;147:109-160. doi: 10.1016/bs.acr.2020.04.001.

3. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014 Jan;79:34-74. doi: 10.1016/j.phrs.2013.11.002. Epub 2013 Nov 20.

4. Thomas R, Weihua Z. Rethink of EGFR in Cancer With Its Kinase Independent Function on Board. Front Oncol. 2019 Aug 23;9:800. doi: 10.3389/fonc.2019.00800.

5. Yanev N, Mekov E, Valev D, Yankov G, Milanov V, Bichev S, Gabrovska N, Kostadinov D. EGFR mutation status yield from bronchoalveolar lavage in patients with primary pulmonary adenocarcinoma compared to a venous blood sample and tissue biopsy. PeerJ. 2021 May 14;9:e11448. doi: 10.7717/peerj.11448.

6. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):593-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8889.

7. Tolmachev V, Rosik D, Wållberg H, Sjöberg A, Sandström M, Hansson M, Wennborg A, Orlova A. Imaging of EGFR expression in murine xenografts using site-specifically labelled anti-EGFR ^{111}In-DOTA-Z EGFR$_{:2377}$ Affibody molecule:

aspect of the injected tracer amount. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Mar;37(3):613-22. doi: 10.1007/s00259-009-1283-x.

8. Burley TA, Da Pieve C, Martins CD, Ciobota DM, Allott L, Oyen WJG, Harrington KJ, Smith G, Kramer-Marek G. Affibody-Based PET Imaging to Guide EGFR-Targeted Cancer Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer Models. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):353-361. doi: 10.2967/jnumed.118.216069.

9. Garousi J, Andersson KG, Mitran B, Pichl ML, Ståhl S, Orlova A, Löfblom J, Tolmachev V. PET imaging of epidermal growth factor receptor expression in tumours using ^{89}Zr-labelled ZEGFR:2377 affibody molecules. Int J Oncol. 2016 Apr;48(4):1325-32. doi: 10.3892/ijo.2016.3369.

10. Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPins): binding proteins for research, diagnostics, and therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:489-511. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654.

11. Deyev SM, Xu T, Liu Y, Schulga A, Konovalova E, Garousi J, Rinne SS, Larkina M, Ding H, Gräslund T, Orlova A, Tolmachev V, Vorobyeva A. Influence of the Position and Composition of Radiometals and Radioiodine Labels on Imaging of Epcam Expression in Prostate Cancer Model Using the DARPin Ec1. Cancers (Basel). 2021 Jul 17;13(14):3589. doi: 10.3390/cancers13143589.

12. Zelchan R, Chernov V, Medvedeva A, Rybina A, Bragina O, Mishina E, Larkina M, Varvashenya R, Fominykh A, Schulga A, Konovalova E, Vorobyeva A, Orlova A, Tashireva L, Deyev SM, Tolmachev V. Phase I Clinical Evaluation of Designed Ankyrin Repeat Protein [^{99m}Tc]Tc(CO)$_3$-(HE)$_3$-Ec1 for Visualization of EpCAM-Expressing Lung Cancer. Cancers (Basel). 2024 Aug 10;16(16):2815. doi: 10.3390/cancers16162815.

13. Larkina M, Plotnikov E, Bezverkhniaia E, Shabanova Y, Tretyakova M, Yuldasheva F, Zelchan R, Schulga A, Konovalova E, Vorobyeva A, Garousi J, Gräslund T, Belousov M, Tolmachev V, Deyev S. Comparative Preclinical Evaluation of Peptide-Based Chelators for the Labeling of DARPin G3 with ^{99m}Tc for Radionuclide Imaging of HER2 Expression in Cancer. Int J Mol Sci. 2022 Nov 3;23(21):13443. doi: 10.3390/ijms232113443.

14. Deyev S, Fominykh A, Varvashenya R, Yanovich G, Bodenko V, Plotnikov E, Tretyakova M, Eskova D, Zhelchan R, Schulga A, Konovalova E, Ziganshin R, Orlova A, Belousov M, Tolmachev V, Larkina M. The Use of Glycine-Containing Peptide-Based Chelators for Labeling with ^{99m}Tc Improves the Imaging Properties of EpCAM-Targeting Designed Ankyrin Repeat Ec1. Mol Pharm. 2026 Apr 6;23(4):2469-2480. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c01498.

15. Larkina M, Yanovich G, Hasnowo LA, Varvashenya R, Yuldasheva F, Tretyakova M, Plotnikov E, Zelchan R, Schulga A, Konovalova E, Ziganshin R, Belousov MV, Tolmachev V, Deyev SM. Comparative Preclinical Evaluation of the Tumor-Targeting Properties of Radioiodine and Technetium-Labeled Designed Ankyrin Repeat Proteins for Imaging of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Malignant Tumors. Int J Mol Sci. 2025 Oct 31;26(21):10609. doi: 10.3390/ijms262110609.

16. Malakhov MP, Mattern MR, Malakhova OA, Drinker M, Weeks SD, Butt TR. SUMO fusions and SUMO-specific protease for efficient expression and purification of proteins. J Struct Funct Genomics. 2004;5(1-2):75-86. doi: 10.1023/B:JSFG.0000029237.70316.52.

17. Gill SC, von Hippel PH. Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data. Anal Biochem. 1989 Nov 1;182(2):319-26. doi: 10.1016/0003-2697(89)90602-7.

Когнитивные факторы ремиссии зависимости от алкоголя при коморбидной депрессии

Березина А. А. [1]
младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0002-5274-0137; SPIN: 9680-8178

Вязова А. И. [1]
младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0003-2394-2720; SPIN: 7970-8910

Гончаров О. В. [1]
к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0003-2110-5525; SPIN: 4432-6110

Климанова С. Г. [1]
научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0001-6162-1511; SPIN: 5316-3445

Крупицкий Е. М. [1,3]
д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе; руководитель Института Аддиктологии; директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им.И.П. Павлова;
ORCID: 0000-0002-0529-4525; SPIN: 8796-5526

Трусова А. В. [1,2]
к.пс.н., доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии, старший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0002-0921-4203; SPIN: 3486-9970

Рыбакова К. В. [1]
д.м.н., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами;
ORCID: 0000-0003-1797-1121; SPIN: 4511-2961

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*
[2] *ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия*
[3] *Научно-исследовательский институт фармакологии имени А.В. Вальдмана ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

Автор для корреспонденции: *Березина Анна Андреевна;* ***e-mail****: aneta.berezina@gmail.com*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *02.04.2026*
Принята к печати: *08.08.2026*

Аннотация

Цель обзора. Анализ литературы, посвящённый когнитивным факторам ремиссии алкогольной зависимости при коморбидной рекуррентной депрессии. **Методы.** Нарративный синтез данных рандомизированных контролируемых исследований, когортных и наблюдательных работ, систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в период 2000–2026 гг. Поиск проводился в базах PubMed,Web of Science, Scopus. **Результаты.** Обобщены результаты исследований, характеризующие степень и структуру когнитивных нарушений, а также их психологические и нейрофизиологические механизмы в контексте формирования ремиссии. **Выводы.** Определены перспективные направления дальнейших исследований и возможности применения полученных данных при разработке индивидуализированных программ вмешательства.

Ключевые слова: зависимость от алкоголя, коморбидная депрессия, когнитивное функционирование, ремиссия

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-88-102

Для цитирования: Березина А. А., Вязова А. И., Гончаров О. В., Климанова С. Г., Крупицкий Е. М., Трусова А. В., Рыбакова К. В. Когнитивные факторы ремиссии зависимости от алкоголя при коморбидной депрессии. Медицина 2026; 14(3): 88-102. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-88-102

Введение

Исследования глобального бремени болезней демонстрируют, что зависимость от алкоголя, по данным 2019 года, наблюдается у 10,9% населения, а также выступает причиной смерти 16,1% мужчин и 6% женщин по всему миру [1]. Также по данным Всемирной Организации Здравоохранения на 2023 год Россия входит в группу стран с самым высоким бременем болезни относительно зависимости от алкоголя [2]. Депрессивные симптомы по разным данным испытывают от 32 до 63% лиц с зависимостью от алкоголя, при этом они могут выступать как причиной, так и следствием употребления, а также значимо видоизменять картину заболевания [3, 4, 5, 6]. Также наличие коморбидных аффективных расстройств при зависимости от алкоголя ухудшает исход заболевания и повышает риск рецидива, в том числе за счет более высокого уровня влечения к алкоголю, что также подчеркивает необходимость более глубокого изучения данных состояний [7]. Коморбидная депрессия может рассматриваться не только как сопутствующее состояние, но и как фактор, модифицирующий влияние когнитивных нарушений на течение зависимости. В частности, ангедония и негативные когнитивные схемы могут усиливать значимость немедленного вознаграждения и снижать эффективность механизмов когнитивного контроля, тем самым опосредуя связь между исполнительными функциями и риском рецидива [8, 9].

Одним из возможных факторов, определяющих усугубление течения данных заболеваний, выступает ухудшение когнитивного функционирования [10], в связи с этим целью данного обзора является анализ когнитивных факторов ремиссии зависимости от алкоголя при коморбидной рекуррентной депрессии.

Методы

Был проведен нарративный синтез данных рандомизированных контролируемых исследований, когортных и наблюдательных работ, систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в период 2000–2026 гг. Поиск проводился в базах PubMed, Web of Science, Scopus.

Результаты

Актуальный взгляд на когнитивное функционирование в клинической практике

В контексте изучения зависимости от алкоголя и её ремиссии представляется методологически значимым различение трёх уровней анализа когнитивного функционирования: (1) когнитивные нарушения как следствие хронического употребления алкоголя, (2) когнитивные характеристики как предикторы течения заболевания и вероятности рецидива, и (3) когнитивные механизмы как медиаторы, опосредующие влияние клинических и социальных факторов на исход заболевания. Отсутствие такого различения может приводить к некорректной интерпретации роли когнитивного дефицита, который не во всех случаях обладает прогностической значимостью [11]. Термин «когниции» возник в рамках рассмотрения психических процессов через призму компьютерной метафоры, таким образом в качестве центральных выступили различные характеристики обработки информации. Существует множество определений данного термина, однако авторы сходятся на том, что к когнитивному функционированию относятся процессы обработки информации, включая присвоение знаний, управление информацией и мышление [12]. Особой методологической и практической задачей в рамках клинической практики выступает классификация и выявление связей между различными аспектами когнитивного функционирования с учётом их физиологического субстрата, данных многочисленных стандартизированных и нестандартизированных методик оценки, а также характеристик нарушений при различных расстройствах. Рассмотрим одну из наиболее популярных, интегрирующих и теоретически обоснованных классификаций, созданную авторами в рамках оценки изменений когнитивного функционирования при проведении когнитивных тренингов в клинических группах, а также успешно применяемую для оценки когнитивного функционирования при зависимости от алкоголя в русскоязычной популяции [13].

Концепция Кеттелла-Хорн-Кэррол-Мияке была предложена Веббом и соавторами [14], и соединила в себе следующие теоретические подходы:

1) **Теория когнитивных способностей Кеттелла-Хорна-Кэррола** (the Cattell-Horn-Carroll (CHC)). Изначально Кеттел, вслед за Спирменом, предложил разделение

способностей на флюидные (способность решать новые задачи) и кристаллизованные (решение с опорой на накопленные знания). Хорн в дальнейшем предложил дополнить эту модель зрительным восприятием, краткосрочной и долгосрочной памятью, а также скоростью переработки информации и аналогичными характеристиками аудиальной информации. Впоследствии Кэррол предложил трёхъярусную модель, где

- верхний уровень соответствовал интегрированному фактору общих способностей;
- средний — «широким» способностям, включая понимание (мышление кристаллизованными знаниями), флюидное мышление (решение новых задач), краткосрочную память, долгосрочную память (хранение и извлечение), обработка зрительно-пространственной информации, обработка аудиальной информации, скорость обработки информации, а также способность к чтению и письму, к вычислительным операциям и т.д.;
- низший уровень в свою очередь соответствовал узким способностям внутри широких.

Однако следует отметить, что авторами отдельно не выделялись исполнительные функции как общие механизмы, регулирующие работу отдельных когнитивных функций, обеспечивающие их целенаправленность. В связи с этим второй включенной Веббом и коллегами концепцией выступила концепция исполнительных функций.

2) **Теория общих и специфических исполнительных функций Мияке** [15]. Мияке показал с помощью применения методов математической статистики, что помимо обобщенного рассмотрения исполнительных функций, можно выделить три отдельных компонента — подавление автоматических (доминантных) реакций, обновление рабочей памяти и переключение между задачами.

Интегрированная концепция Кеттелла-Хорн-Кэррол-Мияке не только объединяет несколько когнитивных доменов, но объясняет механизмы взаимодействия между ними и границы между ними, в частности:

- Выделяется отдельный уровень, включающий 3 компонента исполнительных функций по Мияке: рабочая память, предполагающая активную манипуляцию с информацией, включает низкий и высокий уровни: низкоуровневая рабочая память предполагает минимальное оперирование с информацией без отвлечения и интерференции; высокоуровневая рабочая память — оперирование с информацией в условиях сильной интерференции с включением механизма торможения автоматических реакций;
- Отсутствует смешение исполнительных функций с кристаллизованным и флюидным мышлением; таким образом производится разделение

исполнительных функций с процессами мышления и извлечения информации из памяти;

- Разделяются процессы исполнительного внимания (обновления репрезентаций рабочей памяти) и модально специфического восприятия.

Данная концепция тесно перекликается с современными нейрокогнитивными моделями аддиктивного поведения, в частности моделью двойных процессов, согласно которой употребление психоактивных веществ определяется взаимодействием двух относительно автономных систем: импульсивной (аффективно-мотивационной), связанной с системой вознаграждения, и рефлексивной (контролирующей), опосредованной префронтальными отделами коры [16, 17]. Нарушение баланса между данными системами, проявляющееся в ослаблении исполнительного контроля и усилении автоматизированных реакций на стимулы, ассоциированные с алкоголем, рассматривается как один из ключевых механизмов рецидива.

Теперь, когда частично определены актуальные для данной тематики аспекты когнитивного функционирования и их соотношение с формированием и течением аддиктивного поведения, нами будут проанализированы имеющиеся исследовательские данные о нарушениях когнитивного функционирования при зависимости от алкоголя, депрессии и их коморбидном течении.

Когнитивные нарушения при зависимости от алкоголя

В мета-анализе 2013 года Stavro и коллеги продемонстрировали, что для зависимости от алкоголя характерны умеренные нарушения зрительно-пространственных функций, скорости психических процессов, памяти и исполнительных функций (планирования и принятия решений), а также негативное влияние данных нарушений на течение заболевания и вероятность рецидива [18]. Также в данном исследовании было показано, что нарушения сохраняются даже после года трезвости. Наличие диффузных нарушений (перцептивно-моторные функции, внимание, память и исполнительные функции) и их устойчивость при зависимости от алкоголя подтвердил более поздний мета-анализ Crowe и коллег [19]. Эти данные подтверждаются мета-анализом Zarezadeh и коллег [20], показавшими, что потребление более 30 г алкоголя в сутки значительно увеличивает риск развития деменции в позднем возрасте. В то же время, мета-анализ Stephan и коллег [21] продемонстрировал лишь малый/средний эффект относительно наличия нарушений исполнительных функций (в частности, торможения автоматических реакций, переключения между задачами и обновления рабочей памяти) и импульсивности при зависимости от алкоголя по сравнению с людьми без зависимости.

Дополнительно к общим когнитивным функциям, значимую роль в поддержании аддиктивного поведения играют специфические когнитивные искажения, включая

attentional bias (избирательное внимание к алкоголь-ассоциированным стимулам) и approach bias (автоматическое стремление приближения к таким стимулам). Показано, что выраженность данных искажений связана с уровнем влечения и вероятностью рецидива, а их модификация посредством когнитивных тренировок потенциально может способствовать увеличению длительности ремиссии, однако это не нашло полного эмпирического подтверждения [22, 23].

Нейробиологические механизмы когнитивных нарушений при зависимости от алкоголя

Современные мета-анализы демонстрируют [24], что хроническое чрезмерное потребление алкоголя провоцирует массивное уменьшение объёма серого вещества, при этом в наибольшей степени затронуты лобные отделы, в меньшей степени повреждаются структуры лимбической системы и мозжечка. Повреждения трактов белого вещества включают как внутри-, так и межполушарные повреждения, включая мозолистое тело, что также приводит к значительным нарушениям процессов переработки информации. Также данные исследований с использованием фМРТ, в том числе анализ реагирования на алкоголь-ассоциированные стимулы, продемонстрировали нарушения функционирования мезолимбической системы, то есть механизмов целенаправленного поведения и системы реакций на вознаграждение. Близкие данные были получены в более современном мета-анализе [25], в рамках которого была показана возрастная специфичность нейрокогнитивных процессов: так, в более молодом возрасте повышается значение нарушений памяти и зрительно-пространственных функций, а также оперативной памяти, ассоциированных с гиппокампом. Также данный обзор подтверждает данные о значимости префронтальных и парагиппокампальных областей в процессах целенаправленного поведения и вознаграждения.

Влияние когнитивных факторов на поддержание ремиссии при зависимости от алкоголя

Несмотря на широкую изученность факторов поддержания ремиссии при зависимости от алкоголя, существует небольшое количество систематических работ относительно связи когнитивного функционирования и ремиссии зависимости от алкоголя.

Систематический обзор Sliedrecht и коллег [26], посвященный детерминантам рецидива потребления алкоголя, продемонстрировал, что наиболее значимыми факторами выступили наличие коморбидных психиатрических и наркологических заболеваний, тяжесть зависимости от алкоголя, уровень влечения, при этом факторами поддержания трезвости выступили социальная поддержка, самоэффективность и наличие смысложизненных ориентаций. Аналогичные отечественные обзоры факторов ремиссии наркологических расстройств также в большей степени сосредоточены на клинических характеристиках заболевания, включая позднее начало заболевания, отсутствие сопутствующего синдрома зависимости, тяжелого психического расстройства,

вовлеченность в долгосрочные лечебно-реабилитационные программы, при этом когнитивные факторы также изолированно не рассматриваются [27]. Таким образом, несмотря на отсутствие прямого упоминания когнитивных факторов, очевиден их вклад, в частности, вклад способности к торможению автоматических реакций в процессы регуляции влечения к алкоголю, а также долгосрочного планирования и прогнозирования собственного поведения в формирование смысложизненных ориентаций. Данные предположения также отчасти подтверждаются оригинальным исследованием Галкина С.А. [28], в рамках которого было показано, что группа с устойчивой ремиссией, в сравнении с группой с неустойчивой, продемонстрировала большее время принятия решений, а также большую способность к торможению автоматических реакций.

Таким образом, когнитивные функции, в частности исполнительные, могут выступать значимым фактором формирования ремиссии, при этом особое значение имеет наличие коморбидных психиатрических расстройств, в связи с чем в следующей части мы остановимся более подробно на особенностях когнитивного функционирования при зависимости от алкоголя, коморбидной с депрессивными симптомами, а также на их вкладе в поддержание ремиссии.

Когнитивные нарушения при зависимости от алкоголя коморбидной с депрессией

Одной из немногих работ по данной тематике выступает систематический разбор Hunt и коллег [29], в рамках которого не было обнаружено значимых различий между группой с зависимостью от алкоголя и коморбидной депрессией и группами с изолированными расстройствами, однако авторы отмечают малое количество включенных исследований и сложности их сопоставления вследствие гетерогенности используемых методов оценки. Также авторы отмечают особое значение исследований зрительной памяти в этом контексте.

Более частное и современное исследование Flores-Medina и коллег [30] показало, что наличие коморбидности формирует специфический нейрокогнитивный паттерн, включающий более выраженные нарушения зрительной памяти, сниженную скорость психических процессов, снижение таких исполнительных функций как переключение между задачами, когнитивная гибкость, а также большее время в задачах на принятие решений, в сравнении с группой только с зависимостью от алкоголя.

Данные о более выраженных нарушениях зрительной памяти и большей импульсивности также подтверждаются другими работами, в частности исследованием Liu и коллег [31] и Levy и коллег [32]. Последнее также косвенно подтверждает данные о более глубоком нарушении исполнительных функций при наличии коморбидной патологии.

Следует отметить, что отечественные исследования также подтверждают описанный нейрокогнитивный профиль при зависимости от алкоголя коморбидной с аффективным

расстройством [10], в частности, были продемонстрированы нарушения исполнительных функций (торможение автоматических ответов, переключение между задачами), рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости.

Таким образом, несмотря на то, что количество исследований когнитивного функционирования у лиц с зависимостью от алкоголя и коморбидной депрессией не представляется достаточным, данные имеющихся работ достаточно последовательны и указывают в первую очередь на более глубокие нарушения исполнительных функций (в частности — торможения ответа, переключения между задачами, когнитивной гибкости) и зрительной памяти, а также, хоть и менее последовательно, на снижение скоростных характеристик когнитивного функционирования.

Нейробиологические механизмы когнитивных нарушений при коморбидных зависимости от алкоголя и депрессии

Основной и наиболее современной работой в этой области выступает обзор Тэсселаар и коллег [33]. Согласно данной работе, диагностированная депрессия не изменяла нейробиологические нарушения, связанные с зависимостью от алкоголя, несмотря на то, что данная группа лиц несомненно испытывает большие страдания и часто в большей степени ориентирована на получение помощи. Так, наиболее типичными нейробиологическими находками при депрессии выступает снижение активности или объёма полосатого тела, гиппокампа, оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, префронтальной коры, амигдалы, что значимо не отличается от данных, полученных на аддиктивной выборке. Авторы предполагают, что подобные результаты могут быть обусловлены используемыми нейробиологическими маркерами, включая объем серого вещества, функциональную связность, связывание дофаминового транспортера и связывание рецепторов глутамата. Авторы предполагают, что эта ситуация может быть разрешена посредством более глубокого использования маркеров функционирования системы награды. Данное предположение отчасти подтверждается данными текущего анализа относительно наличия значимых нарушений системы награды при зависимости от алкоголя, а также поведенческими и биологическими данными о роли гиппокампа и процессов памяти при зависимости коморбидной с депрессией.

Обсуждение

Анализируя вклад нейрокогнитивных факторов в формирование ремиссии зависимости от алкоголя при рекуррентной депрессии, исследование с использованием машинного обучения продемонстрировало, что: ремиссия лучше предсказывается многофункциональными моделями [34], пол и наличие коморбидной депрессии выступают значимыми предсказывающими факторами. Однако, несмотря на очевидную значимость когнитивных факторов, нами было обнаружено только одно исследование,

косвенно анализирующее то, как когнитивные факторы определяют течение алкогольной зависимости с учётом особенностей эмоционального реагирования. Так, в исследовании Пешковской А. [35] было показано, что такие когнитивные домены как когнитивная гибкость и импульсивность ассоциированы с большим количеством госпитализаций, более быстрым развитием заболевания и более короткими ремиссиями у лиц с зависимостью от алкоголя, что также отчасти было обусловлено нарушениями эмоциональной регуляции. Однако большая часть существующих исследований не подвергает анализу данное соотношение. При этом косвенно можно говорить о значении гендерного аспекта, так как наличие коморбидных симптомов чаще встречается у женщин, по сравнению с мужчинами, а также определяет тип мотивации (relief, употребление для нормализации эмоционального состояния) [36]. При этом Liu и коллеги продемонстрировали, что женщины с зависимостью и депрессивными симптомами имели более выраженные нарушения оперативной памяти [31].

Заключение

Таким образом, имеющиеся данные о вкладе когнитивных факторов в формирование ремиссии зависимости от алкоголя носят фрагментированный характер, а данная тема требует проведения отдельных и систематических исследований. На основании имеющихся данных можно сделать следующие предположения: 1) наиболее перспективными для анализа выступают исполнительные функции (в частности, торможение автоматических реакций, оперативная память), зрительная память и скорость психических процессов, исследования последовательно демонстрируют, что наличие коморбидного состояния значимо ухудшает общий уровень когнитивного функционирования; 2) необходимо проведение лонгитюдных исследований для возможности сопоставление с данными естественного эксперимента в дополнение к использованию методов математического прогнозирования; 3) имеет значение учёт гендерной специфики, более глубокий акцент на изучение соотношения депрессивной симптоматики и когнитивных особенностей при зависимости от алкоголя в женской популяции. Полученные данные указывают на необходимость интеграции нейрокогнитивной оценки в клиническую практику лечения зависимости от алкоголя, особенно при наличии коморбидной депрессии. Перспективным направлением является разработка персонализированных интервенций, направленных на: (1) развитие исполнительных функций, (2) модификацию когнитивных искажений, (3) улучшение эмоциональной регуляции. Такие подходы уже реализуются в рамках когнитивного тренинга, когнитивно-поведенческой терапии и интервенций, направленных на модификацию автоматических реакций (cognitive bias modification), и демонстрируют умеренную, но устойчивую эффективность [37, 38]. Систематическое изучение данной тематики позволит выработать более персонифицированные стратегии помощи людям с зависимостью от алкоголя, а также уменьшить глобальное бремя болезни этого заболевания.

Список литературы

1. Haakenstad A, Yearwood J, Lozano R. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disease and Injury Burden 1990–2019. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020. doi: 10.6069/P5WM-5A36.

2. Kestel D, Poznyak V. World Health Organization. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/32b161e9-5683-40f5-a1c3-1c92a76d5cda/content

3. Розин АИ, Рощина ОВ, Пешковская АГ, Белокрылов ИИ. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. Сиб вестн психиатрии и наркологии. 2018;4(101):40–45. doi: 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45

4. Kuria MW, Ndetei DM, Obot IS, et al. The association between alcohol dependence and depression before and after treatment for alcohol dependence. ISRN Psychiatry. 2012;2012:482802. doi: 10.5402/2012/482802

5. Hasin D, Liu X, Nunes E, et al. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(4):375–380. doi: 10.1001/archpsyc.59.4.375

6. Рыбакова КВ, Вязова АИ, Гончаров ОВ, Скурат ЕП, Березина АА, Климанова СГ, Крупицкий ЕМ. Оценка взаимосвязи ангедонии, качества сна и влечения к алкоголю у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией. Обозрение психиатрии и мед психологии им. В.М. Бехтерева. 2025;59(4-2):109–119. doi: 10.31363/2313-7053-2025-4-2-1195

7. Шитов ЕА, Киселев ДН, Шустов ДИ. Краткий обзор проблемы «двойного диагноза» (сочетание психических расстройств и расстройств зависимости от психоактивных веществ). Рос мед-биол вестн им. акад. И.П. Павлова. 2009;17(2):100–105. doi: 10.17816/PAVLOVJ20092100-105

8. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(3):537–555. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006

9. Joormann J, Tanovic E. Cognitive vulnerability to depression: examining cognitive control and emotion regulation. Curr Opin Psychol. 2015;4:86–92. doi: 10.1016/j.copsyc.2014.12.006

10. Галкин СА, Пешковская АГ, Кисель НИ, Васильева СН, Иванова СА, Бохан НА. Когнитивные изменения при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройствах. Психиатрия. 2020;18(3):42–48. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-42-48

11. Verdejo-García A, Chong TTJ, Stout JC, Yücel M, London ED. Stages of dysfunctional decision-making in addiction. Pharmacol Biochem Behav. 2019;164:99–105. doi: 10.1016/j.pbb.2017.02.003

12. Kiely KM. Cognitive function. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of quality of life and well-being research. Dordrecht: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-94-007-0753-5_426

13. Березина АА, Трусова АВ, Гвоздецкий АН, Климанова СГ. Contextuality of cognitive control deficits in alcohol dependence—pro et contra. Обозрение психиатрии и мед психологии им. В.М. Бехтерева. 2024;58(3):43–51. doi: 10.31363/2313-7053-2024-901

14. Webb SL, Loh V, Lampit A, Bateman JE, Birney DP. Meta-analysis of the effects of computerized cognitive training on executive functions: a cross-disciplinary taxonomy for classifying outcome cognitive factors. Neuropsychol Rev. 2018;28(2):232–250. doi: 10.1007/s11065-018-9374-8

15. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. Cogn Psychol. 2000;41(1):49–100.

16. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, et al. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. Pharmacol Biochem Behav. 2007;86(2):263–283. doi: 10.1016/j.pbb.2006.09.021

17. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nat Neurosci. 2005;8(11):1458–1463. doi: 10.1038/nn1584

18. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. Addict Biol. 2013;18(2):203–213. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x

19. Crowe SF, Cammisuli DM, Stranks EK. Widespread cognitive deficits in alcoholism persistent following prolonged abstinence: an updated meta-analysis of studies that used standardised neuropsychological assessment tools. Arch Clin Neuropsychol. 2020;35(1):31–45. doi: 10.1093/arclin/acy106

20. Zarezadeh M, Mahmoudinezhad M, Faghfouri AH, et al. Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis of comparative longitudinal studies. Ageing Res Rev. 2024;100:102419. doi: 10.1016/j.arr.2024.102419

21. Stephan RA, Alhassoon OM, Allen KE, et al. Meta-analyses of clinical neuropsychological tests of executive dysfunction and impulsivity in alcohol use disorder. Am J Drug Alcohol Abuse. 2017;43(1):24–43. doi: 10.1080/00952990.2016.1206113

22. Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. Psychol Sci. 2011;22(4):490–497. doi: 10.1177/0956797611400615

23. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. Drug Alcohol Depend. 2008;97(1–2):1–20. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030

24. Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35(10):1771–1793. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01540.x

25. Kuhns L, Kroon E, Lesscher H, et al. Age-related differences in the effect of chronic alcohol on cognition and the brain: a systematic review. Transl Psychiatry. 2022;12:345. doi: 10.1038/s41398-022-02100-y

26. Sliedrecht W, de Waart R, Witkiewitz K, Roozen HG. Alcohol use disorder relapse factors: a systematic review. Psychiatry Res. 2019;278:97–115. doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.038

27. Агибалова ТВ, Нобатова ВН, Тучина ОД, Леонов ЕВ, Пинегин АР, Тухватуллина ЭИ. Обзор факторов, влияющих на формирование ремиссии у наркологических больных. Рос мед-биол вестн им. акад. И.П. Павлова. 2023;31(1):155–163. doi: 10.17816/PAVLOVJ105809

28. Галкин СА. Влияние когнитивной импульсивности у больных алкогольной зависимостью на продолжительность ремиссии. Consortium Psychiatricum. 2023;4(4):29–38. doi: 10.17816/CP13627

29. Hunt SA, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Michie PT. Systematic review of neurocognition in people with co-occurring alcohol misuse and depression. J Affect Disord. 2015;179:51–64. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.024

30. Flores-Medina Y, Rodríguez-Agudelo Y, Bernal-Hernández J, Cruz-Fuentes CS. Cognitive impairment in the co-occurrence of alcohol dependence and major depression: neuropsychological assessment and event-related potentials analyses. Heliyon. 2022;8(7):e09899. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09899

31. Liu IC, Chiu CH, Yang TT. The effects of gender and a co-occurring depressive disorder on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence. Alcohol Alcohol. 2010;45(3):231–236. doi: 10.1093/alcalc/agq016

32. Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. Psychiatry Res. 2008;161(1):28–35. doi: 10.1016/j.psychres.2007.09.009

33. Tesselaar DRM, Schellekens AFA, Homberg JR, Booij J, Guerrin C. Psychiatric comorbidity in substance use disorders, a systematic review of neuro-imaging findings. Neurosci Biobehav Rev. 2025;177:106325. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106325

34. Kinreich S, McCutcheon VV, Aliev F, et al. Predicting alcohol use disorder remission: a longitudinal multimodal multi-featured machine learning approach. Transl Psychiatry. 2021;11:166. doi: 10.1038/s41398-021-01281-2

35. Peshkovskaya A. Cognitive alterations associated with remission and alcohol dependence severity in ethnically diverse patients of Siberia. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2024;20:e17450179297171. doi: 10.2174/0117450179297171240522051748

36. Boykoff N, Schneekloth TD, Hall-Flavin D, et al. Gender differences in the relationship between depressive symptoms and cravings in alcoholism. Am J Addict. 2010;19(4):352–356. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00057.x

37. Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: do clinical effects replicate and for whom does it work best? Dev Cogn Neurosci. 2013;4:38–51. doi: 10.1016/j.dcn.2012.11.002

38. Manning V, Staiger PK, Hall K, et al. Cognitive bias modification training during inpatient alcohol detoxification reduces early relapse: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(9):2011–2019. doi: 10.1111/acer.13163

Cognitive Factors of Remission in Alcohol Dependence with Comorbid Depression (a narrative review)

Berezina A. A. [1]
junior researcher;
ORCID: 0000-0002-5274-0137; SPIN: 9680-8178

Vyazova A. I. [1]
junior researcher;
ORCID: 0000-0003-2394-2720; SPIN: 7970-8910

Goncharov O. V. [1]
Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-2110-5525; SPIN: 4432-6110

Klimanova S. G. [1]
researcher;
ORCID: 0000-0001-6162-1511; SPIN: 5316-3445

Krupitsky E. M. [1,3]
Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Associate Professor, Head of the Department of Narcology; Director of the A.V. Waldman Institute of Pharmacology;
ORCID: 0000-0002-0529-4525; SPIN: 8796-5526

Trusova A. V. [1,2]
Cand. Sci. (Psych.);
ORCID: 0000-0002-0921-4203; SPIN: 3486-9970

Rybakova K. V. [1]
Dr. Sci. (Med.), Head of the therapy department for inpatient patients with addictive disorder;
ORCID: 0000-0003-1797-1121; SPIN: 4511-2961

[1] *V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Bekhtereva Street, Saint Petersburg 192019, Russia*
[2] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*
[3] *Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia*

Corresponding author: *Anna A. Berezina;* ***e-mail:*** *aneta.berezina@gmail.com*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *None declared.*
Received: *02.04.2026*
Accepted: *08.08.2026*

Abstract

Objective. To analyze the cognitive factors of remission in alcohol dependence with comorbid recurrent depression, with an emphasis on data from systematic reviews and meta-analyses. **Methods.** A narrative synthesis of data from

randomized controlled trials, cohort and observational studies, systematic reviews, and meta-analyses published between 2000 and 2026. Searches were conducted in PubMed, Web of Science, Scopus. **Results.** The results of studies characterizing the degree and structure of cognitive deficits, as well as their psychological and neurophysiological mechanisms in the context of remission formation, are summarized. **Conclusion.** Promising directions for further research and the potential application of the obtained data in the development of individualized treatment are outlined.

Keywords: alcohol dependence, comorbid depression, cognitive functioning, remission

References

1. Haakenstad A, Yearwood J, Lozano R. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disease and Injury Burden 1990–2019. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020. doi: 10.6069/P5WM-5A36.

2. Kestel D, Poznyak V. World Health Organization. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/32b161e9-5683-40f5-a1c3-1c92a76d5cda/content

3. Rozin AI, Roshchina OV, Peshkovskaya AG, Belokrylov II. Komorbidnye sochetaniya alkogol'noj zavisimosti i depressivnykh rasstrojstv. Sibirskij vestnik psikhiatrii i narkologii. 2018;4(101):40–45. (In Russ.) doi: 10.26617/1810-3111-2018-4(101)-40-45

4. Kuria MW, Ndetei DM, Obot IS, et al. The association between alcohol dependence and depression before and after treatment for alcohol dependence. ISRN Psychiatry. 2012;2012:482802. doi: 10.5402/2012/482802

5. Hasin D, Liu X, Nunes E, et al. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(4):375–380. doi: 10.1001/archpsyc.59.4.375

6. Rybakova KV, Vyazova AI, Goncharov OV, Skurat EP, Berezina AA, Klimanova SG, Krupitskij EM. Otsenka vzaimosvyazi angedonii, kachestva sna i vlecheniya k alkogolyu u patsientov s alkogol'noj zavisimost'yu i komorbidnoj depressiej. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2025;59(4-2):109–119. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2025-4-2-1195

7. Shitov EA, Kiselev DN, Shustov DI. Kratkij obzor problemy «dvojnogo diagnoza» (sochetanie psikhicheskikh rasstrojstv i rasstrojstv zavisimosti ot psikhoaktivnykh veshchestv). Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2009;17(2):100–105. (In Russ.) doi: 10.17816/PAVLOVJ20092100-105

8. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(3):537–555. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006

9. Joormann J, Tanovic E. Cognitive vulnerability to depression: examining cognitive control and emotion regulation. Curr Opin Psychol. 2015;4:86–92. doi: 10.1016/j.copsyc.2014.12.006

10. Galkin SA, Peshkovskaya AG, Kisel' NI, Vasil'eva SN, Ivanova SA, Bokhan NA. Kognitivnye izmeneniya pri komorbidnosti alkogol'noj zavisimosti i affektivnykh rasstrojstvakh. Psikhiatriya. 2020;18(3):42–48. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-42-48

11. Verdejo-García A, Chong TTJ, Stout JC, Yücel M, London ED. Stages of dysfunctional decision-making in addiction. Pharmacol Biochem Behav. 2019;164:99–105. doi: 10.1016/j.pbb.2017.02.003

12. Kiely KM. Cognitive function. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of quality of life and well-being research. Dordrecht: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-94-007-0753-5_426

13. Berezina AA, Trusova AV, Gvozdetckij AN, Klimanova SG. Kontekstual'nost' defitsita kognitivnogo kontrolya pri alkogol'noj zavisimosti — pro et contra. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2024;58(3):43–51. (In Russ.) doi: 10.31363/2313-7053-2024-901

14. Webb SL, Loh V, Lampit A, Bateman JE, Birney DP. Meta-analysis of the effects of computerized cognitive training on executive functions: a cross-disciplinary taxonomy for classifying outcome cognitive factors. Neuropsychol Rev. 2018;28(2):232–250. doi: 10.1007/s11065-018-9374-8

15. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. Cogn Psychol. 2000;41(1):49–100.

16. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, et al. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. Pharmacol Biochem Behav. 2007;86(2):263–283. doi: 10.1016/j.pbb.2006.09.021

17. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nat Neurosci. 2005;8(11):1458–1463. doi: 10.1038/nn1584

18. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. Addict Biol. 2013;18(2):203–213. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x

19. Crowe SF, Cammisuli DM, Stranks EK. Widespread cognitive deficits in alcoholism persistent following prolonged abstinence: an updated meta-analysis of studies that used standardised neuropsychological assessment tools. Arch Clin Neuropsychol. 2020;35(1):31–45. doi: 10.1093/arclin/acy106

20. Zarezadeh M, Mahmoudinezhad M, Faghfouri AH, et al. Alcohol consumption in relation to cognitive dysfunction and dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis of comparative longitudinal studies. Ageing Res Rev. 2024;100:102419. doi: 10.1016/j.arr.2024.102419

21. Stephan RA, Alhassoon OM, Allen KE, et al. Meta-analyses of clinical neuropsychological tests of executive dysfunction and impulsivity in alcohol use disorder. Am J Drug Alcohol Abuse. 2017;43(1):24–43. doi: 10.1080/00952990.2016.1206113

22. Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. Psychol Sci. 2011;22(4):490–497. doi: 10.1177/0956797611400615

23. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. Drug Alcohol Depend. 2008;97(1–2):1–20. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030

24. Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35(10):1771–1793. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01540.x

25. Kuhns L, Kroon E, Lesscher H, et al. Age-related differences in the effect of chronic alcohol on cognition and the brain: a systematic review. Transl Psychiatry. 2022;12:345. doi: 10.1038/s41398-022-02100-y

26. Sliedrecht W, de Waart R, Witkiewitz K, Roozen HG. Alcohol use disorder relapse factors: a systematic review. Psychiatry Res. 2019;278:97–115. doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.038

27. Agibalova TV, Nobatova VN, Tuchina OD, Leonov EV, Pinegin AR, Tukhvatullina EI. Obzor faktorov, vliyayushchikh na formirovanie remissii u narkologicheskikh bol'nykh. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2023;31(1):155–163. (In Russ.) doi: 10.17816/PAVLOVJ105809

28. Galkin SA. Vliyanie kognitivnoj impul'sivnosti u bol'nykh alkogol'noj zavisimost'yu na prodolzhitel'nost' remissii. Consortium Psychiatricum. 2023;4(4):29–38. (In Russ.) doi: 10.17816/CP13627

29. Hunt SA, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Michie PT. Systematic review of neurocognition in people with co-occurring alcohol misuse and depression. J Affect Disord. 2015;179:51–64. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.024

30. Flores-Medina Y, Rodríguez-Agudelo Y, Bernal-Hernández J, Cruz-Fuentes CS. Cognitive impairment in the co-occurrence of alcohol dependence and major depression: neuropsychological assessment and event-related potentials analyses. Heliyon. 2022;8(7):e09899. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09899

31. Liu IC, Chiu CH, Yang TT. The effects of gender and a co-occurring depressive disorder on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence. Alcohol Alcohol. 2010;45(3):231–236. doi: 10.1093/alcalc/agq016

32. Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. Psychiatry Res. 2008;161(1):28–35. doi: 10.1016/j.psychres.2007.09.009

33. Tesselaar DRM, Schellekens AFA, Homberg JR, Booij J, Guerrin C. Psychiatric comorbidity in substance use disorders, a systematic review of neuro-imaging findings. Neurosci Biobehav Rev. 2025;177:106325. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106325

34. Kinreich S, McCutcheon VV, Aliev F, et al. Predicting alcohol use disorder remission: a longitudinal multimodal multi-featured machine learning approach. Transl Psychiatry. 2021;11:166. doi: 10.1038/s41398-021-01281-2

35. Peshkovskaya A. Cognitive alterations associated with remission and alcohol dependence severity in ethnically diverse patients of Siberia. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2024;20:e17450179297171. doi: 10.2174/0117450179297171240522051748

36. Boykoff N, Schneekloth TD, Hall-Flavin D, et al. Gender differences in the relationship between depressive symptoms and cravings in alcoholism. Am J Addict. 2010;19(4):352–356. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00057.x

37. Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: do clinical effects replicate and for whom does it work best? Dev Cogn Neurosci. 2013;4:38–51. doi: 10.1016/j.dcn.2012.11.002

38. Manning V, Staiger PK, Hall K, et al. Cognitive bias modification training during inpatient alcohol detoxification reduces early relapse: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(9):2011–2019. doi: 10.1111/acer.13163

Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в эндемичном регионе

Карпов А. Н. [1]
аспирант кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности;
ORCID: 0009-0005-4463-8799; SPIN: 4332-1607

Тимонин А. В. [1]
к.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии;
ORCID: 0000-0002-1048-6791; SPIN: 2254-5926

Широкоступ С. В. [1]
д.м.н., доцент, проректор по лечебной работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности;
ORCID: 0000-0003-4492-2050; SPIN: 2017-9299

[1] *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40*

Автор для корреспонденции: *Карпов Арсений Николаевич;* ***e-mail:*** *karpovarseniusz@gmail.com*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *04.04.2026*
Принята к печати: *14.08.2026*

Аннотация

Цель. Анализ основных характеристик эпидемического процесса клещевого энцефалита (КЭ) в Алтайском крае в 2000–2024 гг. и оценка эффективности специфической и неспецифической профилактики. **Методы.** Материал основан на данных государственной статистической отчётности (форма №2), докладах Роспотребнадзора, результатах энтомологического и вирусологического мониторинга (ПЦР, секвенирование). Использованы ретроспективный эпидемиологический анализ, расчёт интенсивных показателей, корреляционный анализ Спирмена (r), Z-тест (p), автокорреляция и спектральный анализ Фурье. **Результаты.** Установлено, что среднемноголетняя заболеваемость КЭ в Алтайском крае составила 2,41±0,32 на 100 тыс., что превышает общероссийский показатель (2,06±0,04) на 16,99% ($p<0,001$). К 2024 году заболеваемость снизилась в 5,78 раза (до 0,90±0,21). Выявлена 10-летняя цикличность заболеваемости и 6-летняя цикличность численности и вирусофорности иксодовых клещей. Доля тяжёлых форм — 43,78±1,31%, зарегистрировано 25 летальных исходов (все непривитые). Показана обратная корреляция заболеваемости с объёмом вакцинации ($r=-0,32$; $p<0,05$), экстренной серопрофилактики ($r=-0,59$; $p<0,05$) и площадью акарицидных обработок ($r=-0,70$; $p<0,05$). Достоверных различий между заболеваемостью городского и сельского населения не выявлено ($p=0,763$). **Вывод.** Современный период характеризуется стабилизацией заболеваемости КЭ в крае на уровне, близком к среднероссийскому, благодаря увеличению объёмов вакцинации, серопрофилактики и акарицидных обработок. Выявленная 6-летняя цикличность вирусофорности клещей позволяет прогнозировать динамику заболеваемости.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, Алтайский край, эпидемический процесс, вакцинопрофилактика, иксодовые клещи, вирусофорность

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-103-114

Для цитирования: Карпов А. Н., Тимонин А. В., Широкоступ С. В. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в эндемичном регионе. *Медицина* 2026; 14(3): 103-114. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-103-114

Алтайский край является одним из наиболее эндемичных по клещевому энцефалиту (КЭ) регионом Сибири, что определяется наличием в его границах природно-климатических и ландшафтных условий, приемлемых для формирования и поддержания лоймопотенциала очагов КЭ. Многофакторное влияние на эпидемический процесс определяет возможность посредством превентивных мероприятий оказывать влияние на динамику заболеваемости, но не исключает новых случаев заражения в регионе. Во многом сложившаяся ситуация обусловлена формированием активных антропургических очагов вследствие развития жилой застройки, промышленных зон и увеличения площади сельскохозяйственных земель. Ликвидация и снижение активности антропургических очагов КЭ на эксплуатируемых территориях должна входить в планы развития городской и пригородной среды, учитывая эпидемиологические риски для проживающего и работающего в этой местности населения.

В условиях современной эпидемиологической ситуации по КЭ существенная роль отводится мониторингу управляемых и неуправляемых факторов, которые оказывают влияние на эпидемический процесс. Оценка совокупного их множества позволяет прогнозировать динамику заболеваемости КЭ с учетом цикличности естественных биологически обусловленных факторов и антропогенных причин. Достоверная прогностическая оценка в настоящее время является основой для расчета и планирования необходимого ресурсного обеспечения противоэпидемических мероприятий, анализа экономической и медико-социальной эффективности их реализации. Во многообразии влияния сочетаний природных и антропогенных факторов на эпидемический процесс КЭ важна современная оценка сложившейся в регионе эпидемиологической ситуации с аналитической оценкой степени влияния на нее профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Цель работы

Целью работы является анализ основных характеристик эпидемического процесса КЭ в Алтайском крае в течение современного периода с 2000 по 2024 годы с оценкой эффективности влияния специфической и неспецифической профилактики на заболеваемость.

Материал и методы

В качестве материалов для проведения исследования использовались данные государственной статистической отчетности по форме №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Алтайском крае за период с 2000 по 2024 годы, информация государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Российской Федерации и Алтайскому краю за 2000-2024 годы. Демографические данные за период с 2000 по 2024 годы были получены

с использованием Единой межведомственной информационно-статистической системой (ЕМИСС) Федеральной службы государственной статистики. Данные о видовом составе иксодовых клещей на территории Алтайского края получены в ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора (г. Горно-Алтайск), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» за период с 2022 по 2024 годы.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости КЭ в Алтайском крае с расчетом интенсивных показателей (I), стандартных ошибок (±m), средних величин, корреляционных зависимостей с вычислением коэффициента Спирмена, оценкой уровня достоверности различий (p) между сравниваемыми показателями на основе Z-теста. Оценка цикличности и сезонности исследуемых явлений проводилась с методами автокорреляции и спектрального анализа Фурье. Вычисления осуществлялись в программе Statistica 16.0. Исследование биологического материала для детекции вируса КЭ в иксодовых клещах было проведено методом ПЦР, полногеномное секвенирование проводилось на приборе «MinION Mk 1B» в вирусологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора (г. Горно-Алтайск).

Результаты

Средний многолетний показатель заболеваемости КЭ в Алтайском крае в течение периода с 2000 по 2024 годы составлял 2,41±0,32 на 100 тысяч населения и превышал аналогичный показатель по РФ в 2,06±0,04 на 16,99% (p<0,001). Для данного периода была характерна тенденция к снижению регионального показателя заболеваемости к 2024 году в 5,78 раза до 0,90±0,21 на 100 тысяч населения. В структуре всех случаев КЭ в регионе 53,61±0,20% приходилось на городских жителей, средний показатель заболеваемости среди которых был на уровне 2,31±0,42 на 100 тысяч населения. Среди жителей муниципальных сельских районов средний показатель заболеваемости составлял 2,41±0,47 на 100 тысяч населения. В демографической структуре края доля жителей сел составляет в среднем 46,39%, в связи с чем при меньшем числе случаев КЭ отмечается более высокий уровень заболеваемости в сравнении с населением городов. Оценка цикличности заболеваемости КЭ осуществлялась за максимальный период регистрации случаев болезни в крае с 1962 года и составила 11 лет для РФ и 10 лет для региона (рисунок 1).

На долю взрослого населения региона приходится 89,79±0,21% случаев КЭ в течение исследуемого периода, средний многолетний уровень заболеваемости составил 2,62±0,36 на 100 тысяч взрослого населения. В возрастной группе до 18 лет средняя заболеваемость составляла 1,25±0,52, в группе до 14 лет – 1,42±0,60 на 100 тысяч населения. На детей в возрасте до 14 лет приходится в среднем 9,72±0,16% всех случаев КЭ в регионе или 95,24±0,49% случаев КЭ среди лиц до 18 лет.

Среди всех заболевших в 2000-2024 годы тяжелые формы КЭ отмечались в 43,78±1,31% случаев. В результате анализа была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между долей тяжелых форм заболевания и численностью клещей (r=0,36; p,0,05), количеством обращения за помощью в медицинские организации по поводу укусов

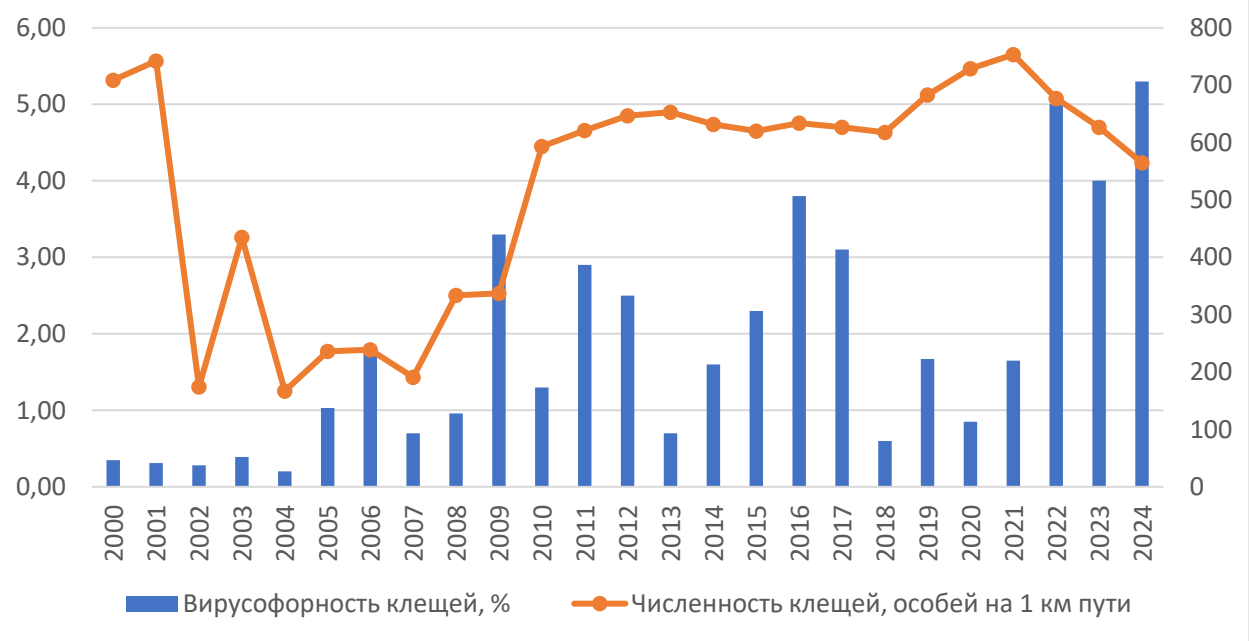
клещей (r=0,35; p,0,05). В течение данного периода в регионе зарегистрировано 25 случаев летального исхода КЭ, связанных с поздним обращением за медицинской помощью. Во всех случаях летального исхода заболевшие не были привиты против КЭ и не обращались за проведением серопрофилактики.

Рисунок 1. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитов в РФ и Алтайском крае в период наблюдения с 1962 по 2024 годы (на 100 тысяч населения)



Динамика общей вирусофорности иксодовых клещей в Алтайском крае в период с 2000 по 2024 годы представляет собой нестационарный временной ряд, содержащий циклическую составляющую. Уровень данного показателя с течением времени менялся неравномерно, характеризуясь наличием тренда и амплитуды. Методом спектрального анализа Фурье был определен цикличный период, равный 6 годам (рисунок 2).

Рисунок 2. Общая вирусофорность (по основной оси, в %) и численность (по вспомогательной оси, особей на 1 км пути) иксодовых клещей в Алтайском крае в период с 2000 по 2024 годы.



Энтомологическое наблюдение за численностью иксодовых клещей в Алтайском крае проводились с 2000 по 2024 годы на пяти энтомологических маршрутах с различными ландшафтными характеристиками: в пригородных территориях г. Барнаула в условиях лесного и лугополевого ландшафтов, г. Рубцовска в условиях степного и лесостепного ландшафта, г. Бийска в условиях предгорного ландшафта. Для динамики численности клещей отмечалась выраженная цикличность в 6 лет, установленная методом автокорреляции, что соответствует максимальному периоду жизненного цикла клеща рода *Ixodes persulcatus* и двум жизненным циклам клеща рода *Dermacentor*. Минимальный показатель численности клещей отмечался в 2004 году – 167 особей на 1 км пути, максимальный в 2021 году – 753 особи на 1 км пути (рисунок 2). Для активности клещей в течение года характерны пики в мае и сентябре, определяя весенне-осеннюю сезонность заболеваемости КЭ.

Численность клещей оказывает непосредственное влияние на число обращений за медицинской помощью по поводу укуса клеща, подтверждаясь наличием корреляционной связи средней силы в течение 2000-2024 годов ($r=0,53$; $p<0,05$). Средний многолетний показатель обращаемости периода составил 446,97±4,42 на 100 тысяч населения. Регистрация случаев укусов клещами в форме №2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» была начата в 2014 году с детализацией показателя по возрастным контингентам. В течение периода с 2014 по 2024 годы средний многолетний показатель обращаемости среди жителей городов составил 460,20±5,94 на 100 тысяч населения и практически не отличался от аналогичного показателя среди жителей сельской местности – 429,62±6,60 ($p=0,1103$).

В общей структуре пострадавших от укусов клещей лиц доля городских жителей составляла в среднем 58,56±2,12%, детей в возрасте до 14 лет – 29,77±2,70%. Средний показатель обращаемости среди детей по поводу укусов клещей в 2014-2024 годы составил 745,23±13,48 на 100 тысяч населения, что в 2,02 раза выше аналогичного показателя среди взрослых – 368,53±4,41 ($p=0,001106$).

Вакцинация населения против КЭ проводилась в течение всего периода наблюдения с 2000 по 2024 годы, средний многолетний показатель составил 4107,41±12,78 на 100 тысяч населения. В среднем 68,3% от общего количества вакцинированных лиц приходилось на контингент детей в возрасте до 14 лет, показатель вакцинации среди которых составил 16815,52±58,96 на 100 тысяч детского населения. Среди взрослого населения средний показатель составлял 1552,21±8,70, что в 2,65 раза ниже среднего многолетнего его уровня по краю ($p=0,000046$). Доля привитых лиц среди обратившихся по поводу присасывания клеща в медицинские организации составила 8,48±0,27%.

Экстренная серопрофилактика КЭ проводилась в регионе лицам, обратившимся в медицинские организации по поводу присасывания клещей, средний показатель периода 2000-2024 годов составил 276,96±3,38 на 100 тысяч населения. В структуре этого показателя доля детей в возрасте до 14 лет составляет 35,71±0,59%, средний многолетний уровень

серопрофилактики равен 594,01±12,13 на 100 тысяч детского населения. Аналогичный показатель среди взрослых в 2,78 раза ниже и составляет 213,63±7,29 на 100 тысяч взрослого населения (p=0,000009). Влияние серопрофилактики на заболеваемость КЭ среди населения региона подтверждалось наличием обратной корреляционной связи средней силы (r=-0,59; p<0,05).

В качестве меры неспецифической профилактики контроля численности иксодовых клещей в 2000-2024 годах применялись акарицидные обработки, которые проводились в местах наиболее вероятного контакта населения с антропургическими очагами КЭ, включая территории массового посещения, жилой и промышленной застройки. В данный период площадь территории, обработанной акарицидными препаратами в регионе возраста в 4,85 раза с 534 до 2592 га. Значимость влияния акарицидных обработок на эпидемический процесс КЭ подтверждалась наличием сильной обратной корреляционной связи с заболеваемостью населения (r=-0,70; p<0,05).

Обсуждение результатов

Сравнительный анализ многолетней динамики заболеваемости КЭ в регионе и РФ выявил однонаправленные тенденции снижения заболеваемости в 2000-2024 годы и превышение средним уровнем заболеваемости по краю аналогичного показателя в целом по РФ на 16,99%. В отдельные годы данного периода региональный показатель заболеваемости КЭ был ниже среднероссийского уровня: в 2005 на 4,05%, в 2006 на 21,42%, в 2012 на 12,54%, в 2013 на 11,81%, в 2018 на 20,67%, в 2019 на 4,35%, в 2022 на 13,42%, в 2024 на 21,05%. В предшествующий период с 1977 по 2004 годы в каждом наблюдении уровень заболеваемости в регионе был достоверно выше среднего по стране: средний показатель периода в крае составлял 6,24±0,48, по стране – 3,20±0,05 (p=0,0002). Подъем заболеваемости в крае, как эндемичном по клещевым инфекциям регионе России, в этот период во многом обусловлен запретом масштабных акарицидных обработок препаратами ДДТ и ГХЦГ с середины 70-х годов прошлого века. В этой связи одной из современных особенностей эпидемического процесса КЭ является стабилизация уровней заболеваемости КЭ в регионе на приближенных к среднероссийским значениям с 2005 года по настоящее время.

Необходимо отметить отсутствие достоверных различий между средними многолетними уровнями заболеваемости городского (2,31±0,42) и сельского населения (2,41±0,47) края в исследуемом периоде с 2000 по 2024 годы (p=0,763). Также в период регистрации обращаемости за медицинской помощью по поводу укусов клещей с 2014 по 2023 году было отмечено отсутствие достоверных отличий между уровнями показателя городского (460,20±5,94) и сельского (429,62±6,60) населения (p=0,1103). Согласно данным Управления Роспотребнадзора по Алтайском краю, укусы клещами горожан происходили преимущественно при контакте с переносчиком в антропургических очагах городской и пригородной среды, сельских жителей – при контакте с клещом как в условиях природных, так и антропургических очагов. Полученные результаты позволяют сделать вывод о

значительном вкладе анропургических очагов КЭ в формирование современных проявлений эпидемического процесса данной инфекции.

Достижение стабилизации заболеваемости КЭ в Алтайском крае на уровне, приближенном к средним по стране показателям, во многом обеспечивается ежегодным увеличением объемов вакцинации, акарицидных обработок и экстренной серопрофилактики КЭ. Выраженное влияние вакцинации на эпидемический процесс КЭ стало отмечаться с 2005 по 2024 годы ($r=-0,32$; $p<0,05$), после того, как в 2004 году охват подлежащих контингентов вакцинацией против КЭ впервые в исследуемом периоде достиг 100%. Значимость вакцинации подлежащих контингентов подтверждается наличием обратной корреляционной связи средней силы между долей лиц, привитых против КЭ, из числа подлежащих контингентов и динамикой заболеваемости КЭ в регионе ($r=-0,34$; $p<0,05$).

Реализация в крае региональной программы «Вакцинопрофилактика» обеспечила возможность бесплатной вакцинации против КЭ детей в возрасте до 14 лет и подлежащих вакцинации взрослых контингентов. Экстренная серопрофилактика для детей до 14 лет также осуществлялась за счет средств региональной программы, взрослых – за счет собственных средств или страховых компаний.

В настоящее время 68 административных района края являются эндемичными по КЭ, что отражает повсеместное распространение природных и антропургических очагов инфекции, отличающихся различной степенью выраженности лоймопотенциала. Напряженность природных очагов, которые расположены преимущественно в предгорной и лесостепной зонах, во многом зависит от численности животных-прокормителей. В течение исследуемого периода клещи были обнаружены на 29 видах животных, включая крупных млекопитающих и мелких мышевидных грызунов – рыжую полевку (*Myodes glareolus*), красно-серую полевку (*Clethrionomys rufocanus*), красную полевку (*Clethrionomys rutilus*), малую лесную мышь (*Apodemus uralensis*), восточноазиатскую лесную мышь (*Apodemus peninsulae*) и другие виды.

В границах территории региона располагаются степные, предгорные, горные, лесостепные и таежные ландшафты с различными характеристиками природно-климатических условий, набором флоры и фауны. Территории со схожими природно-климатическими и ландшафтными условиями объединены в природные физико-географические провинции, в границах которых имеется естественная миграция животных-прокормителей и находятся нозоареалы КЭ. Основное эпидемиологическое значение в нозоареалах КЭ из 17 видов иксодовых клещей на территории Алтайского края имеют клещи рода *Ixodes perdulcatus*, широко распространенные в обширных лесостепных, предгорных и таежных территориях. Их вирусофорность в 2014-2024 годы находилась на уровне от 0,1 до 14,2% в различных районах энтомологических наблюдений на территории края. В степных ландшафтных зонах региона преобладают клещи рода *Dermacentor*, вирусофорность которых составляла от 0,7 до 6,7%. Выявление очагов КЭ в природно-климатических условиях степной зоны, для которой ранее не было характерно наличие вируса и заболеваемости, отражает динамическое изменение характеристик эпидемического процесса, связанных с миграцией животных-прокормителей иксодовых клещей и формированием новых нозоареалов КЭ.

Полученный лаг в 6 лет при оценке многолетней цикличности вирусофорности иксодовых клещей в регионе соответствует максимальному периоду развития клеща рода *Ixodes persulcatus* до взрослой половозрелой особи, способной к дальнейшему размножению, а также двум периодам жизненного цикла клеща рода *Dermacentor*. Следовательно, каждый следующий цикл характеризовался ростом вирусофорности нового поколения клещей. Указанная закономерность позволяет прогнозировать перспективный уровень вирусофорности иксодовых клещей и с учетом корреляционных зависимостей с заболеваемостью КЭ определять степень вероятного снижения показателей под влияние этого неуправляемого естественного фактора.

Заключение

Современный период развития эпидемического процесса КЭ с 2000 по 2024 годы характеризовался стабилизацией заболеваемости населения Алтайского края на уровне среднероссийских показателей. Сложившаяся ситуация во многом определялась оптимизацией проводимых в регионе профилактических и противоэпидемических мероприятий, выраженной в увеличении охвата вакцинацией против КЭ подлежащих контингентов, серопрофилактики и площади акарицидных обработок территории.

С учетом многофакторного влияния на эпидемический процесс КЭ ряда управляемых мерами эпидемиологического контроля заболеваемости и неуправляемых факторов представляется необходимым дополнительная оценка лоймопотенциала антропургических очагов в условиях городских и сельских территорий для оптимизации эпидемиологического надзора над КЭ и иными передающимися клещами природно-очаговыми инфекциями. Это определяется отсутствием достоверных различий между заболеваемостью КЭ и показателем обращаемости за медицинской помощью по поводу укусов клещей между городским и сельским населением края.

Выявленная в результате проведенного анализа цикличность численности и вирусофорности иксодовых клещей с лагом в 6 лет и нарастающей амплитудой многолетних колебаний определяется естественными периодами развития клещей родов *Ixodes persulcatus* и *Dermacentor,* определяя возможность использования в прогнозировании развития эпидемической ситуации на эндемичных территориях.

Одной из главных отличительных особенностей современного периода развития эпидемического процесса КЭ на Алтае можно считать накопление большого массива данных об эпидемиологически значимых факторах, что позволяет с большей точностью определять причинную обусловленность заболеваемости в различных группах населения и территориях края, а также прогнозировать ее динамику, объемы необходимого ресурсного обеспечения и показатели эффективности превентивных мероприятий.

Список литературы

1. Мельникова ОВ., Трушина ЮН., Адельшин РВ. и др. Анализ методов лабораторного мониторинга природных очагов клещевого энцефалита. Санитарный врач. 2021;9:26-32. doi: 10.33920/med-08-2109-02.

2. Токаревич НК., Тронин АА., Бузинов РВ. и др. Анализ риска заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в районах с разными климатогеографическими условиями. Анализ риска здоровью. 2021;4:127-135. doi: 10.21668/health.risk/2021.4.14.

3. Чеканова ТА., Раков АВ., Петремгвдлишвили К. и др. Бактериальные инфекции, передающиеся клещами, в Барнауле: эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация и проблемы диагностики. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024;23(3): 57-66. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-57-66.

4. Мищенко ВА., Вялых ИВ., Сергеев АГ. и др. Клинико-эпидемиологические особенности актуальных клещевых инфекций в условиях массовой вакцинации населения против клещевого вирусного энцефалита (на примере мегаполиса). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022;21(6):82-88. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-82-88.

5. Быков ИП., Сергеев АГ., Мищенко ВА и др. Клинические формы клещевого вирусного энцефалита у лиц с сочетанной инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022;12(1):70-75. doi: 10.18565/epidem.2022.12.1.70-5.

6. Колясникова НМ., Ишмухаметов АА., Акимкин ВГ. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023;22(1):104-123. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123.

7. Никитин АЯ., Адаев ЕА., Полторацкая ТН. и др. Пространственно-временные особенности эпидемического процесса клещевого вирусного энцефалита на территории Томской области. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023;12(4)(47):65-72. doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-65-72.

8. Соловей НВ. Современные подходы к диагностике клещевого энцефалита. Клиническая инфектология и паразитология. 2024;13(3):390-402. doi: 10.34883/PI.2024.13.3.040.

9. Тимонин АВ., Широкоступ СВ., Лукьяненко НВ. Оптимизация системы планирования мер эпидемиологического контроля заболеваемости клещевым энцефалитом и сибирским клещевым тифом в регионах с сочетанными очагами данных инфекций. Якутский медицинский журнал. 2022;1(77):68-71. doi: 10.25789/YMJ.2022.77.17.

10. Утенкова ЕО., Савиных НА. Клещевой энцефалит в России и Европе (обзор). Медицинский альманах. 2021;2(67):13-21. EDN SFWHHI.

11. Чеканова ТА., Янковская ЯД., Петремгвдлишвили К. Современная ситуация по заболеваемости клещевым энцефалитом и объёму вакцинации в России в сравнении с «доковидным» периодом. Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы: Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 12–13 октября 2023 года. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023;118-119. EDN GKULYY.

12. Скрипченко НВ., Иванова ГП., Пульман НФ., и др. Экстренная профилактика клещевого энцефалита у детей: ретроспективный анализ и случаи из практики. Практическая медицина. 2022;20(1):80-88. EDN AZRGXM.

13. Никитин АЯ., Андаев ЕИ., Толмачева МИ. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2014-2023 гг. и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024. Проблемы особо опасных инфекций. 2024;1:48-58. doi: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58.

14. Andaev EI, Nikitin AYa, Tolmacheva MI, Zarva ID, Yatsmenko EV, Matveeva VA et al. Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;(1):6-16.. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-6-16.

15. Chiffi G, Grandgirard D, Leib SL, Chrdle A, Růžek D. Tick-borne encephalitis: A comprehensive review of the epidemiology, virology, and clinical picture. Rev Med Virol. 2023 Sep;33(5):e2470. doi: 10.1002/rmv.2470.

16. Karmokov IA, Riabiko EG, Blinova OV, Kolosovskaya EN, Tokarevich NK. Epidemic status in Russia's Northwestern Federal District: tick-borne encephalitis and ixodes tick-borne borreliosis (lyme disease), 2002–2021. Russian Journal of Infection and Immunity. 2023;13(5):909-922. doi: 10.15789/2220-7619-TES-12118.

17. Mittova V, Tsetskhladze ZR, Motsonelidze C, Palumbo R, Vicidomini C, Roviello GN. Tick-Borne Encephalitis Virus (TBEV): Epidemiology, Diagnosis, Therapeutic Approaches and Some Molecular Aspects – An Updated Review. Microbiology Research. 2024; 15(4):2619-2649. doi: 10.3390/microbiolres15040174.

18. Shirokostup SV, Lukyanenko NV. Tick-borne encephalitis epidemiology in Western Siberia. Natural and Technical Sciences. 2021;11(162):130-136. doi: 10.25633/ETN.2021.11.09.

19. Worku DA. Tick-Borne Encephalitis (TBE): From Tick to Pathology. J Clin Med. 2023 Oct 30;12(21):6859. doi: 10.3390/jcm12216859.

Current epidemiological situation of tick-borne encephalitis in an endemic region

Karpov A. N. [1]
Postgraduate Student, Department of Disaster Medicine and Life Safety;
ORCID: 0009-0005-4463-8799; SPIN: 4332-1607

Timonin A. V. [1]
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Microbiology;
ORCID: 0000-0002-1048-6791; SPIN: 2254-5926

Shirokostup S. V. [1]
Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Life Safety;
ORCID: 0000-0003-4492-2050; SPIN: 2017-9299

[1] *Altai State Medical University, Barnaul, Russia*

Corresponding Author: *Arseniy N. Karpov;* ***e-mail:*** *karpovarseniusz@gmail.com*
Funding. *The study had no sponsorship support.*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Received: *03.04.2026*
Accepted: *14.08.2026*

Abstract

Objective. To analyze the main characteristics of the tick-borne encephalitis (TBE) epidemic process in the Altai Krai during the modern period (2000–2024) and to evaluate the effectiveness of specific and nonspecific prevention on morbidity. **Methods.** The study is based on state statistical reporting data (Form No. 2), Rospotrebnadzor reports, and the results of entomological and virological surveillance (PCR, whole-genome sequencing). The study employs retrospective epidemiological analysis, calculation of intensive rates, Spearman's correlation analysis (r), Z-test for significance (p), as well as autocorrelation and Fourier spectral analysis to assess cyclicity. **Results.** The long-term average TBE incidence in the Altai Krai was 2.41±0.32 per 100,000 population, which exceeds the national average (2.06±0.04) by 16.99% ($p<0.001$). By 2024, incidence decreased 5.78-fold (to 0.90±0.21). A 10-year cyclicity of incidence and a 6-year cyclicity of the abundance and virus prevalence of ixodid ticks are revealed. The proportion of severe TBE forms was 43.78±1.31%; 25 fatal cases were recorded (all unvaccinated). An inverse correlation is demonstrated between incidence and the volume of vaccination ($r=-0.32$; $p<0.05$), emergency seroprophylaxis ($r=-0.59$; $p<0.05$), and the area of acaricide treatments ($r=-0.70$; $p<0.05$). No significant differences in incidence between urban and rural populations are found ($p=0.763$). **Conclusion.** The modern period (2000–2024) is characterized by the stabilization of TBE incidence in the Altai Krai at levels close to the national average due to increased volumes of vaccination, seroprophylaxis, and acaricide treatments. The identified 6-year cyclicity of tick virus prevalence allows forecasting of incidence dynamics. The absence of urban–rural differences indicates a significant role of anthropurgic foci, which requires their additional monitoring. Recommendations are given on the use of the obtained data for planning anti-epidemic measures in endemic regions.

Keywords: tick-borne encephalitis, Altai Krai, epidemic process, vaccine prophylaxis, ixodid ticks, virus prevalence

References

1. Melnikova OV, Trushina YuN, Adelshin RV, Yakovchits NV, Andaev EI, Leonova GN. Analysis of laboratory methods for monitoring of tick-borne encephalitis natural foci. Sanitary Doctor. 2021;(9):26-32. (In Russ.). doi: 10.33920/med-08-2109-02.

2. Tokarevich NK, Tronin AA, Buzinov RV, Sokolova OV, Unguryanu TN. Analyzing risks of incidence of tick-borne encephalitis in areas with different climatic and geographical conditions. Health Risk Analysis. 2021;(4):127-135. (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2021.4.14.

3. Chekanova TA, Rakov AV, Petremgvdlishvili K, Timonin AV, Lukyanenko NV, Safyanova TV et al. Bacterial infections transmitted by ticks in Barnaul: epidemiological and epizootological situation, diagnostic problems. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2024;23(3):57-66. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-3-57-66.

4. Mishchenko VA, Vyalykh IV, Sergeev AG, Bykov IP, Toporkova MG, Chalapa VI. Clinical and epidemiological features of actual tick-borne infections under conditions of mass vaccination against tick-borne viral encephalitis (by the example of a megapolis). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(6):82-88. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-6-82-88.

5. Bykov IP, Sergeev AG, Mishchenko VA, Vyalykh IV, Toporkova MG, Vyatkina LG et al. Clinical forms of tick-borne viral encephalitis in persons with co-infection. Epidemiology and infectious diseases. Current items. 2022;12(1):70-75. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2022.12.1.70-5.

6. Kolyasnikova NM, Ishmukhametov AA, Akimkin VG. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(1):104-123. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-104-123.

7. Nikitin AYa, Adayev EA, Poltoratskaya TN, Poltoratskaya NV, Matyushenko YuS, Sorokina OV et al. Modern space-time features epidemic process of tick-borne viral encephalitis on the territory of the Tomsk region. Infectious Diseases: News, Opinions, Training 2023;12(4):65-72. (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-65-72.

8. Solovei NV. Modern approaches to tick-borne encephalitis diagnosis. Clinical infectology and parasitology. 2024;13(3):390-402. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2024.13.3.040.

9. Timonin AV, Shirokostup SV, Lukyanenko NV. Optimization of the system of planning for epidemiological control of the incidence of tick-borne encephalitis and Siberian tick typhus incidence in regions with combined foci of these infections. Yakut Medical Journal. 2022;(1):68-71. (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2022.77.17.

10. Utenkova EO, Savinykh NA. Tick-borne encephalitis in Russia and Europe (review). Medical almanac. 2021;(2):13-21. (In Russ.)

11. Chekanova TA, Yankovskaya YaD, Petremgvdlishvili K. The current situation on the tick-borne encephalitis incidence and vaccination in the Russian Federation in comparison with the «preCOVID» period. Abstracts of the VI All-Russian scientific and practical conference with international participation (October 12–13, 2023); 2023:118-119. (In Russ.)

12. Skripchenko NV, Ivanova GP, Pulman NF, Vilnits AA, Skripchenko EY. Emergency prevention of tick-borne encephalitis in children: retrospective analysis and clinical cases studies. Practical medicine. 2022;20(1):80-88. (In Russ.)

13. Nikitin AYa, Andaev EI, Tolmacheva MI, Zarva ID, Bondaryuk AN, Yatsmenko EV et al. Epidemiological situation on tick-borne encephalitis in the Russian Federation in 2014–2023 and short-term forecast of the incidence for 2024. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2024;(1):48-58. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58.

14. Andaev EI, Nikitin AYa, Tolmacheva MI, Zarva ID, Yatsmenko EV, Matveeva VA et al. Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2023;(1):6-16. doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-6-16.

15. Chiffi G, Grandgirard D, Leib SL, Chrdle A, Růžek D. Tick-borne encephalitis: A comprehensive review of the epidemiology, virology, and clinical picture. Rev Med Virol. 2023 Sep;33(5):e2470. doi: 10.1002/rmv.2470.

16. Karmokov IA, Riabiko EG, Blinova OV, Kolosovskaya EN, Tokarevich NK. Epidemic status in Russia's Northwestern Federal District: tick-borne encephalitis and ixodes tick-borne borreliosis (lyme disease), 2002–2021. Russian Journal of Infection and Immunity. 2023;13(5):909-922. doi: 10.15789/2220-7619-TES-12118.

17. Mittova V, Tsetskhladze ZR, Motsonelidze C, Palumbo R, Vicidomini C, Roviello GN. Tick-Borne Encephalitis Virus (TBEV): Epidemiology, Diagnosis, Therapeutic Approaches and Some Molecular Aspects – An Updated Review. Microbiology Research. 2024; 15(4):2619-2649. doi: 10.3390/microbiolres15040174.

18. Shirokostup SV, Lukyanenko NV. Tick-borne encephalitis epidemiology in Western Siberia. Natural and Technical Sciences. 2021;11(162):130-136. doi: 10.25633/ETN.2021.11.09.

19. Worku DA. Tick-Borne Encephalitis (TBE): From Tick to Pathology. J Clin Med. 2023 Oct 30;12(21):6859. doi: 10.3390/jcm12216859.

Эпидемиологический анализ заболеваемости острой HBV-инфекцией населения в Республике Татарстан за 2010-2024 гг.

Еремеева Ж. Г.[1,2,3]
к.м.н., врач-эпидемиолог, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины; преподаватель кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии (ИФМиБ);
ORCID 0000-0003-2711-0624; SPIN:9708-6788

Патяшина М. А.[4,5]
д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии, руководитель Управления;
ORCID 0000-0002-6302-3993; SPIN: 8873-0100

Фазылов В. Х.[5,6,7]
д.м.н., врач-инфекционист, профессор кафедры инфекционных болезней;
ORCID 0000-0003-4333-6316; SPIN: 3283-1607

Карпова И. А.[1,8]
заведующая отделом обеспечения эпидемиологического надзора, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины;
ORCID 0009-0005-9244-1384; SPIN:7610-5819

[1] ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49
[2] ГАУЗ «Республиканский центр крови Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420140, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, Проспект Победы, д. 85.
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.
[4] Управление Федеральной службы по надзору в сфере зашиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), 420111 Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Большая Красная, д.30
[5] КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия; 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштари, д.11
[6] ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», 420061, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Ершова, д. 65, нежилое помещение №1001
[7] Марийский государственный университет, 424000, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл.Ленина, д.1
[8] Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», 420061 Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сеченова, д. 13а

Автор для корреспонденции: *Еремеева Жанна Григорьевна;* ***e-mail:*** *Z.Eremeeva@tatar.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *02.08.2026*
Принята к печати: *30.08.2026*

Аннотация

Несмотря на успехи вакцинации, на протяжении многих лет гепатит В остаётся одним из распространённых инфекционных заболеваний, исходы которого в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ведут к смерти. Ведущую роль в эпидемиологии гепатита В играет заболеваемость среди непривитых или не завершивших вакцинацию лиц, что связано с отсутствием у них иммунитета к возбудителю. **Цель** - ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости острым гепатитом В населения Республики Татарстан. **Методы**. Проанализированы данные отчетных форм за 2010-2024 гг. по методике описательного эпидемиологического исследования в программе с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.2.) и Microsoft Excel (2016). Определены показатели инцидентности на 100 тыс. населения Республики Татарстан, структура пациентов по гендерному, возрастному и социальному принадлежностям. Сравнение показателей проводилось при помощи t-критерия Стьюдента и хи-квадрата (χ2) Пирсона. **Результаты**. В Республике Татарстан за 2010-2024 гг. среднемноголетний уровень заболеваемости составил 0,45 ± 0,28 на 100 тыс. населения (95% ДИ: 0,30–0,60), с минимальным уровнем в 2020 году (0,13 на 100 тыс. населения) и максимальным в 2010 году (1,23 на 100 тыс. населения). Показатель заболеваемости уменьшился в 4,6 раз. Мужчины болеют статистически чаще женщин в 1,9 раз, доля мужчин среди заболевших составляет 61,4%. В возрастной структуре преобладают лица в возрасте 25–44 лет (55,8%). Медианный возраст заболевших сместился с 29 до 40 лет, что свидетельствует о смещении заболеваемости в старшие возрастные группы. При этом почти в равной степени болеют как работающие (43,8%), так и безработные (43,4%) лица. **Заключение**. Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости острым гепатитом В, инфекция остается актуальной для возрастных, половых и социальных групп населения, что говорит о необходимости продолжения программы вакцинации.

Ключевые слова: острый гепатит В, заболеваемость, возраст, пол, социальная группа

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-115-124

Для цитирования: Еремеева Ж. Г., Патяшина М. А., Фазылов В. Х., Карпова И. А. Эпидемиологический анализ заболеваемости острой HBV-инфекцией населения в Республике Татарстан за 2010-2024 гг. *Медицина* 2026; 14(3): 115-124. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-115-124

Введение

Реализация с 2006 года широкомасштабной вакцинации населения против гепатита В оказала положительное влияние на эпидемический процесс. Однако, общее снижение показателей заболеваемости острым гепатитом В [1] не привело к абсолютному прерыванию циркуляции вируса, гепатит В остаётся одним из распространённых инфекционных заболеваний, исходы которого в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы ведут к смерти [2,3].

В рамках стратегии Всемирной организации здравоохранения, направленной на элиминацию возбудителей вирусных гепатитов (В и С) к 2030 году[1], где вакцинация играет ключевую роль, изучение эпидемиологической ситуации по HBV-инфекции на современном этапе крайне важно.

[1] https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2019/12/A69_32-ru.pdf https://www.who.int/health-topics/hepatitis/elimination-of-hepatitis-by-2030#tab=tab_1

Цель исследования

Для выявления эпидемиологических закономерностей при остром гепатите В на региональном уровне была поставлена цель исследования – провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости острым гепатитом В населения Республики Татарстан за последние 15 лет.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ данных статистических отчетных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», экстренных извещений (форма 058/у) и сведений из систематизированной автоматизированной системы передачи оперативных данных (САПОД) за 2010-2024 гг. по Республике Татарстан. Показатели численности населения взяты из материалов, опубликованных на официальном сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан[2]. Разбивка на возрастные группы проводилась в соответствии с классификацией ВОЗ: молодой (18-44 года), средний (45-60 лет), преклонный (60-74) лет, старческий (75-90 лет). Поскольку в диапазоне 18-44 лет достаточно широкий размах по сравнению с другими, в статье данный период поделили на два: 18-24 и 25-44 года.

Дизайн – описательное эпидемиологическое исследование с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.2.) и Microsoft Excel (2016).

Проверка нормальности распределения проведена по критерию Шапиро-Уилка, для всех показателей распределение соответствовало нормальному, что позволило применять параметрические методы статистики.

Были рассчитаны среднее арифметическое, медиана с межквартальным размахом 25-75% (Q1-Q3), минимальное и максимальное значение, 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для средних. Описана структура заболевших (доли в процентах %) с учётом гендерного, возрастного и социального факторов. Сравнение показателей проводилось при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнялось по отчетным количественным данным без использования сведений, позволяющих идентифицировать пациентов.

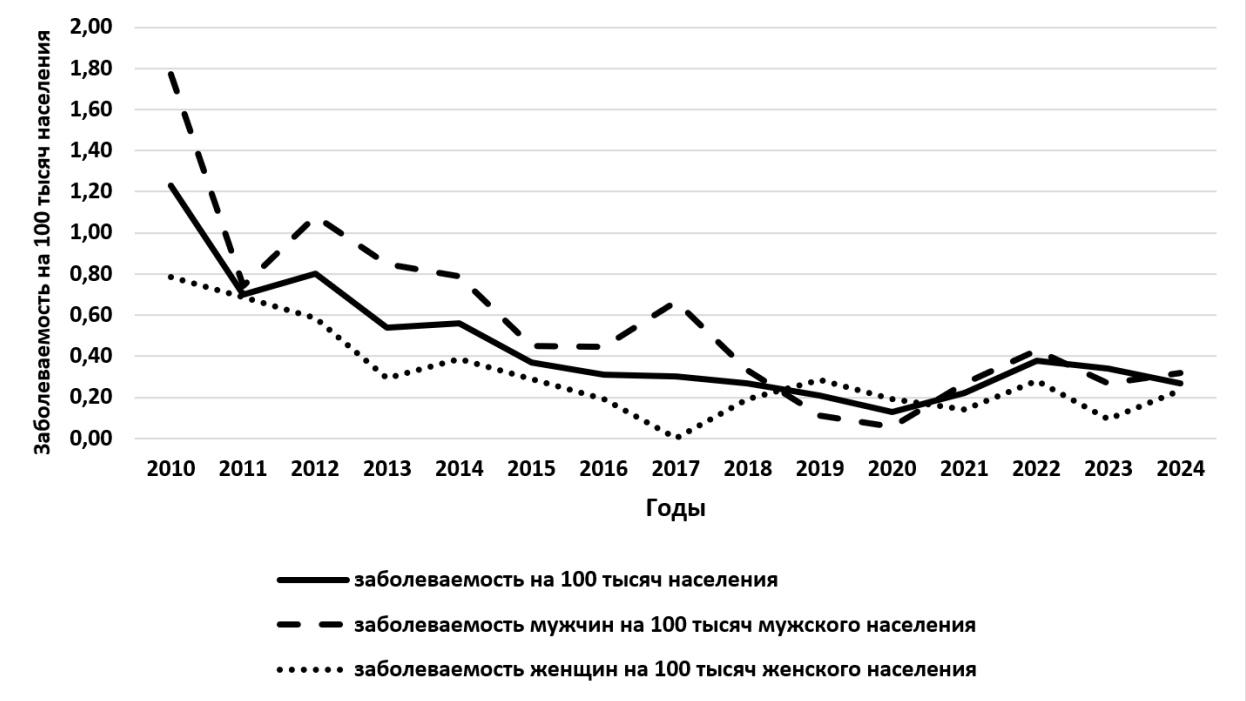
[2] https://16.rosstat.gov.ru/contacts

Результаты

Эпидемиологический анализ заболеваемости острым гепатитом В в Республике Татарстан позволил установить, что за исследуемый период зарегистрировано 249 случаев острого гепатита В.

Среднемноголетний показатель заболеваемости составил 0,45 ± 0,28 на 100 тыс. населения (95% ДИ: 0,30–0,60), с минимальным уровнем в 2020 году (0,13) и максимальным в 2010 году (1,23) (рисунок 1). Коэффициент вариации CV составил 62,2%, что указывает на выраженную тенденцию к снижению. За 15 лет показатель заболеваемости снизился в 4,6 раза (или на 78%, R=0,73,p<0,001)) со среднегодовым темпом снижения -10,3%. Уравнение линейного тренда: y = -0,058x + 0,872, где x – год (2010=1).

Рис. 1. Динамика заболеваемости острым гепатитом В населения Республики Татарстан, в т.ч. по половому фактору, за 2010-2024 гг.



За весь период наблюдения среди заболевших преобладали мужчины (153 случая / 61,4%, доля женщин составила 96 случаев / 38,6%. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших 1,59 : 1.

Среднегодовое абсолютное число случаев острого гепатита В среди мужчин 10,2 ± 6,7, среди женщин 6,4 ± 4,2. Статистический анализ подтвердил достоверные различия в большем количестве заболевших среди мужчин: $\chi^2 = 13,05$ ($p < 0,001$).

Средний показатель заболеваемости среди мужчин составил 0,57 (95%ДИ 0,32-0,82), среди женщин 0,30 (95% ДИ 0,19-0,41), что также подтверждает полученные данные о том, что

мужчины статистически значимо болели чаще женщин на протяжении всего периода: t=4,52, df=14, P=0,0005.

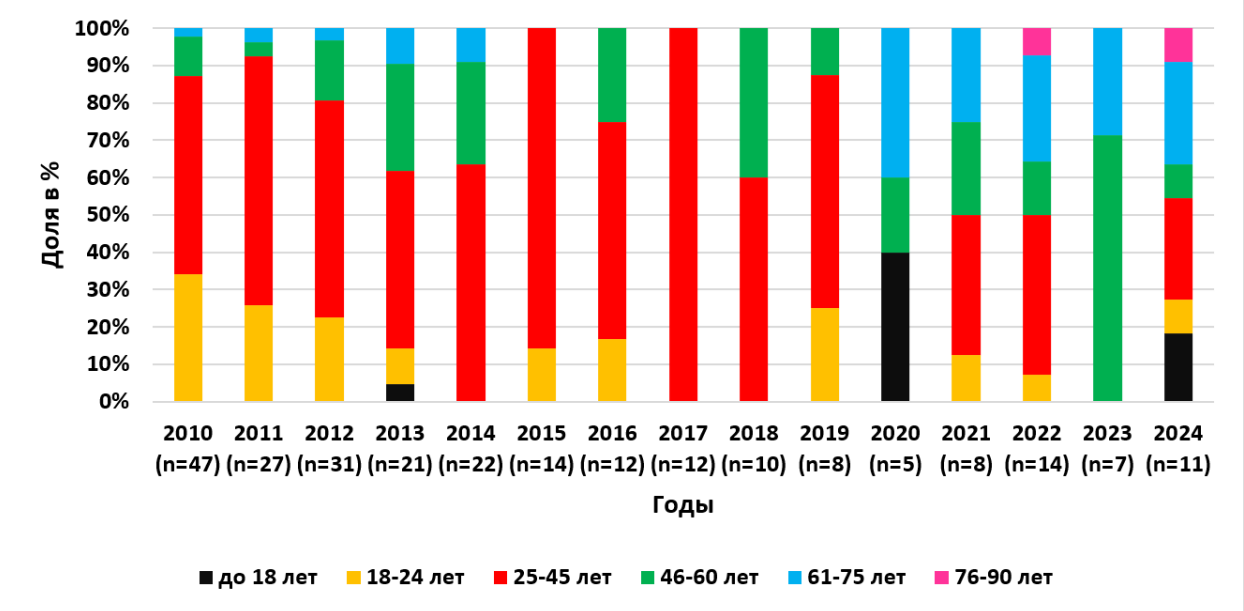
При анализе возрастных характеристик установлено (таблица 1), медианный возраст заболевших увеличился с 29 лет в 2010 г. до 40 лет в 2024 г., что свидетельствует о «повзрослении» контингента заболевших. Основную долю заболевших за 15 лет исследования составляют лица в возрасте 25-44 лет (55,8%). Молодые люди 18-24 лет (16,5%) и лица 45-59 лет (16,9%) являются второй по значимости. Дети (2%) и лица 60-74 лет (8%) реже вовлекаются в эпидемический процесс. Доля лиц в возрасте 75-90 лет составляют 0,8%.

Таблица 1. Динамика возрастных характеристик лиц с острым гепатитом В на территории Республики Татарстан за 2010-2024 гг.

Годы	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Медиана возраста	29	27	32	35	34	29	36,5	34	42	35	51	48	47	39	40
квартиль 25%	24	24,5	26	26	27,3	26,3	28,8	30,5	31	26,3	38	33	29,5	32,5	23,5
квартиль 75%	36,5	31,5	43,5	52	50,3	37,3	43,5	39	52,5	40,5	64	59	63,7	43,5	67

В период 2010-2012 гг. преобладали заболевшие в возрасте 18-24 (28,6%) и 25-44 лет (59,2%), с 2013 по 2019 гг. отмечается снижение числа случаев во всех возрастных группах, однако преобладающей остается возрастная группа 25-44 лет (66,7%). В 2020 году отмечается минимальное число случаев во всех возрастных группах, но инфекция вновь стала регистрироваться у детей и лиц 60-74 лет (с 2015 по 2019 гг. не было случаев в этой возрастной группе), а с 2022 года отмечается небольшой рост числа заболевших с почти равномерным распределением по всем возрастным категориям (рисунок 2).

Рисунок 2. Возрастная структура заболевших острым гепатитом В в период 2010-2024 гг.



Для каждой возрастной группы рассчитаны основные статистические показатели за 15 лет (среднегодовое число случаев, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум) (таблица 2).

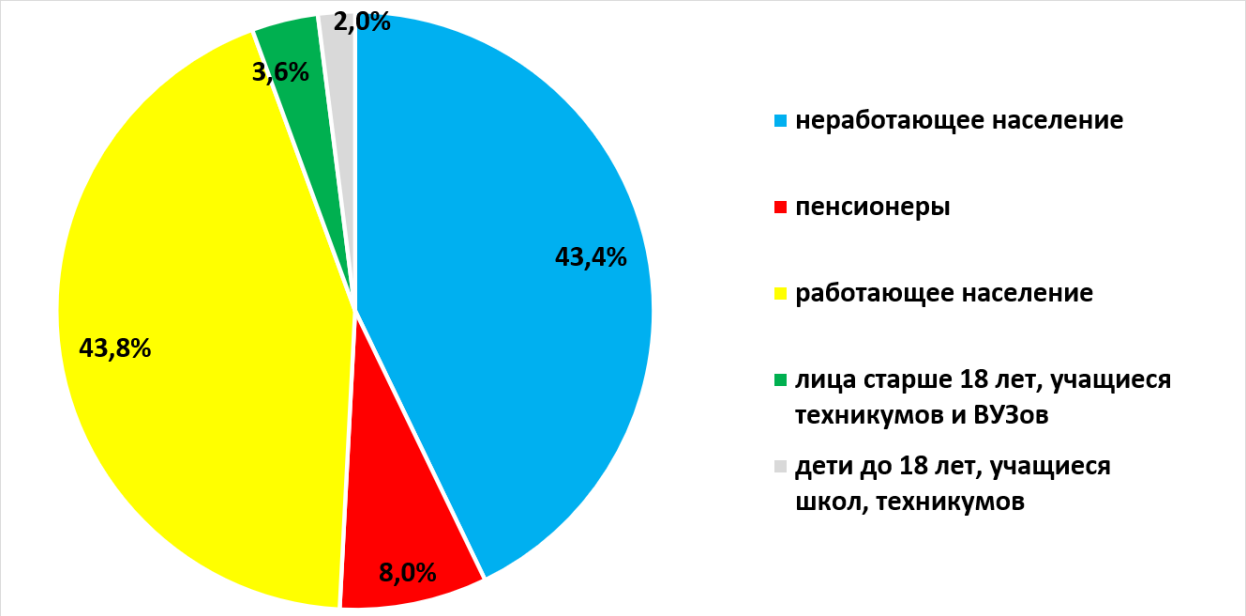
Таблица 2. Статистические показатели для различных возрастных групп

Возрастная группа	Сумма	Среднее (M)	Ст. откл. (σ)	Медиана (Me)	Минимум	Максимум
до 18 лет	5	0,33	0,62	0	0	2
18–24 лет	41	2,73	3,99	1	0	16
25–44 лет	139	9,27	6,79	7	0	25
45–59 лет	42	2,80	2,21	2	0	6
60–74 лет	20	1,33	1,18	1	0	4
75–90 лет	2	0,13	0,350	0	0	1

Наибольшая вариабельность (σ = 6,79) и максимальные значения (25) характерны для группы 25–44 года, что отражает её доминирование в начале периода и далее резкое снижение. Группа лиц 18–24 лет также имела высокий разброс (σ = 3,99) из-за пика в 2010 году. Среди заболевших лица 60–74 лет вовсе отсутствуют в период 2015-2019 гг., а группы лиц в возрасте 75–90 лет регистрируются только в 2022 и 2024 гг.

Социально-профессиональная структура заболевших на протяжении всего периода представлена в равной степени работающим (43,8%) и не работающим (43,4%) населением, что указывает о преимущественном поражении лиц трудоспособного возраста независимо от занятости (рисунок 3).

Рисунок 3. Социально-профессиональная группа лиц с острым гепатитом В за 2010-2024 гг.



Доля заболевших пенсионеров (8%) составляет третью по значимости группу, что, вероятно, обусловлено отсутствием вакцинации старшего поколения. Самая низкая доля инфицирования в группе учащихся школ, студентов техникумов и ВУЗов (5,6%), то есть в организованных коллективах, что объясняется активной и относительно недавно проведенной вакцинацией данных слоев населения.

Обсуждение

Результаты проведённого анализа эпидемиологической ситуации по острой HBV-инфекции в Республике Татарстан (тенденция к снижению показателей заболеваемости, преобладание удельного веса взрослых, большая доля мужчин среди заболевших, преобладание лиц в возрасте 25-44 лет) совпадают с результатами аналогичных исследований в целом по Российской Федерации [1,4], а также в Северо-Западном Федеральном Округе: где острый гепатит В за 2006-2020 годы регистрировался преимущественно среди взрослых (96,3-100%), а по гендерному признаку – у мужчин (66,4%) [5], среди заболевших преобладали лица 30-39 лет (47% и 48% в 2018 2019 гг. соответственно [6].

Также в Амурской области отмечается схожая с Республикой Татарстан тенденция к снижению показателей инцидентности (с 0,3 на 100 тыс. населения в 2017 году до 0,1 на 100 тыс. населения в 2019 году), в половой структуре заболевших также преобладали мужчины (66%), при этом в половине случаев их возраст составил 50-59 лет, а среди женщин заболевшие преимущественно были в возрасте 20-39 лет [7].

Регистрация, хоть и единичных, случаев острого гепатита В у детей [8,9], как правило, обусловлена наличием источника инфекции в очаге и отсутствием вакцинации, что подтверждает важность профилактических мероприятий.

Согласно результатам исследования, проведенного в Хабаровском крае в период 2013-2022 гг. [10], среднемноголетний показатель заболеваемости составил 0,49 случаев на 100 тыс. населения, при этом детское население практически не было вовлечено в эпидемический процесс, что, скорее всего, обусловлено программой проводимой вакцинации.

Заключение

Анализ многолетней динамики заболеваемости острым гепатитом В населения Республики Татарстан за 2010-2024 гг. позволил установить следующее:

1. Отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости, показатель уменьшился в 4,6 раз или на 78%;

2. Мужчины болеют статистически чаще женщин в 1,9 раза, доля мужчин среди заболевших составляет 61,4%;

3. Возрастная структура заболевших характеризуется преобладанием лиц 25–44 лет (55,8%), что свидетельствует о том, что основная масса инфицированных приходится на наиболее активную часть населения, что подчеркивает важность вакцинации данной группы. В последние годы (2020–2024) наблюдается регистрация случаев

среди лиц 60-74 лет и единичные случаи у детей, что указывает на важность поддержания настороженности в отношении этих групп населения;

4. Почти в равной степени острым гепатитов В болеют, как работающие (43,8%), так и неработающие лица (43,4%);

5. Все вышесказанное подтверждает необходимость продолжения программы профилактики гепатита В с акцентированием внимания на вакцинацию.

Участие авторов

Вклад в концепцию и план исследования – Ж.Г. Еремеева, М.А.Патяшина, В.Х. Фазылов, И.А.Карпова. Вклад в сбор данных – Ж.Г. Еремеева, И.А.Карпова. Вклад в анализ данных и выводы – Ж.Г. Еремеева, В.Х.Фазылов, М.А.Патяшина. Вклад в подготовку рукописи – Ж.Г. Еремеева, М.А.Патяшина, В.Х.Фазылов, И.А.Карпова.

Список литературы

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 году» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 (дата обращения: 20.03.2026).

2. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит В. 2025. 23 июля. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (дата обращения: 20.03.2026).

3. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Громов А.В. Смертность от вирусных гепатитов в Российской Федерации (аналитический обзор). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;1:414-437. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437.

4. Михайлова Ю.В., Громов А.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А., Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения Российской Федерации в 2015-2021 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.2022;4:269-297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297.

5. Лялина Л.В., Эсауленко Е.В., Хорькова Е.В., Новак К.Е., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Васильев Д.В., Горзий Е.С., Буцкая М.Ю., Крицкая И.В., Буц Л.В., Гребенкина Е.В., Байдакова Е.В., Смирнова Н.А., Красноперова М.А., Кольцов Н.С., Котович Л.М., Калинина Е.Л., Галимов Р.Р., Кирхар Н.В., Черепанова Е.А., Тотолян Арег А. Результаты реализации программы элиминации вирусного гепатита В на СевероЗападе России. Инфекция и иммунитет. 2021;11(5): 875–886. doi: 10.15789/2220-7619-ROT-1785

6. Буцкая М.Ю.,Прийма Е.Н. Анализ заболеваемости острым гепатитом В на территории СЗФО за 2015-2019 гг. Журнал инфектологии. 2021;13(1):23. EDN: GDELKY.

7. Зотова А.В., Лоевец И.А., Костриков С.В., Кострикова М.А. Заболеваемость острыми парентеральными вирусными гепатитами в Амурской области. Вестник Амурской областной больницы. 2021;56:45-47. EDN:WCXVN.

8. Васюнин А.В., Карпович Г.С., Краснова Е.И., Куимова И.В., Гаврилова Н.И., Комиссарова Т.В., Ениватова Л.И.. Острый вирусный гепатит В у ребенка грудного возраста: клиническое наблюдение. Детские инфекции. 2021; 20(1):65-68. doi:10.22627/2072-8107-2021-20-1-65-68

9. Бобровицкая А.И., Голубова Т.Ф., Лагунова Н.В., Кучеренко Н.П., Карачаева Е.С. Клинико-патогенетические особенности и неблагоприятные исходы вирусных гепатитов В у детей. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022;26(1):53-55. EDN: MXSZDT.

10. Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Зайцева Т.А., Каравянская Т.Н., Карлов И.С. Динамика интенсивности эпидемических процессов вирусных гепатитов А, В и С в Хабаровском крае (2013-2022 гг.). Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2023;44:39-52. EDN: OMJKWQ.

Epidemiological analysis of the incidence of acute HBV infection in the population of the Republic of Tatarstan from 2010-2024 years

Eremeeva Zh. G.[1,2,3]

Patyashina M. A.[4,5]

Fazylov V. Kh.[5,6,7]

Karpova I. A. [1,8]

[1] *Kazan State Medical University, Kazan, Russia*
[2] *Republican Blood Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia*
[3] *Kazan Federal University, Kazan, Russia*
[4] *Rospotrebnadzor Department in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan,Russia;*
[5] *KSMA - Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russia;*
[6] *AIDS-CENTER in the Republic of Tatarstan, Kazan,Russia;*
[7] *Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;*
[8] *Federal budgetary healthcare institution «Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)», Kazan, Russia*

Corresponding Author: *Eremeeva Zhanna;* ***e-mail:*** *Z.Eremeeva@tatar.ru*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Received: *02.08.2026*
Accepted: *30.08.2026*

Abstract

Despite the success of vaccination, hepatitis B remains a common infectious disease for many years, with fatal outcomes such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The leading role in the epidemiology of hepatitis B is played by the incidence among unvaccinated individuals or those who have not completed vaccination, due to their lack of immunity to the pathogen. **The aim** is a retrospective epidemiological analysis of the incidence of acute hepatitis B in the population of the Republic of Tatarstan. **Methods**. Data from reporting forms were analyzed using a descriptive epidemiological study methodology in R (version 4.3.2) and Microsoft Excel (2016). Incidence rates per 100,000 people in the Republic of Tatarstan and the patient structure by gender, age, and social factors were determined. Comparisons of indicators were conducted using the Student's t-test and the Pearson chi-square (χ2) test. **Results**. In the Republic of Tatarstan, the average long-term incidence rate for 2010-2024 was 0.45 ± 0.28 (95% CI: 0.30–0.60), with a minimum in 2020 (0.13 per 100,000 population) and a maximum in 2010 (1.23 per 100,000 population). The incidence rate decreased by 4.6 times. Men are statistically 1.9 times more likely to get sick than women, with men accounting for 61.4 % of cases. The age structure is dominated by people aged 25–44 (55.8%). The median age of those infected shifted from 29 to 40 years, indicating a shift in incidence toward older age groups. Both employed (43.8%) and unemployed (43.4%) individuals are affected almost equally. **Conclusion**. Despite the steady downward trend in the incidence of acute hepatitis B, the infection remains relevant for all age, sex and social groups of the population, with an emphasis on the group of people not included in the vaccination program as the most vulnerable.

Keywords: acute hepatitis B, incidence, age, gender, social group

References

1. State Reports of Federal Agency for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Well-being. *Available at*: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 *Accessed: 20.03.2026.* (In Russ).

2. World Health Organization. Hepatitis-B. *Available at:* https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b *Accessed: 20.03.2026.* (In Russ).

3. Mikhailova Yu.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Mortality from Viral Hepatitis in the Russian Federation (Analytical Review). Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics. 2022;1:414-437. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437. (In Russ).

4. Mikhailova Yu.V., Gromov A.V., Averyanova E.L., Sterlikov S.A., Dynamics of the Incidence of Viral Hepatitis in the Population of the Russian Federation in 2015-2021. Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics.2022;4:269-297. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-269-297. (In Russ).

5. Lyalina L.V., Esaulenko E.V., Khorkova E.V., Novak K.E., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Vasiliev D.V., Gorziy E.S., Butskaya M.Yu., Kritskaya I.V., Butz L.V., Grebenkina E.V., Baidakova E.V., Smirnova N.A., Krasnoperova M.A., Koltsov N.S., Kotovich L.M., Kalinina E.L., Galimov R.R., Kirkhar N.V., Cherepanova E.A., Totolyan Areg A. Results of the implementation of the viral hepatitis B elimination program in the North-West of Russia. Infection and Immunity. 2021;11(5): 875–886. doi: 10.15789/2220-7619-RO. (In Russ).

6. Butskaya M.Yu., Priyma E.N. Analysis of the incidence of acute hepatitis B in the Northwestern Federal District in 2015-2019. Journal of Infectology. 2021;13(1):23. EDN: GDELKY. (In Russ).

7. Zotova A.V., Loevets I.A., Kostrikov S.V., Kostrikova M.A. Incidence of acute parenteral viral hepatitis in the Amur Region. Bulletin of the Amur Regional Hospital. 2021;56:45-47. EDN:WCXVN. (In Russ).

8. Vasyunin A.V., Karpovich G.S., Krasnova E.I., Kuimova I.V., Gavrilova N.I., Komissarova T.V., Enivatova L.I.. Acute Viral Hepatitis B in an Infant: A Clinical Case. Pediatric Infections. 2021; 20(1):65-68. doi:10.22627/2072-8107-2021-20-1-65-68. (In Russ).

9. Bobrovitskaya A.I., Golubova T.F., Lagunova N.V., Kucherenko N.P., Karachaeva E.S. Clinical and Pathogenetic Features and Adverse Outcomes of Viral Hepatitis B in Children. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022;26(1):53-55. EDN: MXSZDT. (In Russ).

10. Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Kotova V.O., Zaitseva T.A., Karavyanskaya T.N., Karlov I.S. Dynamics of the Intensity of Epidemic Processes of Viral Hepatitis A, B, and C in the Khabarovsk Territory (2013-2022). Far Eastern Journal of Infectious Pathology. 2023;44:39-52. EDN: OMJKWQ. (In Russ).

Эпидемиологические риски вентилятор-ассоциированной пневмонии в ОРИТ: нарративный обзор литературы

Мухаметзянов А. М. [1]
д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии;
ORCID: 0000-0002-0448-1273; SPIN: 2656-2354

Кайданек Т. В. [1]
к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии;
ORCID: 0000-0002-7754-3551; SPIN: 4617-1570

Кузина Д. А. [1]
ассистент кафедры эпидемиологии;
ORCID: 0009-0002-4114-9592

[1] *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Российская Федерация, 450008*

Автор для корреспонденции: *Кузина Диана Александровна;* ***e-mail:*** *dianakuzina8@gmail.com*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *14.05.2026*
Принята к печати: *30.07.2026*

Аннотация

Введение. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) остается одним из наиболее частых и критических осложнений у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Характеризуется высокой заболеваемостью, увеличением сроков госпитализации, летальностью. Оценка эпидемиологического риска является важной задачей для разработки эффективных мер профилактики для повышения качества оказания медицинской помощи. **Цель.** Проанализировать результаты научных исследований, посвященных методам и подходам к изучению эпидемиологических рисков развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), существующие стратегии профилактики и контроля. **Материалы и методы.** Проведено изучение результатов научных исследований, посвященных ВАП, опубликованных в основных электронных базах данных с использованием ключевых слов, связанных с ВАП, ОРИТ, ИВЛ, эпидемиологическим риском и профилактикой. В обзор включены оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и клинические рекомендации. **Результаты.** Выявлен широкий спектр факторов риска развития ВАП. Для снижения риска развития ВАП необходима комплексная оценка различных эпидемиологических факторов, основанная на интегрированном анализе данных пациента, факторов госпитальной среды и действий персонала в условиях организации работы ОРИТ. **Заключение.** Перспективным направлением профилактики является разработка и применение цифровых технологий для комплексного анализа рисков, учитывающих как клинические, так и средовые факторы, а также действия персонала.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония, отделения реанимации и интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких, внутрибольничные инфекции, эпидемиологический риск, профилактика, факторы риска

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-125-139

Для цитирования: Мухаметзянов А. М., Кайданек Т. В., Кузина Д. А. Эпидемиологические риски вентилятор-ассоциированной пневмонии в ОРИТ: нарративный обзор литературы. *Медицина* 2026; 14(3): 125-139. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-125-139

Введение

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с положительным давлением является незаменимым методом интенсивной терапии, позволяющим сохранить жизнь пациентов [1]. Респираторная поддержка может сопровождаться развитием легочных и внелегочных осложнений, угрожающих жизни [2,3]. Вентилятор-ассоциированные инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются одним из наиболее частых осложнений длительной ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4,5,6]. Высокая концентрация пациентов в критическом состоянии в ОРИТ и широкое применение инвазивных медицинских технологий характеризуются наиболее высоким риском развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [7]. В США регистрируется более 300 тыс. случаев инвазивной ИВЛ в год [1]. Частота развития ВАП варьирует от 6,8 до 27 % в зависимости от применяемых диагностических критериев [8,9,10]. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 зафиксирован значительный рост частоты развития инфекционных осложнений, в частности, ВАП — до 50 случаев на 1000 дней ИВЛ [11,12]. У пациентов с критическим состоянием, требующим ИВЛ, развитие ВАП является независимым прогностическим признаком неблагоприятного исхода [13]. Заболеваемость ВАП варьирует по регионам - во всем мире 15,6%, в Европе19,4%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе 16,0%, в Латинской Америке 13,8%, в Соединенных Штатах13,5%, [14]. Развитие ВАП увеличивает финансовое бремя для пациентов, больниц и систем здравоохранения, увеличивает продолжительность пребывания в ОРИТ, общее пребывание в стационаре и показатели смертности [15,16]. ВАП являются проблемой клинической и эпидемиологической практики. *Указанное определяет острую необходимость в определении причин и минимизации факторов риска, поскольку каждый случай ВАП может привести к значительному увеличению нагрузки на персонал ОРИТ и снижению качества медицинской помощи.*

Цель

Проанализировать результаты научных исследований, посвященных методам и подходам к изучению эпидемиологических рисков развития ВАП в ОРИТ, существующие стратегии профилактики и контроля.

Методы поиска и отбора литературы

Проведён обзор научной литературы, посвящённой ВАП, факторам риска ее развития в соответствии с рекомендациями чек-листа PRISMA. Поисковый запрос согласно цели исследования сформулирован в рамках подхода PICO: популяцию (P) составили взрослые пациенты ОРИТ, находящиеся на ИВЛ не менее 48 часов; в качестве изучаемых

вмешательств (I) рассматривались некоторые факторы, влияющие на риск развития ВАП, стратегии профилактики ВАП, включая немедикаментозные и организационные меры; в роли сравнения (C) выступали стандартные практики, применяемые в ОРИТ согласно клинических рекомендаций либо отсутствие специфического вмешательства; ключевыми исходами (O) являлись длительность ИВЛ, пребывание в ОРИТ, частота развития ВАП, летальность, экономические параметры, определяющие значимость проблемы, а также факторы риска и эпидемиологические характеристики пациентов и условий.

Поиск публикаций выполнен в основных электронных базах данных — PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.RU — за период с 1998 по 2025 год; отбор ограничен публикациями на английском и русском языках. В PubMed использован формализованный запрос: (ventilator-associated pneumonia OR VAP) AND (risk factors OR epidemiology OR prevention OR surveillance) AND (ICU OR intensive care); в Scopus и Web of Science применена аналогичная логика с учётом особенностей синтаксиса баз данных. В журналах первичной и вторичной информации поиск проведён по ключевым словам: «вентилятор-ассоциированная пневмония», «ВАП», «искусственная вентиляция лёгких», «факторы риска», «профилактика», «ОРИТ», «эпидемиология», «внутрибольничные инфекции», «эпидемиологический риск».

Основными критериями отбора служили фокус на ВАП в условиях ОРИТ и наличие данных по эпидемиологии, факторам риска, диагностике и стратегиям профилактики. Особое внимание уделялось работам, позволяющим провести оценку значимости различных факторов риска и возможностях внедрения профилактических подходов, в том числе персонализированных. В обзор включены оригинальные исследования (когортные, «случай-контроль», рандомизированные контролируемые, проспективные и ретроспективные), систематические обзоры, метаанализы и клинические рекомендации. Исключены клинические случаи, редакционные материалы, письма, тезисы без полного текста, работы по детской и неонатальной группе пациентов, публикации без чёткой диагностики ВАП как отдельного исхода.

Скрининг источников выполнен в два этапа: предварительный отбор по заголовкам, аннотациям и затем изучение полного текста. Процесс отбора осуществлялся авторами статьи, разногласия разрешались коллегиально. Итоговый набор составил 50 публикаций, использованных для анализа эпидемиологических рисков развития ВАП и стратегий профилактики в условиях ОРИТ.

Качество включённых исследований оценивали с учётом дизайна опубликованных источников: когортные и рандомизированные контролируемые исследования — по шкале Newcastle-Ottawa Scale (NOS) либо инструменту Cochrane Risk of Bias; систематические обзоры — по AMSTAR-2; клинические рекомендации — по AGREE II.

Результаты и обсуждение

Теоретические аспекты изучаемой проблемы

Эпидемиологический риск – это вероятность негативного влияния на заболеваемость и/или ее следствия отдельных групп или всего населения посредством воздействия различного сочетания факторов [17]. В условиях деятельности медицинских организаций оценка эпидемиологического риска является важной составляющей оценки потенциальной *частоты* развития осложнений эпидемиологической ситуации [18,8], *и выявления наиболее уязвимых групп пациентов в ОРИТ* в связи с воздействием определённых факторов риска [17,19]. *Это позволит персоналу отделения сосредоточить персонализированные усилия на раннем выявлении и предупреждении осложнений.*

Вентилятор-ассоциированной считается нозокомиальная пневмония, возникающая не ранее чем через 48 часов после интубации трахеи[1], наложения трахеостомы и начала ИВЛ [18], при отсутствии клинико-лабораторных признаков пневмонии на момент интубации [20,21]. Не исключено, что развитие ВАП возможно и в более короткие сроки [22].

Критерии регистрации ВАП

Для регистрации осложнений, связанных с проведением ИВЛ, принято оценивать множественные критерии [23,24]. Вероятно развивающейся вентилятор-ассоциированной пневмонией принято считать, если после 48 ч. ИВЛ или позже на фоне нарушения оксигенации определены изменения микробиологического состава и количества выделяемых микроорганизмов из эндотрахеального аспирата [25,26,27,28,14].

Центр по контролю инфекционных заболеваний США (CDC) в 2013 г. предложил использовать понятие вентилятор-ассоциированного события, включающее три компонента: вентилятор-ассоциированное осложнение, вентилятор-ассоциированное инфекционное (связанное с инфекцией) осложнение, вероятная вентилятор-ассоциированная пневмония [25,26,14].

Предложенные компоненты учитывали весь спектр осложнений ИВЛ и особенности их регистрации. В соответствии с номенклатурой инфекционных болезней (МКБ-10), связанных с оказанием медицинской помощи, в РФ общепринятой является регистрация инфекций органов дыхания[1], включающих в себя множественные состояния в зависимости

[1] Приказ МЗ РФ от 29.11.2021 № 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации».

от необходимой эпидемиологической причины: J13 Пневмония, вызванная Streptococcus pneumoniae, J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках, J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках, J17 Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках, J18 Пневмония без уточнения возбудителя. Однозначность и единые подходы к определениям и классификациям состояний крайне важны, *так как это влияет на протоколы диагностики, своевременность начала антибактериальной терапии и на клинический исход.* Однако приведенная классификация, как и сведения, включенные в форму № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», не выделяют отдельной строкой ВАП, что ведет к отсутствию детализированной информации для определения эпидемиологических рисков в условиях организации локального надзора.

Эпидемиологические факторы риска развития ВАП

Весь спектр осложнений ИВЛ формируется под действием множественных эпидемиологических рисков, которые характеризуются разнообразием и особенностями. ВАП в ОРИТ тесно связана с медицинскими вмешательствами. Ключевым фактором является применение и продолжительность использования инвазивных устройств, в частности ИВЛ [29,30]. Компонентами риска являются: факторы со стороны пациента [22,5,29,15], связанные с медицинским вмешательством [22,29], с окружающей больничной средой [31,22,29].

Факторы риска ВАП со стороны пациента: мужской пол, пожилой возраст, хроническая обструктивная болезнь легких [15,12], онкологические, аутоиммунные и гематологические заболевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеостомия, черепно-мозговая травма, недавняя неврологическая операция, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность и кома [22]. Риск возрастает при длительной ИВЛ (более 10 суток) у пациентов с заболеваниями органов грудной клетки и брюшной полости [23,14], при высоких баллах по шкалам APACHE II и Charlson, при длительной госпитализации до ОРИТ и антибиотикотерапии, повторной интубации, энтеральном питании, цереброваскулярных заболеваниях и сахарном диабете [29]. ВАП чаще встречается у пациентов с низким уровнем альбумина, повышенным уровнем С-реактивного белка и лейкоцитов, а также при недостаточности питания [32]. Интенсивная колонизация резистентной микрофлорой и плохое состояние полости рта повышают риск развития ВАП [33,34]. *Эти факторы напрямую влияют на иммунный статус пациента, его способность противостоять инфекции и определяют для персонала ОРИТ необходимость более тщательного индивидуального наблюдения и специализированного ухода.*

На риск влияют положение пациента (лежа на спине), перерастяжение желудка, колонизация контуров ИВЛ, недостаточное давление в манжете эндотрахеальной трубки (ЭТТ), техника интубации, тип и состояние интубационных трубок, повторные переводы пациентов [20,22,29]. Важную роль играют профессиональные компетенции

медицинского персонала и рациональное применение антибиотиков для предотвращения развития устойчивых штаммов микроорганизмов [34,25,31]. *Несоблюдение протоколов, связанных с этими факторами (недостаточный контроль давления в манжете, несоблюдение техники санации), увеличивают риск развития ВАП и требуют постоянного обучения и контроля исполнения со стороны менеджеров ОРИТ* [20,12].

Факторы госпитальной среды: контаминация антисептических растворов, дезинфицирующих средств и лекарственных препаратов [29], функционирование крупных больничных комплексов, нарушение технологий стерилизации, нарушение режима своевременной изоляции пациентов, формирование внутрибольничных штаммов микроорганизмов, несоблюдение технологий обращения с медицинскими отходами, недостаточная укомплектованность штата медицинского персонала [22]. Риском является применение сложного медицинского оборудования, требующего специализированных методов стерилизации [22]. Установлена значимая корреляционная связь между частотой развития ВАП и неудовлетворительным качеством санитарной обработки дыхательной аппаратуры [36].

Примеры исследований

Несмотря на многочисленные исследования, оптимальные методы профилактики ВАП в ОРИТ остаются предметом дискуссий. *Эффективность многих профилактических мер до конца не определена, что ставит перед специалистами научно-практическую задачу определения наиболее обоснованных подходов и пересмотра рекомендаций на основе новых данных.* Результаты исследований по применению повидон-йода в качестве орального антисептика оказались противоречивы [37]. Альтернативные подходы, такие как использование хлоргексидина [38] и чистка зубов дистиллированной водой [39], требуют более тщательного изучения для определения их роли в риске развития ВАП.

Поскольку риск ВАП связан с продолжительностью ИВЛ, ограничение этого условия имеет смысл. Метаанализ, включающий 12 исследований более 800 пациентов, подтвердил, что рекомендуется использовать NPPV (неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением), когда это возможно, чтобы предотвратить эндотрахеальную интубацию [40,31]. Периодическое или постоянное удаление секретов, которые скапливаются над манжетой ЭТТ, может снижать риск аспирации и последующего развития ВАП [41]. Метаанализ 13 РКИ, включающий 2442 пациента, предоставил убедительные доказательства этой стратегии [42]. Удаление эндотрахеальных выделений после закапывания изотонического солевого раствора снижает заболеваемость ВАП у пациентов с трахеотомией. Заболеваемость ВАП была значительно ниже в группе пациентов, у которых аспирация проводилась после введения изотонического солевого раствора (23,5% против 10,8%), как показало РКИ [43].

Американские и канадские рекомендации предлагают использовать дренаж подъязычного секрета (SSD) и SOD (селективная дезактивация ротоглотки) [44-45]. Однако последующее

исследование [46] показало, что бактериальная резистентность увеличилась в ОРИТ, где использовали SDD/SOD. В настоящее время, несмотря на повторные и тщательные исследования, SDD/SOD не рекомендованы для профилактики ВАП из-за риска появления патогенов, устойчивых к антибиотикам [46].

Использование ЭТТ, покрытых серебром, снижает частоту ВАП в первые десять дней ИВЛ [47]. Применение закрытых санационных систем в первые 96 ч. проведения ИВЛ ассоциируется со снижением общей частоты развития ВАП [48]. Не получены доказательства эффективности снижения риска ВАП при условии поднятия изголовья кровати на 30 градусов [49].

Одним из перспективных направлений исследований является определение факторов, позволяющих прогнозировать риск развития ВАП по показателям некоторых измеряемых маркеров изменения состояния пациента [50].

Заключение

ВАП остается серьезной проблемой медицинской практики, существенно влияющей на исходы и течение основного заболевания, продолжительность госпитализации. Известные эпидемиологические риски развития ВАП обусловлены как состоянием пациента, так и внешними факторами, связанными с респираторной поддержкой, уходом и применяемыми различными технологиями медицинских вмешательств. Известные в настоящее время факторы риска указывают на необходимость дальнейшего их изучения и поиска междисциплинарных и комплексных подходов к профилактике ВАП. Традиционные стратегии, направленные на соблюдение противоэпидемического режима, поддержание адекватного положения тела и проведение седации, играют важную роль, но их эффективность ограничена в условиях постоянно меняющейся клинической картины и индивидуальных особенностей каждого пациента. Необходим переход к более персонализированной стратегии профилактики ВАП, основанной на прогнозировании риска для конкретного пациента. *Следовательно, персонал ОРИТ должен владеть компетенциями оценки риска развития ВАП, а врачи активно применять комплексные стратегии профилактики, основанные на современных научных данных и клинических рекомендациях, пересмотр последних должен быть оперативным.*

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку и внедрение цифровых технологий, позволяющих комплексно анализировать персонализированную информацию о пациенте, множественные факторы госпитальной среды, в том числе, обусловленные действиями персонала и организации работы ОРИТ. Цифровой формат должен включать информацию о различных множественных эпидемиологических переменных, в том числе известных: качество дезинфекции, стерилизации, вентиляции, соблюдение асептики и антисептики, компетенции персонала, загруженность отделения и

т.д. Применение цифровых технологий может стать мощным инструментом для оптимизации работы персонала в ОРИТ, помогая отслеживать соблюдение установленных протоколов, выявлять потенциальные риски, связанные с действиями персонала и условиями среды, и обеспечивать основу для целевого обучения персонала. Интеграция в единую систему информации клинических данных, состоянии факторов внешней среды, выполняемых персоналом манипуляциях и междисциплинарные взаимодействия позволят более точно оценивать вероятность развития ВАП и улучшить клинические исходы.

Успешная реализация цифровых технологий потребует оптимизации нормативно-правовой базы, четко регламентирующей требования к организации работы и обеспечению эпидемиологической безопасности в ОРИТ. Указанные подходы позволят не только повысить точность прогнозирования риска ухудшения эпидситуации, но и развития ВАП, а также оптимизировать использование ресурсов, снизить заболеваемость, летальность, персонализировать профилактические стратегии, сделав их более эффективными и адаптивными к потребностям каждого пациента, находящегося на ИВЛ в конкретной медицинской организации.

Вклад авторов

А. М. Мухаметзянов: проектное руководство, разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение текста статьи. *Т. В. Кайданек*: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка смыслового содержания и логического изложения. *Д. А. Кузина*: поиск / анализ (полнотекстовых англоязычных) источников, получение и анализ фактических данных, написание текста статьи, оформление текста статьи и подготовка рукописи к отправке, включая соблюдение требований издательства.

Список литературы

1. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2019;72(2):521-530. doi:10.1590/0034-7167-2018-0473

2. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. Respir Care. 2011;56(2):181-189. doi:10.4187/respcare.00964

3. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, François B, Niederman MS, Rello J et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Med. 2014;42:2178-87. doi:10.1097/CCM.0000000000000510

4. Guillamet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? Curr Opin Pulm Med. 2015;21:226-31. doi:10.1097/MCP.0000000000000151

5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. Clin Infect Dis. 2016;63:e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353

6. Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? Intensive Care Med. 2015;41:1954-6. doi:10.1007/s00134-015-3909-8

7. Полибин РВ, Брусина ЕБ, Ковалишена ОВ, Глушкова ЕВ, Гридина АА, Асланов БИ и др. Эпидемиологическое межрегиональное многоцентровое исследование инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ЭММИ). Первые результаты. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2025;24(1):4-9. doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9

8. Diaconu O, Siriopol I, Polosanu LI, Grigoras I. Endotracheal tube biofilm and its impact on the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. J Crit Care Med (Targu Mures). 2018;4(2):50-55. doi:10.2478/jccm-2018-0011

9. Ferrer M, Sequeira T, Cilloniz C, Dominedo C, Bassi GL, Martin-Loeches I, Torres A. Ventilator-associated pneumonia and PaO2/FIO2 diagnostic accuracy: changing the paradigm? J Clin Med. 2019;8(8):1217. doi:10.3390/jcm8081217

10. Lee S, Lighvan NL, McCredie V, Pechlivanoglou P, Krahn M, Azarpazhooh A et al. Chlorhexidine-related mortality rate in critically ill subjects in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Respir Care. 2019;64(3):337-349. doi:10.4187/respcare.06434

11. Fumagalli J, Panigada M, Klompas M, Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care. 2022;28(1):74-82. doi:10.1097/MCC.0000000000000908

12. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(8):921-932. doi:10.1164/rccm.202106-1354OC

13. Царев АВ. Декасан в профилактике и лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с политравмой. Медицина неотложных состояний. 2012;7-8:24-30. doi:10.21292/2078-5658-2012-7-8-80-84

14. Rello J, Ramírez-Estrada S, Romero A, Arvanitiet K, Koulenti D, Nseir S et al. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(9):1693-1699. doi:10.1007/s10096-019-03639-6-x

15. Larrow V, Klich-Heartt EI. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit: Beyond the Basics. J Neurosci Nurs. 2016;48(3):160-165. doi:10.1097/JNN.0000000000000195

16. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis. 2013;13:665-71. doi:10.1016/S1473-3099(13)70081-1

17. Савилов ЕД, Шугаева СН, Брико НИ, Колесников СИ. Риск — базовая концепция эпидемиологии. Вестник РАМН. 2019;74(1):54-60. doi:10.15690/vramn.v74.i1.2078

18. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Колосовская Е.Н., Долгий А.А., Осьмирко Т.В. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические (методические) рекомендации. Москва: Нац. ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»); 2014. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34850262 [дата обращения: 10.07.2025]

19. Савилов ЕД, Шугаева СН. Эпидемиологический риск: систематизация видов и их оценочные характеристики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018;23(4):199-203. doi:10.14427/aef1804199

20. Акимкин ВГ, Тутельян АВ, Брусина ЕБ. Перспективы научных исследований в области профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014;2:45-51. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21340787 [дата обращения: 10.07.2025]

21. Орлова ОА, Акимкин ВГ. Профилактика внутрибольничных пневмоний в отделении хирургической реанимации. Сеченовский вестник. 2016;(1):24-30. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37158416 [дата обращения: 10.07.2025]

22. Hu Z, Zhou S. Risk factors and etiological analysis of ventilator-associated pneumonia: three year's cases analysis of intensive care unit in county hospital. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018;30(10):933-938. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.010.005

23. Nseir S, Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(3):212-214. doi:10.5935/0103-507x.20140033

24. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. Crit Care Clin. 2017;33(2):277-292. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.009

25. Dexter AM, Scott JB. Airway Management and Ventilator-Associated Events. Respir Care. 2019;64(8):986-993. doi:10.4187/respcare.07107

26. He Q, Wang W, Zhu S, Wang M, Kang Y, Zhang R, et al. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. Crit Care. 2021;25(1):44. doi:10.1186/s13054-021-03484-x

27. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. PLoS One. 2011;6(3):e17843. doi:10.1371/journal.pone.0018062

28. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:250-256. doi: 10.1086/664049

29. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yilmaz G. An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. Pak J Med Sci. 2016;32(4):817-822. doi:10.12669/pjms.324.10381

30. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. Lancet Respir Med. 2014;2(9):764-774. doi:10.1016/S2213-2600(14)70171-7

31. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50:924-9. doi:10.4187/respcare.05140

32. Ścisło L, Walewska E, Bodys-Cupak I, Gniadek A, Kózka M. Nutritional Status Disorders and Selected Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Patients Treated in the Intensive Care Ward-A Retrospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1):602. doi:10.3390/ijerph19010602

33. Корначев АС, Степанова ТФ, Ребещенко АП, Каклюгина НВ, Баринов АЛ, Степанова КБ. Критерии оценки состояния экосистемы эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях нейрореанимации, позволяющие классифицировать угрозу развития у пациентов вентилятор-ассоциированных пневмоний. ЗНиСО. 2015;6:47-52. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23867525

34. Atashi V, Yousefi H, Mahjobipoor H, Bekhradi R, Yazdannik A. Effect of oral care program on prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized controlled trial. Iran J Nurs Midwifery Res. 2018;23(6):486-490. doi:10.4103/ijnmr.ijnmr_138_17

35. Cooper AS. Oral Hygiene Care to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. Crit Care Nurse. 2016;41(4):80-82. doi:10.1002/14651858.CD008367.pub4

36. Орлова ОА, Акимкин ВГ. Факторы риска развития вентилятор-ассоциированных пневмоний у пациентов после хирургических вмешательств. ЗНиСО. 2015;(10):43-47. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24346603 [дата обращения: 25.07.2025]

37. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. Crit Care Med. 2014;42(1):1-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a2770f

38. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(12):CD008367. doi:10.1002/14651858.CD008367.pub4

39. Nasiriani K, Torki F, Jarahzadeh MH, Rashidi Maybodi F. The Effect of Brushing with a Soft Toothbrush and Distilled Water on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit. Tanaffos. 2016;15(2):101-107. doi:10.22037/tnf.v15i2.1144

40. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 1998;339:429-35. doi:10.1056/NEJM199808063390601

41. Ledgerwood LG, Salgado MD, Black H, Yoneda K, Sievers A, Belafsky PC. Tracheotomy tubes with suction above the cuff reduce the rate of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013;122:3-8. doi:10.1177/000348941312200102

42. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2011;39:1985-91. doi:10.1097/CCM.0b013e318218a4d9

43. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2009;37:32-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3181930026

44. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360:20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394

45. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1079-83. doi:10.1164/rccm. 200705-761OC

46. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:452-7. doi:10.1164/rccm.200908-1210OC

47. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MC, Kwakman PH, Schultz MJ, Zaat SA. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8):CD011123. doi:10.1002/14651858.CD011123.pub2

48. Лапин КС, Кузьков ВВ, Чернова ТВ, Галкина ТВ, Киров МЮ. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды. Анестезиология и реаниматология. 2020;4:32-41. doi:10.17116/anaesthesiology202004132

49. Wang L, Li X, Yang Z, Yuan Q, Deng L, Sun X. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD009946. doi:10.1002/14651858.CD009946.pub2

50. Комзин ДВ, Локтин ЕМ, Шмаков АН, Флягин ТС, Роговских ВЮ, Кохно ВН. Влияние искусственных дыхательных путей на частоту и скорость развития нозокомиальной пневмонии у пожилых пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Вестник новых медицинских технологий. 2018;25(2):30-35. doi:10.24411/1609-2163-2018-16003

Epidemiological risks of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a narrative literature review

Muhametzjanov A. M. [1]
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Epidemiology;
ORCID: 0000-0002-0448-1273; SPIN: 2656-2354

Kajdanek T. V. [1]
Candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology;
ORCID: 0000-0002-7754-3551; SPIN: 4617-1570

Kuzina D. A. [1]
Assistant of the Department of Epidemiology;
ORCID: 0009-0002-4114-9592

[1]*Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. 450008.*

Corresponding Author: *Kuzina Diana Alexandrovna;* ***e-mail:*** *dianakuzina8@gmail.com*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Received: *14.05.2026*
Accepted: *30.07.2026*

Abstract

Introduction. Ventilator-associated pneumonia (VAP) remains one of the most common and critical complications in patients receiving artificial lung ventilation (ALV) in intensive care units (ICUs). It is characterized by high morbidity, increased hospital stay and mortality. Assessing the epidemiological risk is an important task for developing effective prevention measures to improve the quality of medical care. The objective. To analyze the results of scientific research on methods and approaches to studying the epidemiological risks of developing ventilator-associated pneumonia (VAP) in intensive care units (ICUs), as well as existing prevention and control strategies. **Materials and Methods.** The study examined the results of scientific research on VAP published in major electronic databases using keywords related to VAP, ICU, mechanical ventilation, epidemiological risk, and prevention. The review includes original research, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines. **Results.** A wide range of risk factors for the development of VAP has been identified. To reduce the risk of VAP development, a comprehensive assessment of various epidemiological factors is necessary, based on an integrated analysis of patient data, hospital environment factors, and staff actions in the context of the organization of ICU work. **Conclusion.** A promising area of prevention is the development and application of digital technologies for comprehensive risk analysis, which takes into account both clinical and environmental factors, as well as staff actions.

Authors' contribution

A.M. Mukhametzyanov: project management, development of the article concept, editing of the article text, and approval of the article text. *T.V. Kaidanek:* development of the article concept, writing and editing of the article text, and verification of the article's content and logical structure. *D.A. Kuzina*: search/analysis of (full-text English-language) sources, acquisition and analysis of factual data, writing of the article text, formatting of the article text, and preparation of the manuscript for submission, including compliance with the publisher's requirements.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, intensive care units, mechanical ventilation, hospital infections, epidemiological risk, prevention, risk factors

References

1. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2019;72(2):521-530. doi:10.1590/0034-7167-2018-0473

2. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 1: respiratory muscle function during critical illness. Respir Care. 2011;56(2):181-189. doi:10.4187/respcare.00964

3. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, François B, Niederman MS, Rello J et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Med. 2014;42:2178-87. doi:10.1097/CCM.0000000000000510

4. Guillamet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? Curr Opin Pulm Med. 2015;21:226-31. doi:10.1097/MCP.0000000000000151

5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. Clin Infect Dis. 2016;63:e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353

6. Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? Intensive Care Med. 2015;41:1954-6. doi:10.1007/s00134-015-3909-8

7. Polibin RV, Brusina EB, Kovalishena OV, Glushkova EV, Gridina AA, Aslanov BI et al. Epidemiological multicenter study of healthcare-associated infections in intensive care units (EMI). First results. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2025;24(1):4-9. doi:10.31631/2073-3046-2025-24-1-4-9 (In Russ.)

8. Diaconu O, Siriopol I, Polosanu LI, Grigoras I. Endotracheal tube biofilm and its impact on the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. J Crit Care Med (Targu Mures). 2018;4(2):50-55. doi:10.2478/jccm-2018-0011

9. Ferrer M, Sequeira T, Cilloniz C, Dominedo C, Bassi GL, Martin-Loeches I, Torres A. Ventilator-associated pneumonia and PaO2/FIO2 diagnostic accuracy: changing the paradigm? J Clin Med. 2019;8(8):1217. doi:10.3390/jcm8081217

10. Lee S, Lighvan NL, McCredie V, Pechlivanoglou P, Krahn M, Azarpazhooh A et al. Chlorhexidine-related mortality rate in critically ill subjects in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Respir Care. 2019;64(3):337-349. doi:10.4187/respcare.06434

11. Fumagalli J, Panigada M, Klompas M, Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care. 2022;28(1):74-82. doi:10.1097/MCC.0000000000000908

12. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(8):921-932. doi:10.1164/rccm.202106-1354OC

13. Tsarev AV. Decasan in the prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia in patients with polytrauma. Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy. 2012;7-8:24-30. doi:10.21292/2078-5658-2012-7-8-80-84 (In Russ.)

14. Rello J, Ramírez-Estrada S, Romero A, Arvanitiet K, Koulenti D, Nseir S et al. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(9):1693-1699. doi:10.1007/s10096-019-03639-6-x

15. Larrow V, Klich-Heartt EI. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit: Beyond the Basics. J Neurosci Nurs. 2016;48(3):160-165. doi:10.1097/JNN.0000000000000195

16. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis. 2013;13:665-71. doi:10.1016/S1473-3099(13)70081-1

17. Savilov ED, Shugaeva SN, Briko NI, Kolesnikov SI. Risk – the basic concept of epidemiology. Vestnik RAMN. 2019;74(1):54-60. doi:10.15690/vramn.v74.i1.2078 (In Russ.)

18. Aslanov BI, Zueva LP, Lyubimova AV, Kolosovskaya EN, Dolgiy AA, Osmirko TV. Epidemiological surveillance of healthcare-associated infections: Federal clinical (methodological) guidelines. Moscow: National Association of Specialists in Healthcare-Associated Infection Control; 2014. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34850262 [accessed: 10.07.2025] (In Russ.)

19. Savilov ED, Shugaeva SN. Epidemiological risk: systematization of types and their estimated characteristics. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2018;23(4):199-203. doi:10.14427/aef1804199 (In Russ.)

20. Akimkin VG, Tutel'yan AV, Brusina EB. Prospects of scientific research in the field of healthcare-associated infection prevention. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy. 2014;2:45-51. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21340787 [accessed: 10.07.2025] (In Russ.)

21. Orlova OA, Akimkin VG. Prevention of nosocomial pneumonias in the surgical intensive care unit. Sechenovskiy Vestnik. 2016;(1):24-30. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37158416 [accessed: 10.07.2025] (In Russ.)

22. Hu Z, Zhou S. Risk factors and etiological analysis of ventilator-associated pneumonia: three year's cases analysis of intensive care unit in county hospital. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018;30(10):933-938. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.010.005

23. Nseir S, Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(3):212-214. doi:10.5935/0103-507x.20140033

24. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. Crit Care Clin. 2017;33(2):277-292. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.009

25. Dexter AM, Scott JB. Airway Management and Ventilator-Associated Events. Respir Care. 2019;64(8):986-993. doi:10.4187/respcare.07107

26. He Q, Wang W, Zhu S, Wang M, Kang Y, Zhang R, et al. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. Crit Care. 2021;25(1):44. doi:10.1186/s13054-021-03484-x

27. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, Evans RS, Lloyd JF, Stevenson K, et al. Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. PLoS One. 2011;6(3):e17843. doi:10.1371/journal.pone.0018062

28. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:250-256. doi:10.1086/664049

29. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yilmaz G. An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. Pak J Med Sci. 2016;32(4):817-822. doi:10.12669/pjms.324.10381

30. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. Lancet Respir Med. 2014;2(9):764-774. doi:10.1016/S2213-2600(14)70171-7

31. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50:924-9. doi:10.4187/respcare.05140

32. Ścisło L, Walewska E, Bodys-Cupak I, Gniadek A, Kózka M. Nutritional Status Disorders and Selected Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Patients Treated in the Intensive Care Ward-A Retrospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1):602. doi:10.3390/ijerph19010602

33. Kornachev AS, Stepanova TF, Rebeschenko AP, Kaklyugina NV, Barinov AL, Stepanova KB. Criteria for assessing the state of the healthcare-associated infections epidemic process ecosystem in neuro-ICU departments, allowing classification of the threat of ventilator-associated pneumonia development in patients. Health Care and Social Hygiene. 2015;(6):47-52. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23867525 (In Russ.)

34. Atashi V, Yousefi H, Mahjobipoor H, Bekhradi R, Yazdannik A. Effect of oral care program on prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized controlled trial. Iran J Nurs Midwifery Res. 2018;23(6):486-490. doi:10.4103/ijnmr.ijnmr_138_17

35. Cooper AS. Oral Hygiene Care to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. Crit Care Nurse. 2016;41(4):80-82. doi:10.1002/14651858.CD008367.pub4

36. Orlova OA, Akimkin VG. Risk factors for the development of ventilator-associated pneumonias in patients after surgical interventions. ZNiSO. 2015;(10):43-47. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24346603 [accessed: 10.07.2025] (In Russ.)

37. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. Crit Care Med. 2014;42(1):1-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a2770f

38. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(12):CD008367. doi:10.1002/14651858.CD008367.pub4

39. Nasiriani K, Torki F, Jarahzadeh MH, Rashidi Maybodi F. The Effect of Brushing with a Soft Toothbrush and Distilled Water on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit. Tanaffos. 2016;15(2):101-107. doi:10.22037/tnf.v15i2.1144

40. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 1998;339:429-35. doi:10.1056/NEJM199808063390601

41. Ledgerwood LG, Salgado MD, Black H, Yoneda K, Sievers A, Belafsky PC. Tracheotomy tubes with suction above the cuff reduce the rate of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013;122:3-8. doi:10.1177/000348941312200102

42. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2011;39:1985-91. doi:10.1097/CCM.0b013e318218a4d9

43. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2009;37:32-8. doi:10.1097/CCM.0b013e3181930026

44. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med. 2009;360:20-31. doi:10.1056/NEJMoa0800394

45. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1079-83. doi:10.1164/rccm. 200705-761OC

46. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:452-7. doi:10.1164/rccm.200908-1210OC

47. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MC, Kwakman PH, Schultz MJ, Zaat SA. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8):CD011123. doi:10.1002/14651858.CD011123.pub2

48. Lapin KS, Kuzkov VV, Chernova TV, Galkina TV, Kirov MYu. The impact of closed suctioning on the incidence of ventilator-associated pneumonia, patient colonization, and environmental contamination. Anesteziologiya i Reanimatologiya [Anesthesiology and Resuscitation]. 2020;(4):32-41. doi:10.17116/anaesthesiology202004132 (In Russ.)

49. Wang L, Li X, Yang Z, Yuan Q, Deng L, Sun X. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD009946. doi:10.1002/14651858.CD009946.pub2

50. Komzin DV, Loktin EM, Shmakov AN, Flyagin TS, Rogovskikh VYu, Kokhno VN. Effect of artificial airways on the incidence and rate of development of nosocomial pneumonia in elderly patients with acute cerebrovascular accidents. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]. 2018;25(2):30-35. doi:10.24411/1609-2163-2018-16003 (In Russ.)

Применение технологии АСТ при закрытии макулярных разрывов

Чупров А. Д.[1]
д.м.н., профессор, директор;
ORCID: 0000-0001-7011-4220

Фирсов А. С.[1]
заведующий офтальмологическим отделением;
ORCID: 0000-0001-5523-7927; SPIN: 9278-3867

Трубников В. А.[1]
к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе;
ORCID: 0000-0002-9451-8622; SPIN: 2002-1951

Казакова Т. В.[1]
к.б.н., заведующий научно-образовательным отделом;
ORCID: 0000-0003-3717-4533; SPIN: 1283-1267

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

Автор для корреспонденции: *Фирсов Александр Сергеевич;* ***e-mail:*** *nauka@ofmnk.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *10.04.2025*
Принята к печати: *12.05.2026*

Аннотация

В статье представлен опыт Оренбургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК ‘‘Микрохирургия глаза‘‘ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ в применении технологии закрытия макулярных разрывов с использованием АСТ-массы. Полученные результаты указывают на значительное улучшение анатомических и функциональных показателей сетчатки. Успешная регенерация макулы и статистически достоверный прирост остроты зрения у прооперированных пациентов свидетельствуют о перспективности данного метода в офтальмохирургической практике.

Ключевые слова: макулярный разрыв, сетчатка, субтотальная витрэктомия, аутологичная клеточная технология (АСТ), плазма крови пациента

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-140-149

Для цитирования: Чупров А. Д., Фирсов А. С., Трубников В. А., Казакова Т. В. Применение технологии АСТ при закрытии макулярных разрывов. *Медицина* 2026; 14(3): 140-149. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-140-149

Введение

Макулярный разрыв – сквозной или ламеллярный дефект сетчатки в проекции фовеа, приводящий к снижению центрального зрения, появлению метаморфопсий и центральной скотоме [1]. Впервые патология была описана Кнаппом в 1869 году у пациента после

травмы глаза вследствие удара тупым предметом [2]. Однако это заболевание в большинстве случаев встречается у пациентов, не перенесших травмы, такие разрывы получили название идиопатических. Лечение макулярных разрывов – хирургическое, основной целью которого является блокирование поступления внутриглазной жидкости (ВГЖ) в просвет разрыва, в результате чего края разрыва центростремительно смыкаются и разрыв блокируется [3].

На сегодняшний день существует множество хирургических техник закрытия макулярных разрывов: механическое сближение краев разрыва, закрытие перевернутым лоскутом внутренней пограничной мембраны (ВПМ), применение препаратов на основе плазмы крови пациента (autologous conditioned plasma – ACP, autologous cellular technology – ACT, platelet-rich plasma – PRP), закрытие больших разрывов аутологичной сетчаткой [5-8]. Метод перевернутого лоскута достаточно сложен, и требует от хирурга определенного опыта и навыка [9-11]. Закрытие больших разрывов аутологичной сетчаткой технически затруднено, а анатомический и функциональный результат остается дискутабельным [12-14]. В последнее время широкое распространение получил метод закрытия разрывов без удаления ВПМ, что позволяет достичь высоких зрительных функций, ввиду отсутствия диссоциации слоя нервных волокон в позднем послеоперационном периоде [15, 16].

Техники с удалением ВПМ, либо с полным ее сохранением, подразумевают использование специального биологического клея, в основу которого положен центрифугат венозной крови пациента. При помощи специальных центрифуг и пробирок производится уникальный биологический материал – обогащённая тромбоцитами плазма крови, либо кондиционированная плазма крови, богатая белками свертывания. Все эти биологические жидкости при их применении образуют на поверхности сетчатки непроницаемую для ВГЖ плёнку, которая рассасывается с течением времени. За период рассасывания плёнки происходит сближение краев разрыва, в результате чего разрыв блокируется и достигается анатомический результат операции [17, 18].

В современной хирургической практике наиболее популярными остаются технологии применения PRP и ACP. PRP терапия – введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы пациента в проекцию макулярного разрыва. Обогащённая плазма изготавливается из крови пациента путем центрифугирования её при 3400 оборотах в течение 10 мин и обязательным наличием антикоагулянта 3,2 % цитрата натрия. Недостатком данной методики является скорость приготовления препарата, отсутствие гарантированного результата и сложность забора полученной плазмы [19, 20].

Технология ACP (Arthrex, Германия) подразумевает использование кондиционированной плазмы, богатой тромбоцитами и белками свертывания. Метод приготовления препарата гораздо проще, чем при технологии PRP, однако требует применения специальных двойных шприцов, что значительно удорожает стоимость вмешательства. Полученная кондиционированная плазма собирается во внутреннем шприце, что даёт

гарантированный результат в её получении и облегчает забор полученного препарата [21-25].

Аналогом ACP технологии с недавнего времени является технология АСТ (Солофарм, РФ). Данная методика является полностью отечественной, что значительно снижает стоимость приготовления препарата. Система является полностью закрытой, что минимизирует контакт с внешней средой. Центрифугирование производится при 1500 об\мин в течение 5 минут. Данная методика подразумевает отсутствие необходимости применения цитрата натрия. Ко всему прочему, объем полученной плазмы гораздо больше, чем при технологии ACP, что дает возможность в расширении показаний к его применению.

Цель исследования

Цель исследования – представить опыт Оренбургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК ‘‘Микрохирургия глаза‘‘ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ в применении технологии АСТ при хирургическом лечении макулярных разрывов.

Материалы и методы

Технология закрытия макулярных разрывов с использованием АСТ-массы в Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК ‘‘Микрохирургия глаза‘‘ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ применяется с 2024 г. В данное исследование включено 20 пациентов (20 глаз). Пациентам до операции проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны.

Во всех случаях осуществлялась стандартная субтотальная витрэктомия трёхпортовым доступом калибра 25Ga с удалением задней гиалоидной мембраны. Внутренняя пограничная мембрана удалялась с помощью витреоретинального пинцета в пределах сосудистых аркад с предварительным окрашиванием трепановым синим. Тампонаду витреальной полости проводили стерильным воздухом, после чего инстиллировали АСТ-массу непосредственно на область разрыва. Склеротомические отверстия ушивались нитью полигликолид 8-0. Пациентам рекомендовали положение «лицом вниз» в течение 12 часов. Все пациенты были выписаны на следующий день после операции. Интра- и постоперационных осложнений не выявлено. Пациентам даны рекомендации в виде закапывания противовоспалительных капель, контроль ОКТ через месяц. Острота зрения также оценивалась через один и три месяца наблюдения после операции.

Статистический анализ проводился с использованием специализированного программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, Inc., США). Предварительно все количественные данные проверялись на соответствие закону нормального распределения с помощью теста

Шапиро-Уилка [26, 27]. На основании проведенного анализа установлено, что распределение показателей возраста пациентов и размера макулярного разрыва соответствовали нормальному закону (W=0,94, p=0,26 и W=0,93, p=0,23, соответственно). В связи с этим данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Показатели максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) до операции и в раннем послеоперационном периоде (1 месяц) не соответствовали нормальному распределению (W=0,83, p=0,003; W=0,89, p=0,04; соответственно). К 3-му месяцу распределение показателей МКОЗ соответствовали нормальному закону (W=0,92, p=0,12). В связи с исходным отклонением признака от нормального закона на всех этапах исследования данные МКОЗ представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для множественного сравнения зависимых переменных применялся критерий Фридмана с использованием стандартного уровня значимости p<0,05. Для попарного сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. С учетом трех этапов динамического наблюдения критический уровень значимости для *post-hoc* теста был установлен на уровне p<0,017. Дополнительно рассчитывалась величина эффекта Розенталя (r) на основе стандартизированного значения Z-статистики критерия Вилкоксона. Интерпретация величины эффекта проводилась в соответствии с общепринятыми критериями Коэна: 0,1 – малый эффект; 0,3 – средний эффект; 0,5 и выше – большой эффект [28]. Для оценки точности и надежности интервальных показателей силы эффекта рассчитывался 95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ) с использованием Z-преобразования Фишера [29]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

В ходе проведенной работы было установлено, что средний возраст пациентов составил 61,5±4,5 лет. При этом в структуре выборки преобладали лица женского пола – 13 человек (65 %), в то время как мужчин было 7 человек (35 %).

Рассматривая результаты офтальмологического обследования до операции, было установлено, что у пациентов отмечались сквозные макулярные разрывы преимущественно средних и крупных размеров (437,35±176,95 мкм), что, как следствие, привело к стойкому снижению центрального зрения (0,085 [0,045; 0,3]).

Через 1 месяц после хирургического лечения было установлено закрытие макулярного разрыва в 18 случаях (90 %). Отсутствие анатомического результата в 2 случаях (10 %) было обусловлено большим диаметром разрыва и длительным течением заболевания. Применение критерия Фридмана для анализа данных, полученных в различные периоды наблюдения, выявило статистически значимое увеличение МКОЗ (χ^2= 28,69; df=2; p=0,00001) (таблица 1).

Таблица 1. Динамика максимально корригированной остроты зрения у пациентов после хирургического лечения макулярного разрыва с применением АСТ-массы

Этапы наблюдения	МКОЗ, Me [Q1; Q3]
до операции	0,085 [0,045; 0,3]
через 1 месяц	0,4 [0,2; 0,7]***
через 3 месяца	0,45 [0,25; 0,7]***
Критерий Фридмана (p)	p=0,00001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]); 95% ДИ – 95 %-й доверительный интервал; *** – (p≤0,001) – p-уровень значимости при сравнении с показателями до операции (использование критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони)

На основании статистически значимых результатов, полученных с помощью критерия Фридмана, были выполнены апостериорные сравнения МКОЗ в различные периоды наблюдения с применением критерия Вилкоксона и последующей коррекцией на множественные сравнения по Бонферрони. Установлено, что через 1 месяц МКОЗ статистически значимо была больше, чем до операции в 4,7 раз (Z=3,78, p=0,00015). При этом отмечался большой размер эффекта r=0,6 при 95 % доверительном интервале от 0,35 до 0,77. Через 3 месяца МКОЗ статистически значимо была больше, чем до операции в 5,3 раза (Z=3,84, p=0,00012). Размер эффекта составил r=0,61 при 95 % доверительном интервале от 0,37 до 0,77. Полученные данные свидетельствуют о большом размере эффекта, что математически подтверждает высокую клиническую значимость хирургического лечения с применением АСТ-массы. Выявлено, что показатели МКОЗ через 3 месяца после операции были больше на 12,5 % (Z=2,24, p=0,025) по сравнению с данными через 1 месяц. Размер эффекта составил r=0,35 при 95 % доверительном интервале от 0,04 до 0,6. Однако следует отметить, что данная динамика не носила статистически значимого характера с учетом поправки Бонферрони (критический уровень p=0,017).

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о высокой эффективности технологии закрытия макулярных разрывов с использованием АСТ-массы у пациентов с различными размерами макулярного разрыва. Примененная хирургическая тактика, а именно стандартная субтотальная витрэктомия с окрашиванием внутренней пограничной мембраны трепановым синим и пилингом в пределах сосудистых аркад, позволяет тщательно удалить эпиретинальные ткани и обеспечить необходимую подготовку макулы к нанесению АСТ-массы. Воздушная тампонада создает благоприятные условия для фиксации материала к сетчатке и стимулирует процессы регенерации. При этом положение «лицом вниз» в течение 12 часов после оперативного вмешательства служит дополнительным фактором, способствующим прилеганию АСТ-массы к области разрыва и последующему восстановлению анатомии макулярной зоны.

По данным оптической когерентной томографии, у 90 % пациентов (18 из 20) удалось добиться полного блокирования разрыва, что указывает на хорошую биосовместимость и адгезионные свойства применяемого препарата. Интересно отметить, что у двух пациентов с особо крупными дефектами и длительным периодом заболевания конечный анатомический результат не был достигнут, что требовало повторной хирургии. Существенное повышение максимальной корригируемой остроты зрения через месяц после операции подчеркивает значимый функциональный эффект вмешательства. Кроме того, пациенты отметили снижение метаморфопсий. Отсутствие интра- и постоперационных осложнений также подтверждает безопасность предлагаемой методики.

Заключение

Таким образом, технология с использованием АСТ-массы показывает высокую эффективность и безопасность в лечении макулярных разрывов. Полученные в ходе исследования результаты указывают на значительное улучшение анатомических и функциональных показателей сетчатки. Успешная регенерация макулы и статистически значимый прирост остроты зрения доказывают перспективность данного метода в офтальмохирургической практике.

Список литературы

1. Павловский О.А. Макулярный разрыв: классификационные признаки морфологических дефектов. *Современные технологии в офтальмологии* 2018; (2): 154-156.

2. Gass J.D. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119(6): 752-759. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72781-3

3. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Попов Е.М. Методы лечения макулярного разрыва – история и перспективы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова* 2021; 16(1): 135-138. doi:10.25881/BPNMSC.2021.14.53.026

4. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Наш опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии* 2016; 1(9): 245-246.

5. Чупров А.Д., Казеннов А.Н., Бажитова Е.А. Опыт хирургического лечения рецидива оперированного макулярного разрыва. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17(2): 400-402.

6. Фирсов А.С., Чупров А.Д., Трубников В.А., Воронина А.Е. Опыт хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов в Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК ‘‘Микрохирургия глаза‘‘ им. акад. С.Н. Фёдорова». *Современные технологии в офтальмологии* 2021;37(2): 97-100. doi: 10.25276/2312-4911-2021-2-97-100

7. Чупров А.Д., Казеннов А.Н., Мамбетова Э.М. Стандартизированный подход к выбору базового хирургического лечения больших макулярных разрывов. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16(2): 687-690.

8. Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Норман К.С. и др. Хирургическое лечение незакрывшихся после первичного вмешательства макулярных разрывов. *Офтальмохирургия* 2023; (S3): 109-115. doi: 10.25276/0235-4160-2023-3S-109-115

9. Шпак А.А., Авакян Ф.А., Колесник А.И. Клинико-функциональные результаты лечения идиопатических макулярных разрывов с сохранением фовеальной внутренней пограничной мембраны. *Офтальмохирургия* 2023; (3): 78-85. doi: 10.25276/0235-4160-2023-3-78-85

10. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.Р. и др. Результаты использования методики формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны для закрытия больших макулярных разрывов. *«Макула-2016»: сборник науч. трудов.* Ростов-на-Дону, 2016. С. 302-307.

11. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.Р. и др. Новая методика формирования фрагмента внутренней пограничной мембраны в хирургическом лечении больших идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмология* 2015; 12 (4): 27-33. doi: 10.18008/1816-5095-2015-4-27-33

12. Ding C., Li S., Zeng J. Autologous Neurosensory Retinal Transplantation for Unclosed and Large Macular Holes. *Ophthalmic Res.* 2019; 61(2): 88–93. doi: 10.1159/000487952.

13. Dilraj S.G., Steve Ch., Parolini B., et al. Autologous retinal transplant for refractory macular holes: multicenter international collaborative study group multicenter study. *Ophthalmology* 2019; 126(10): 1399–1400. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.027.

14. Homayoun T. Vascularization and Reperfusion of Autologous Retinal Transplant for Giant Macular Holes. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(3): 305–309. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5733.

15. Каримов А.И., Лыскин П.В., Згоба М.И., Макаренко И.Р. Хирургическое лечение макулярных отверстий без пилинга внутренней пограничной мембраны. *Современные технологии в офтальмологии* 2018; 4: 137–139.

16. Лыскин П.В., Володин П.Л., Макаренко И.Р. Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой. *Российский офтальмологический журнал* 2023; 16(4): 44-49. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49

17. Шамкин С.С., Субботина С.Н., Степанянц А.Б. Механизмы закрытия центральных и периферических разрывов сетчатки при использовании PRP плазмы. *Уральский медицинский журнал* 2023; 22(5): 115-122. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122

18. Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Шпак А.А. Результаты хирургического лечения ламеллярных макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия* 2023; (2): 44-52. doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-44-52

19. Чупров А.Д., Ломухина Е.А., Казеннов А.Н. Опыт хирургического лечения макулярных разрывов с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) (первые клинические результаты). *Практическая медицина* 2017; 2(9(110)): 247-249.

20. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. Структурные изменения макулярной области после хирургического лечения макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия* 2018; (4): 52-57. doi: 10.25276/0235-4160-2018-4-52-57

21. Арсютов Д.Г. Трехлетний опыт использования аутологичной кондиционированной плазмы в хирургии сложной витреоретинальной патологии. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17(2): 275-278.

22. Арсютов Д.Г. Пятилетний опыт использования аутологичной кондиционированной плазмы в хирургии переднего и заднего отрезков глаза. *Современные технологии в офтальмологии* 2024; 2(4): 199. doi: 10.25276/2312-4911-2024-4-199

23. Арсютов Д.Г. Новый подход к лечению центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с экстремальной миопией и стафиломой склеры. *Российский офтальмологический журнал* 2023; 16(4): 7-10. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-7-10

24. Егорова Э.В., Узунян Д.Г., Тилляходжаев С.С. и др. Пред- и интраоперационная диагностика патологии периферии сетчатки у больных с макулярными разрывами. *Офтальмохирургия* 2011; (4): 28-31.

25. Арсютов Д.Г., Паштаев Н.П. Современная технология хирургического лечения центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с высокой осложненной миопией и стафиломой склеры. *The Eye Глаз* 2023; 25(2): 108-114. doi: 10.33791/2222-4408-2023-2-108-114

26. Razali N.M., Wah Y.B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. 2011; 2(1): 21-33.

27. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных. *Экология человека*. 2014; №2: 51-57.

28. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 567 p.

29. Cumming G. Understanding The New Statistics: Effect Sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis. New York: Routledge; 2012. 536 p.

Use of autologous cellular technology (ACT) in closure of macular holes

Chuprov A. D.[1]
Professor, doctor of medical science, director;
ORCID: 0000-0001-7011-4220

Firsov A. S.[1]
Head of the Ophthalmology Department;
ORCID: 0000-0001-5523-7927; SPIN: 9278-3867

Trubnikov V. A.[1]
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Organizational and Methodological Work;
ORCID: 0000-0002-9451-8622; SPIN: 2002-1951

Kazakova T. V.[1]
Candidate of Biological Sciences, Head of the Research and Education Department;
ORCID: 0000-0003-3717-4533; SPIN: 1283-1267

[1] *Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg, Russia*

Corresponding Author: *Firsov A.S.,* ***e-mail:*** *nauka@ofmntk.ru*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *None declared.*
Received: *10.04.2025*
Accepted: *12.05.2026*

Abstract

The article presents the experience of the Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in the use of the technology of closing macular holes using ACT. The obtained results indicate a significant improvement in the anatomical and functional parameters of the retina. Successful regeneration of the macula and statistically significant increase in visual acuity in the operated patients indicate the prospects of this method in ophthalmosurgical practice.

Key words: macular hole, retina, subtotal vitrectomy, autologous cellular technology (ACT), patient's blood plasma

References

1. Pavlovskiy O.A. Makulyarnyy razryv: klassifikatsionnye priznaki morfologicheskikh defektov [Macular hole: classification features of morphological defects] *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technologies in ophthalmology] 2018; (2): 154-156 (in Russ.).

2. Gass J.D. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119(6): 752-759. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72781-3

3. Kulikov A.N., Churashov S.V., Popov E.M. Metody lecheniya makulyarnogo razryva – istoriya i perspektivy [Methods of treatment of macular hole: history and prospects] *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov] 2021; 16(1): 135-138 (in Russ.). doi:10.25881/BPNMSC.2021.14.53.026

4. Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Shpak A.A. et al. Nash opyt primeneniya bogatoy trombotsitami plazmy krovi v khirurgii makulyarnykh razryvov [Our experience with platelet-rich plasma in macular hole surgery] *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technologies in ophthalmology] 2016; 1(9): 245-246. (in Russ.).

5. Chuprov A.D., Kazennov A.N., Bazhitova E.A. Opyt khirurgicheskogo lecheniya retsidiva operirovannogo makulyarnogo razryva [Experience of surgical treatment of recurrent macular rupture developed in post-operation period]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal] 2021; 17(2): 400-402. (in Russ.).

6. Firsov A.S., Chuprov A.D., Trubnikov V.A., Voronina A.E. Opyt khirurgicheskogo lecheniya idiopaticheskikh makulyarnykh razryvov v Orenburgskom filiale FGAU NMITs «MNTK »Mikrokhirurgiya glaza« im. akad. S.N. Fedorova» [Experience in surgical treatment of idiopathic macular ruptures in Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution] *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technologies in ophthalmology] 2021; 37(2): 97-100. (in Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2021-2-97-100

7. Chuprov A.D., Kazennov A.N., Mambetova E.M. Standartizirovannyy podkhod k vyboru bazovogo khirurgicheskogo lecheniya bol'shikh makulyarnykh razryvov [A standardized approach to the choice of basic surgical treatment for large macular holes]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal] 2020; 16(2): 687-690. (in Russ.).

8. Shkvorchenko D.O., Kakunina S.A., Norman K.S., et al. Khirurgicheskoe lechenie nezakryvshikhsya posle pervichnogo vmeshatel'stva makulyarnykh razryvov [Surgical treatment of recurrent macular hole]. *Oftal'mokhirurgiya* [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery] 2023; (S3): 109-115. (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-3S-109-115

9. Shpak A.A., Avakyan F.A., Kolesnik A.I. Kliniko-funktsional'nye rezul'taty lecheniya idiopaticheskikh makulyarnykh razryvov s sokhraneniem foveal'noy vnutrenney pogranichnoy membrany [Clinical and functional results of idiopathic macular holes treatment with foveal internal limiting membrane sparing]. *Oftal'mokhirurgiya* [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery] 2023; (3): 78-85. (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-3-78-85

10. Belyi Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.R., et al. Rezul'taty ispol'zovaniya metodiki formirovaniya fragmenta vnutrenney pogranichnoy membrany dlya zakrytiya bol'shikh makulyarnykh razryvov. «Makula-2016»: sbornik nauch. trudov. [Results of using the technique of inverted internal limiting membrane flap formation for closing large macular holes. Macula–2016: Collected papers]. Rostov-on-Don, 2016. P. 302-307. (in Russ.).

11. Belyi Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.R., et al. Novaya metodika formirovaniya fragmenta vnutrenney pogranichnoy membrany v khirurgicheskom lechenii bol'shikh idiopaticheskikh makulyarnykh razryvov [A new technique of inverted internal limiting membrane flap formation in a surgical treatment for large idiopathic macular holes]. *Oftal'mologiya* [Ophthalmology] 2015; 12 (4): 27-33. (in Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2015-4-27-33

12. Ding C., Li S., Zeng J. Autologous Neurosensory Retinal Transplantation for Unclosed and Large Macular Holes. *Ophthalmic Res.* 2019; 61(2): 88–93. doi: 10.1159/000487952.

13. Dilraj S.G., Steve Ch., Parolini B., et al. Autologous retinal transplant for refractory macular holes: multicenter international collaborative study group multicenter study. *Ophthalmology* 2019; 126(10): 1399–1400. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.027.

14. Homayoun T. Vascularization and Reperfusion of Autologous Retinal Transplant for Giant Macular Holes. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(3): 305–309. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5733.

15. Karimov A.I., Lyskin P.V., Zgoba M.I., Makarenko I.R. Khirurgicheskoe lechenie makulyarnykh otverstiy bez pilinga vnutrenney pogranichnoy membrany [Surgical treatment of macular holes without peeling of the internal limiting membrane]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technologies in ophthalmology] 2018; 4: 137–139. (in Russ.).

16. Lyskin P.V., Volodin P.L., Makarenko I.R. Funktsional'nye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh otverstiy s polnym sokhraneniem vnutrenney pogranichnoy membrany v sravnenii s traditsionnoy metodikoy [Functional results of surgical treatment of macular holes fully preserving the internal limiting membrane as compared with the traditional method]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal] 2023; 16(4): 44-49. (in Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49

17. Shamkin S.S., Subbotina S.N., Stepanyants A.B. Mekhanizmy zakrytiya tsentral'nykh i perifericheskikh razryvov setchatki pri ispol'zovanii PRP plazmy [Mechanisms of closure of central and peripheral retinal tears using PRP plasma]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* [Ural Medical Journal] 2023; 22(5): 115-122. (in Russ.). doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122

18. Shkvorchenko D.O., Vedernikova O.Yu., Shpak A.A. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya lamellyarnykh makulyarnykh razryvov s primeneniem bogatoy trombotsitami plazmy krovi [Surgical outcomes of lamellar macular holes treatment using autologous platelet-rich plasma] *Oftal'mokhirurgiya* [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery] 2023; (2): 44-52. (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-2-44-52

19. Chuprov A.D., Lomukhina E.A., Kazennov A.N. Opyt khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh razryvov s ispol'zovaniem autoplazmy, obogashchennoy trombotsitami (PRP) (pervye klinicheskie rezul'taty) [Experience of surgical treatment of macular ruptures using platelet-rich autoplasma (PRP) (first clinical results)]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine] 2017; 2(9(110)): 247-249. (in Russ.).

20. Shpak A.A., Shkvorchenko D.O., Krupina E.A. Strukturnye izmeneniya makulyarnoy oblasti posle khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh razryvov s primeneniem bogatoy trombotsitami plazmy krovi [Structural changes in the macular area after surgical treatment of macular holes with the use of a platelet-rich plasma]. *Oftal'mokhirurgiya* [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery] 2018; (4): 52-57. (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2018-4-52-57

21. Arsyutov D.G. Trekhletniy opyt ispol'zovaniya autologichnoy konditsionirovannoy plazmy v khirurgii slozhnoy vitreoretinal'noy patologii [Three years of experience using autologous conditioned plasma in surgery of complex vitreoretinal pathology] *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Scientific Medical Journal] 2021; 17(2): 275-278. (in Russ.).

22. Arsyutov D.G. Pyatiletniy opyt ispol'zovaniya autologichnoy konditsionirovannoy plazmy v khirurgii perednego i zadnego otrezkov glaza [Five years of experience using autologous conditioned plasma in surgery of the anterior and posterior eye segments] *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* [Modern technologies in ophthalmology]. 2024; 2(4): 199. (in Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2024-4-199

23. Arsyutov D.G. Novyy podkhod k lecheniyu tsentral'noy otsloyki setchatki s makulyarnym razryvom u patsientov s ekstremal'noy miopiey i stafilomoy sklery [A new approach to the treatment of central retinal detachment with a macular hole in patients with extreme myopia and scleral staphyloma] Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal [Russian Ophthalmological Journal] 2023; 16(4): 7-10. (in Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-7-10

24. Egorova E.V., Uzunyan D.G., Tillyakhodzhaev S.S. et al. Pred- i intraoperatsionnaya diagnostika patologii periferii setchatki u bol'nykh s makulyarnymi razryvami [Pre- and intra-operative diagnosis of peripheral retinal pathology in patients with macular holes] *Oftal'mokhirurgiya* [Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery] 2011; (4): 28-31. (in Russ.).

25. Arsyutov D.G., Pashtaev N.P. Sovremennaya tekhnologiya khirurgicheskogo lecheniya tsentral'noy otsloyki setchatki s makulyarnym razryvom u patsientov s vysokoy oslozhnennoy miopiey i stafilomoy sklery [Modern technology of surgical treatment for central retinal detachment with macular hole in patients with highly complicated myopia and scleral staphyloma] The Eye Glaz. 2023; 25(2): 108-114. (in Russ.). doi: 10.33791/2222-4408-2023-2-108-114

26. Razali N.M., Wah Y.B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. Journal of Statistical Modeling and Analytics. 2011; 2(1): 21-33.

27. Subbotina A.V., Grzhibovskij A.M. Opisatel`naya statistika i proverka normal`nosti raspredeleniya kolichestvenny`x danny`x [Descriptive statistics and normality testing for quantitative data [Human Ecology] 2014; (2): 51-57. (in Russ.)

28. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 567 p.

29. Cumming G. Understanding The New Statistics: Effect Sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis. New York: Routledge; 2012. 536 p.

Лекарственная устойчивость ВИЧ: молекулярные механизмы, клиническое значение и современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии (обзор литературы)

Стасюк Г. Е.[1]
оператор научной роты;
ORCID: 0009-0000-8131

[1] *Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6Ж*

Автор для корреспонденции: *Стасюк Глеб Евгеньевич;* ***e-mail:*** *virko-viktor@mail.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *26.05.2026*
Принята к печати: *14.08.2026*

Аннотация

Введение. Лекарственная устойчивость вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) остаётся одной из ключевых проблем современной инфектологии, оказывающей существенное влияние на эффективность антиретровирусной терапии и долгосрочный прогноз заболевания. Высокая генетическая вариабельность ВИЧ способствует быстрому формированию мутаций устойчивости и усложняет выбор эффективных схем лечения. **Цель.** Проанализировать современные данные о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, оценить их клиническое значение и рассмотреть актуальные подходы к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии. **Материал и методы исследования.** Проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых механизмам лекарственной устойчивости ВИЧ, за последние годы с использованием данных специализированных медицинских баз. В обзор включены результаты клинических и экспериментальных исследований, систематических обзоров и рекомендаций, посвящённых мутациям устойчивости, диагностике и терапии ВИЧ-инфекции. **Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что формирование лекарственной устойчивости обусловлено накоплением мутаций в генах обратной транскриптазы, протеазы и интегразы, а также влиянием генетической вариабельности вируса и различий между субтипами. Показано значение перекрёстной резистентности и компенсаторных мутаций в поддержании репликативной активности вируса. Современные методы диагностики, включая генотипическое и фенотипическое тестирование, а также технологии секвенирования нового поколения, позволяют выявлять минорные варианты вируса и повышают точность прогнозирования эффективности терапии. Клинические данные свидетельствуют о значимом влиянии первичной и вторичной устойчивости на риск вирусологической неудачи и выбор схем лечения. **Заключение.** Генетическая вариабельность ВИЧ и формирование мутаций устойчивости являются ключевыми факторами, определяющими эффективность антиретровирусной терапии. Применение современных методов диагностики и персонализированных подходов к выбору терапии позволяет повысить эффективность лечения и снизить распространённость лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, антиретровирусная терапия, мутации, генотипирование, вирусологическая неудача

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-150-165

Для цитирования: Стасюк Г. Е. Лекарственная устойчивость ВИЧ: молекулярные механизмы, клиническое значение и современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии (обзор литературы). *Медицина* 2026; 14(3): 150-165. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-150-165

Введение

Антиретровирусная терапия (АРТ) существенно изменила естественное течение ВИЧ-инфекции, обеспечив достижение устойчивого вирусологического подавления и значительное снижение смертности. [1, 51] Однако развитие лекарственной устойчивости вируса по-прежнему остаётся одной из основных причин неудач лечения и снижения эффективности терапевтических программ.

Высокая скорость репликации ВИЧ и отсутствие механизма коррекции ошибок у обратной транскриптазы способствуют формированию выраженной генетической вариабельности вируса, что создаёт условия для отбора резистентных вариантов при неполном подавлении репликации. Мутации в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу, приводят к снижению чувствительности к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (NRTI, NNRTI), ингибиторам протеазы (PI) и ингибиторам интегразы (INSTI) [1–3].

Особое внимание в последние годы уделяется устойчивости к ингибиторам интегразы второго поколения, прежде всего долутегравиру. Несмотря на высокий генетический барьер к развитию резистентности, описаны случаи возникновения мутаций устойчивости при вирусологической неудаче терапии. Международные аналитические обзоры подчёркивают, что риск формирования устойчивости к долутегравиру остаётся низким, однако повышается при наличии предшествующей неудачи терапии или нарушении приверженности лечению [4, 5].

Таким образом, лекарственная устойчивость ВИЧ представляет собой не только индивидуальную клиническую проблему, но и фактор, влияющий на эффективность национальных программ лечения и достижение глобальных целей по контролю эпидемии [6]. Эффективное противодействие распространению устойчивости невозможно без применения современных методов эпидемиологической диагностики и организации систематического эпидемиологического мониторинга [7, 8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в ряде стран распространённость передаваемой лекарственной устойчивости (pretreatment drug resistance, PDR) к NNRTI превышает порог 10%, что требует пересмотра схем первой линии терапии [6, 9]. Методологические подходы к оценке распространённости резистентности на популяционном уровне подробно изложены в современных руководствах по эпидемиологической диагностике [10, 11].

Систематический обзор и метаанализ, проведённый Ntamatungiro и соавт. (2022), показал значительную распространённость PDR среди пациентов, ранее не получавших АРТ, в странах Восточной Африки, при этом наличие резистентности ассоциировалось с повышенным риском терапевтической неудачи [12]. Аналогичные выводы были получены

в более позднем метаанализе Takem и соавт. (2024), продемонстрировавшем связь между наличием PDR и неблагоприятными исходами у пациентов [13].

Хотя распространённость устойчивости к ингибиторам интегразы среди пациентов, ранее не получавших терапию, остаётся относительно низкой, накопление клинических наблюдений требует систематического эпидемиологического надзора и регулярного обновления рекомендаций по терапии [5, 13].

Генотипическое тестирование мутаций устойчивости (genotypic resistance testing, GRT) является основным методом выявления лекарственной устойчивости ВИЧ и позволяет определить наличие мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к антиретровирусным препаратам. Обновляемые списки мутаций IAS-USA используются как международный стандарт интерпретации результатов генотипирования и лежат в основе клинических решений при смене схем терапии [2, 13]. Международные рекомендации предусматривают проведение генотипирования при неудаче терапии, а также в определённых клинических ситуациях перед началом лечения [1, 6].

Своевременное выявление мутаций устойчивости позволяет оптимизировать выбор препаратов, снизить риск дальнейшего накопления резистентных вариантов и повысить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых лекарственной устойчивости ВИЧ, сохраняется необходимость систематизации современных данных о молекулярных механизмах её формирования, клиническом значении и подходах к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования — проанализировать современные данные о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, оценить их клиническое значение и рассмотреть актуальные подходы к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии.

Задачи исследования:

1. Рассмотреть молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.
2. Проанализировать роль генетической вариабельности вируса в развитии резистентности.
3. Оценить клиническое значение первичной и вторичной лекарственной устойчивости.
4. Охарактеризовать современные методы диагностики мутаций устойчивости.
5. Рассмотреть современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Работа выполнена в формате нарративного обзора литературы и направлена на обобщение современных представлений о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, её клиническом значении и подходах к диагностике и оптимизации антиретровирусной терапии.

Поиск и источники информации

Анализ литературы проводился с использованием международных и отечественных научных баз данных (PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Cochrane Library). Рассматривались публикации за период 2015–2025 гг. Поиск осуществлялся с применением ключевых слов и терминов: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, resistance mutations, reverse transcriptase, protease, integrase inhibitors, genotypic testing, next-generation sequencing, virological failure. Дополнительно анализировались библиографические списки релевантных публикаций и действующие клинические рекомендации.

Критерии включения и исключения

В обзор включались статьи, посвящённые механизмам формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, мутациям резистентности, методам их выявления и клиническому значению. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, оригинальным исследованиям и международным рекомендациям.

Не включались публикации, не прошедшие рецензирование, отдельные клинические наблюдения, а также работы, не содержащие данных, напрямую относящихся к теме лекарственной устойчивости.

Анализ и обобщение данных

Отбор публикаций проводился поэтапно: сначала по названиям и аннотациям, затем — по полным текстам. Из выбранных источников извлекалась информация о типах мутаций устойчивости, их молекулярных механизмах, влиянии на эффективность терапии и используемых методах диагностики.

Систематизация данных выполнялась по ключевым направлениям: генетическая вариабельность ВИЧ, механизмы лекарственной устойчивости, клиническое значение резистентности и современные диагностические подходы. Обобщение результатов осуществлялось с использованием описательного аналитического подхода.

Результаты

Генетическая вариабельность ВИЧ

Одной из фундаментальных характеристик вируса иммунодефицита человека является высокая генетическая вариабельность. Она обусловлена высокой скоростью репликации вируса, отсутствием у обратной транскриптазы механизма коррекции ошибок и частыми событиями рекомбинации в процессе обратной транскрипции [3, 14]. В результате в организме инфицированного формируется популяция генетически неоднородных вирусных вариантов, обозначаемая как квазивидовая популяция.

Высокая изменчивость генома ВИЧ обеспечивает вирусу эволюционное преимущество, позволяя адаптироваться к иммунному давлению и воздействию антиретровирусной терапии [15, 28]. В условиях лечения мутации, обеспечивающие снижение чувствительности к препаратам, могут закрепляться в вирусной популяции [2, 3].

Субтипы ВИЧ

Генетическая классификация ВИЧ-1 включает группы M, N, O и P, при этом группа M ответственна за глобальную пандемию. Внутри неё выделяют субтипы (A–D, F–H, J, K), различающиеся по нуклеотидной последовательности генома на 15–20% [14, 16].

Распространённость субтипов варьирует в зависимости от географического региона: в странах Европы и Северной Америки преобладает субтип B, тогда как в странах Африки широко распространены субтипы A и C, а также рекомбинантные формы [16].

Показано, что частота возникновения отдельных мутаций лекарственной устойчивости может различаться между субтипами. В частности, для субтипа C описана повышенная частота формирования мутаций обратной транскриптазы [17, 18].

Рекомбинантные формы вируса

Помимо дивергенции субтипов, важную роль в формировании генетического разнообразия ВИЧ играет рекомбинация, возникающая при коинфицировании клетки различными вариантами вируса и сопровождающаяся обменом участками генома [14].

В результате формируются циркулирующие рекомбинантные формы (circulating recombinant forms, CRF), способные распространяться в популяции. На сегодняшний день описано более 100 таких форм, многие из которых имеют значительное эпидемиологическое значение [16].

Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ

Формирование лекарственной устойчивости ВИЧ обусловлено сочетанием высокой скорости репликации вируса и селективного давления антиретровирусной терапии. Отсутствие механизма коррекции ошибок у обратной транскриптазы приводит к накоплению точечных мутаций и формированию генетически неоднородной вирусной популяции.

Под воздействием антиретровирусной терапии происходит отбор вариантов вируса, содержащих мутации, снижающие чувствительность к препаратам, что приводит к их доминированию в популяции [2, 24].

Мутации локализуются преимущественно в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Изменения в структуре этих ферментов снижают эффективность взаимодействия с препаратами.

Структурные исследования показали, что мутации устойчивости изменяют конфигурацию участков связывания препаратов и уменьшают их аффинность [20–22]. Некоторые мутации сопровождаются снижением репликативной способности вируса, однако компенсаторные изменения могут восстанавливать репликацию [25].

Мутации обратной транскриптазы

Обратная транскриптаза является ключевой мишенью для нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов.

Нуклеозидные ингибиторы после внутриклеточного фосфорилирования включаются в цепь ДНК и вызывают её преждевременное прекращение. Мутации в гене фермента могут снижать эффективность этого процесса [20].

Одним из механизмов устойчивости является эксцизия нуклеозидных аналогов, позволяющая удалять их из цепи ДНК [20, 22].

К ключевым мутациям относятся TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ассоциированные с перекрёстной устойчивостью и формирующиеся по путям TAM-1 и TAM-2 [2, 22].

Мутация M184V/I приводит к снижению чувствительности к ламивудину и эмтрицитабину и сопровождается уменьшением репликативной способности вируса [21].

Устойчивость к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы связываются с аллостерическим участком фермента и вызывают его конформационные изменения [20].

Мутации K103N, Y181C, G190A и V106M снижают эффективность взаимодействия препарата с ферментом и могут приводить к перекрёстной устойчивости внутри класса [2, 21].

Мутации протеазы

Протеаза ВИЧ обеспечивает расщепление полипротеинов и формирование зрелых вирусных частиц.

Мутации в её гене изменяют структуру активного центра и снижают эффективность ингибиторов. К основным относятся V82A, I84V, L90M и D30N [21, 22].

Развитие устойчивости сопровождается накоплением дополнительных мутаций, включая компенсаторные. Часто наблюдается перекрёстная резистентность внутри класса [27].

Мутации интегразы

Интеграза обеспечивает интеграцию вирусной ДНК в геном клетки.

Для ингибиторов первого поколения характерны мутации N155H, Y143C/R и Q148H/K/R, при этом путь Q148 часто сопровождается дополнительными мутациями (G140S, E138K) [2, 19].

Ингибиторы второго поколения обладают более высоким генетическим барьером, однако мутации R263K и G118R могут снижать их эффективность.

Мутации интегразы часто сопровождаются снижением репликативной способности вируса, компенсируемой дополнительными изменениями [25, 26].

Перекрёстная резистентность и компенсаторные мутации

Мутации в активных центрах ферментов могут одновременно снижать чувствительность к нескольким препаратам одного класса, что приводит к формированию перекрёстной резистентности [2, 21].

Компенсаторные мутации способны восстанавливать функциональную активность ферментов и поддерживать репликацию вируса при сохранении устойчивости [25].

Основные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ и их клиническое значение представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ и их влияние на эффективность антиретровирусных препаратов

Фермент	Мутации	Класс препаратов	Клиническое значение
Обратная транскриптаза	M184V/I	NRTI	высокий уровень устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину
Обратная транскриптаза	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F	NRTI	TAM-мутации, перекрёстная резистентность
Обратная транскриптаза	K103N	NNRTI	устойчивость к эфавирензу и невирапину
Обратная транскриптаза	Y181C, G190A	NNRTI	формирование перекрёстной резистентности внутри класса
Протеаза	V82A, I84V, L90M	PI	снижение эффективности ингибиторов протеазы
Интеграза	N155H, Y143C, Q148H	INSTI	устойчивость к ралтегравиру и элвитегравиру
Интеграза	R263K, G118R	INSTI	перекрестная устойчивость к долутегравиру

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что лекарственная устойчивость ВИЧ формируется в результате сложного взаимодействия молекулярных механизмов вирусной эволюции и клинических факторов, включая особенности антиретровирусной терапии и приверженность пациентов лечению. Высокая генетическая вариабельность вируса и способность к быстрому накоплению мутаций определяют его адаптационный потенциал и устойчивость к лекарственным воздействиям. [3, 20, 23]

Клиническое значение лекарственной устойчивости ВИЧ

Лекарственная устойчивость является одним из ключевых факторов, определяющих эффективность антиретровирусной терапии и прогноз заболевания. Наличие мутаций резистентности может приводить к снижению чувствительности вируса к препаратам, развитию вирусологической неудачи и ограничению терапевтических возможностей [6, 30].

В клинической практике выделяют передаваемую (первичную) и приобретённую (вторичную) устойчивость, различающиеся по механизмам формирования и клиническим последствиям.

Первичная лекарственная устойчивость (pretreatment drug resistance, PDR) обусловлена инфицированием резистентными вариантами вируса. По данным Всемирной организации здравоохранения, в ряде регионов распространённость устойчивости к NNRTI превышает 10%, что требует пересмотра схем терапии первой линии [6]. В Российской Федерации частота выявления мутаций устойчивости у пациентов, ранее не получавших терапию, составляет 3–8%, при этом преобладают мутации, ассоциированные с устойчивостью к NNRTI [6, 30, 31].

Вторичная лекарственная устойчивость развивается в процессе терапии под воздействием селективного давления препаратов. Ключевыми факторами её формирования являются недостаточная приверженность лечению, фармакокинетические особенности и лекарственные взаимодействия [33]. Накопление мутаций приводит к формированию сложных профилей резистентности, включающих устойчивость к нескольким классам препаратов [34, 35].

Влияние на эффективность терапии и вирусологическую неудачу

Наличие мутаций устойчивости оказывает непосредственное влияние на выбор схемы антиретровирусной терапии. Перекрёстная резистентность внутри классов препаратов, обусловленная мутациями в активных центрах ферментов, существенно ограничивает возможности последующего лечения [2, 21].

Мутации устойчивости позволяют вирусу сохранять способность к репликации даже в присутствии антиретровирусных препаратов, что приводит к развитию вирусологической неудачи терапии. Это состояние характеризуется невозможностью достижения или поддержания неопределяемого уровня вирусной нагрузки и сопровождается дальнейшим накоплением мутаций [32, 33].

Своевременное выявление вирусологической неудачи и коррекция терапии имеют ключевое значение для предотвращения формирования множественной лекарственной устойчивости и ухудшения клинического прогноза.

Методы диагностики лекарственной устойчивости

Современные подходы к диагностике лекарственной устойчивости включают генотипическое и фенотипическое тестирование, а также технологии секвенирования нового поколения.

Генотипическое тестирование является основным методом выявления мутаций устойчивости и широко применяется в клинической практике. Использование специализированных алгоритмов и баз данных, таких как Stanford HIV Drug Resistance Database, позволяет интерпретировать выявленные мутации и оценивать их клиническое

значение [39, 40]. Метод рекомендуется как перед началом терапии, так и при её неэффективности [44, 48].

Фенотипическое тестирование позволяет количественно оценить чувствительность вируса к препаратам, однако его применение ограничено высокой стоимостью и трудоёмкостью [42].

Технологии секвенирования нового поколения (NGS) обладают высокой чувствительностью и позволяют выявлять минорные варианты вируса, присутствующие в низкой доле популяции. Наличие таких вариантов ассоциировано с повышенным риском вирусологической неудачи, особенно при применении препаратов с низким генетическим барьером [41, 43]. В то же время широкое внедрение NGS ограничено сложностью интерпретации результатов и необходимостью стандартизации методик [43].

Ограничения методов диагностики

Несмотря на значительный прогресс, существующие методы диагностики имеют ряд ограничений. Генотипическое тестирование не всегда позволяет точно предсказать фенотипическую чувствительность вируса, особенно при наличии редких или новых мутаций. Фенотипическое тестирование остаётся дорогостоящим и малодоступным.

Существенную проблему представляет интерпретация результатов, поскольку различные алгоритмы могут давать неоднозначные оценки клинического значения мутаций [39]. Кроме того, стандартные методы могут не выявлять минорные варианты вируса, что приводит к недооценке уровня резистентности [41].

Перспективы и направления дальнейших исследований

Современные исследования направлены на разработку новых антиретровирусных препаратов и совершенствование подходов к терапии. Одним из перспективных направлений является создание препаратов с новыми механизмами действия, включая ингибиторы капсидного белка, такие как ленакапавир, демонстрирующий эффективность при множественной лекарственной устойчивости [53].

Развитие долгодействующих форм антиретровирусных препаратов позволяет снизить зависимость эффективности терапии от приверженности пациентов и уменьшить риск формирования устойчивости [45, 46, 52].

Внедрение технологий секвенирования нового поколения открывает возможности для раннего выявления мутаций устойчивости и персонализации терапии [47]. Интеграция генетических данных вируса с клиническими характеристиками пациента рассматривается как основа для развития персонализированной медицины [52].

Важным направлением остаётся совершенствование систем эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью, что позволяет своевременно корректировать стратегии лечения и контролировать распространение резистентных вариантов вируса [36, 47, 49].

Заключение

Лекарственная устойчивость ВИЧ остаётся ключевым фактором, ограничивающим эффективность антиретровирусной терапии и влияющим на прогноз заболевания. Высокая генетическая вариабельность вируса и способность к быстрому накоплению мутаций определяют его адаптационный потенциал и обусловливают формирование устойчивых вариантов.

В ходе настоящего обзора показано, что развитие резистентности связано с мутациями в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу, что приводит к снижению эффективности основных классов антиретровирусных препаратов. Клиническое значение этих изменений проявляется в формировании первичной и вторичной устойчивости, повышении риска вирусологической неудачи и ограничении терапевтических возможностей.

Современные методы диагностики, включая генотипическое тестирование и технологии секвенирования нового поколения, позволяют более точно оценивать мутационный профиль вируса и оптимизировать выбор терапии. Применение препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и индивидуализация лечения являются ключевыми условиями повышения эффективности антиретровирусной терапии.

Дальнейшее развитие подходов к лечению ВИЧ-инфекции связано с внедрением инновационных лекарственных средств, совершенствованием методов диагностики и расширением возможностей персонализированной медицины. Комплексное использование этих подходов позволит снизить распространённость лекарственной устойчивости и улучшить клинические исходы у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Список источников

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. NIH; 2023.

2. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. Topics in Antiviral Medicine. 2022; 30(4): 559–574.

3. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. Antiviral Research. 2010; 85(1): 210–231. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.006

4. Tao K., Rhee S.Y., Chu C. et al. Treatment-emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors. Viruses. 2023; 15(9): 1932. DOI: https://doi.org/10.3390/v15091932

5. Carr A., Mackie N.E., Paredes R., Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: a clinical perspective. Antiviral Therapy. 2023; 28(5). DOI: https://doi.org/10.1177/13596535231201162

6. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. Geneva: WHO; 2021.

7. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Вирко В.А. и др. Основы общей эпидемиологии. Эпидемиологическая диагностика. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 94 с.

8. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Вирко В.А. и др. Эпидемиологическая диагностика. Эпидемиологическое обследование очагов. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 96 с.

9. World Health Organization. HIV drug resistance fact sheet. Geneva: WHO; 2025.

10. Кузин А.А., Емельянов В.Н., Болехан В.Н. и др. Эпидемиология социально значимых заболеваний. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 93 с.

11. Ntamatungiro A.J., Kagura J., Weisser M., Francis J.M. Pre-treatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naive adults. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022; 77(12): 3231–3241. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkac338

12. Takem E.N., Coox C., Shang J. et al. The association between HIV pretreatment drug resistance and virological outcomes. PLoS One. 2024; 19(4): e0300456. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300456

13. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. Trends in Molecular Medicine. 2012; 18(3): 182–192. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001

14. Zanini F., Puller V., Brodin J., Albert J., Neher R.A. In vivo mutation rates and the landscape of fitness costs of HIV-1. Virus Evolution. 2017; 3(1): vex003. DOI: https://doi.org/10.1093/ve/vex003

15. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global distribution of HIV-1 subtypes. AIDS. 2006; 20(16): W13–W23. DOI: https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc

16. Kantor R., Katzenstein D. Drug resistance in non-subtype B HIV-1. Journal of Clinical Virology. 2004; 29(3): 152–159. DOI: https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00115-X

17. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E. et al. HIV-1 drug resistance mutations. PLoS One. 2015; 10(12): e0145772. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772

18. Blanco-Arévalo J.L., García-Deltoro M., Torralba M. et al. HIV-1 resistance to integrase inhibitors. AIDS Reviews. 2024; 26(2): 67–79. DOI: https://doi.org/10.24875/AIDSRev.24000011

19. Singh A.K., Das K. Insights into HIV-1 reverse transcriptase inhibition. Viruses. 2022; 14(5): 1027. DOI: https://doi.org/10.3390/v14051027

20. Obasa A.E., Mikasi S.G., Brado D. et al. Drug resistance mutations in HIV-1. Frontiers in Microbiology. 2020; 11: 438. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00438

21. Bokharaei-Salim F., Esghaei M., Khanaliha K. et al. HIV-1 RT and protease mutations. PLoS One. 2020; 15(3): e0229275. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229275

22. Yu F., Li Q., Wang L. et al. Drug resistance to HIV-1 integrase inhibitors. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2022; 15: 195–203. DOI: https://doi.org/10.2147/PGPM.S345797

23. Kagan R.M., Baxter J.D., Kim T. et al. HIV-1 drug resistance trends in the era of modern antiretrovirals. Open Forum Infectious Diseases. 2025; 12(8): ofaf446. DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf446

24. Lu X., Li Y., Liu M. et al. Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infections. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2025; 15: 1510916. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1510916

25. Liu S., Yuan D., Zhou Y. et al. Resistance to second-generation integrase inhibitors. International Journal of Antimicrobial Agents. 2024; 64(3): 107294. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107294

26. Fokam J., Anim-Keng T.T., Pokam B.T. et al. Acquired HIV-1 drug resistance. AIDS Research and Therapy. 2025; 22: 97. DOI: https://doi.org/10.1186/s12981-025-00775-z

27. Flieller R., Garcia-Morales C., Brasesco M. et al. HIV drug resistance survey. Viruses. 2023; 15(2): 490. DOI: https://doi.org/10.3390/v15020490

28. Lu X., Kang X., Chen S. et al. HIV-1 genetic diversity and resistance. AIDS Research and Human Retroviruses. 2015; 31(10): 1038–1045. DOI: https://doi.org/10.1089/AID.2015.0160

29. Gupta R.K., Gregson J., Parkin N. et al. HIV-1 drug resistance before ART. Lancet Infectious Diseases. 2018; 18(3): 346–355. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8

30. Ермак Т.Н., Кравченко А.В. Лекарственная устойчивость ВИЧ в Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2020; 18(2): 45–52.

31. World Health Organization. Guidelines on HIV drug resistance. Geneva: WHO; 2019.

32. Phillips A.N., Cambiano V., Nakagawa F. et al. Viral load monitoring. Lancet HIV. 2017; 4(1): e16–e25. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30077-2

33. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022; 27(3): 5–15.

34. Hamers R.L., Sigaloff K.C., Kityo C. et al. HIV drug resistance after ART failure. Lancet Infectious Diseases. 2012; 12(4): 307–317. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70276-9

35. Кравченко А.В., Ермак Т.Н. Современные подходы к терапии ВИЧ. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 30–38.

36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. Москва; 2023.

37. Ладная Н.Н., Покровский В.В. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98(4): 12–20.

38. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. Available at: https://hivdb.stanford.edu

39. Mbunkah H.A., Marzel A., Schmutz S. et al. Low-abundance HIV drug-resistant variants. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 75(10): 2905–2914. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkaa257

40. Noguera-Julian M., Edgil D., Harrigan P.R. et al. Next-generation sequencing for HIV drug resistance. Journal of Infectious Diseases. 2017; 216(S9): S829–S833. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jix411

41. Paredes R., Marconi V.C., Lockman S. et al. Impact of HIV drug resistance testing. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63(5): 655–662. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciw324

42. Günthard H.F., Calvez V., Paredes R. et al. HIV drug resistance testing recommendations. Lancet Infectious Diseases. 2019; 19(4): e121–e132. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30673-9

43. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV. Geneva: WHO; 2021.

44. Günthard H.F., Saag M.S., Benson C.A. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. JAMA. 2016; 316(2): 191–210. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900

45. Stellbrink H.J., Arribas J.R., Stephens J.L. et al. Bictegravir study. Lancet HIV. 2019; 6(6): e364–e372. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30080-3

46. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R. et al. Dolutegravir plus lamivudine. Lancet. 2019; 393: 143–155. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0

47. Orkin C., Arasteh K., Hernández-Mora M.G. et al. Long-acting ART. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12): 1124–1135. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512

48. Gandhi R.T., Landovitz R.J., Sax P.E. et al. IAS-USA recommendations. JAMA. 2025; 333(7): 609–628. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543

49. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Панин И.С., Кулемин М.Э. Эпидемиологический мониторинг показателей заболеваемости. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2025; 27(1): 115–124. DOI: https://doi.org/10.17816/brmma632060

50. Kim Y.S. Long-acting injectable antiretroviral agents. Infection & Chemotherapy. 2021; 53(4): 686–695. DOI: https://doi.org/10.3947/ic.2021.0136

51. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers. 2015; 1: 15035. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35

52. Chopra A., Bedi S., Verma S. et al. HIV capsid inhibitors. Drugs. 2022; 82(2): 123–138. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-021-01636-9

53. Swindells S., Andrade-Villanueva J.F., Richmond G.J. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12): 1112–1123. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512

HIV drug resistance: molecular mechanisms, clinical significance, and current approaches to adjusting antiretroviral therapy (literature review)

Stasyuk G. E.[1]
scientific company operator;
ORCID: 0009-0000-8131

[1] *Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S. M. Kirov Military Medical Academy», Saint Petersburg, Russia*

Corresponding author: *Stasyuk Gleb Evgenevich;* ***e-mail:*** *virko-viktor@mail.ru*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Received: *26.05.2026*
Accepted: *14.08.2026*

Abstract

Introduction. Drug resistance of the human immunodeficiency virus (HIV) remains one of the key challenges in modern infectious diseases, significantly affecting the effectiveness of antiretroviral therapy and long-term disease prognosis. The high genetic variability of HIV contributes to the rapid emergence of resistance mutations and complicates the selection of effective treatment regimens. **Objective.** To analyze current data on the molecular mechanisms of HIV drug resistance, evaluate their clinical significance, and review modern approaches to the diagnosis and optimization of antiretroviral therapy. **Materials and methods.** A review of Russian and international scientific publications on HIV drug resistance mechanisms published in recent years was performed using specialized medical databases. The analysis included data from clinical and experimental studies, systematic reviews, and clinical guidelines focusing on resistance mutations, diagnostics, and treatment of HIV infection. **Results and discussion.** Drug resistance development is associated with the accumulation of mutations in genes encoding reverse transcriptase, protease, and integrase, as well as with the impact of viral genetic variability and subtype diversity. Cross-resistance and compensatory mutations play an important role in maintaining viral replicative capacity. Modern diagnostic methods, including genotypic and phenotypic testing as well as next-generation sequencing technologies, allow detection of minor viral variants and improve the prediction of treatment efficacy. Clinical evidence indicates that both transmitted and acquired resistance significantly influence the risk of virological failure and the choice of treatment regimens. **Conclusion.** Genetic variability of HIV and the emergence of resistance mutations are key factors determining the effectiveness of antiretroviral therapy. The use of advanced diagnostic methods and personalized treatment approaches can improve therapeutic outcomes and reduce the spread of drug-resistant HIV strains.

Keywords: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, mutations, genotyping, virological failure

References

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. NIH; 2023.

2. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. Topics in Antiviral Medicine. 2022; 30(4): 559–574.

3. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. Antiviral Research. 2010; 85(1): 210–231. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.006

4. Tao K., Rhee S.Y., Chu C. et al. Treatment-emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors. Viruses. 2023; 15(9): 1932. DOI: https://doi.org/10.3390/v15091932

5. Carr A., Mackie N.E., Paredes R., Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: a clinical perspective. Antiviral Therapy. 2023; 28(5). DOI: https://doi.org/10.1177/13596535231201162

6. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. Geneva: WHO; 2021.

7. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Virko V.A. et al. Osnovy obshchey epidemiologii. Epidemiologicheskaya diagnostika [Fundamentals of general epidemiology. Epidemiological diagnostics]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 94 p. (In Russ.)

8. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Virko V.A. et al. Epidemiologicheskaya diagnostika. Epidemiologicheskoe obsledovanie ochagov [Epidemiological diagnostics. Investigation of epidemiological foci]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 96 p. (In Russ.)

9. World Health Organization. HIV drug resistance fact sheet. Geneva: WHO; 2025.

10. Kuzin A.A., Emel'yanov V.N., Bolekhan V.N. et al. Epidemiologiya sotsial'no znachimykh zabolevaniy [Epidemiology of socially significant diseases]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 93 p. (In Russ.)

11. Ntamatungiro A.J., Kagura J., Weisser M., Francis J.M. Pre-treatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naive adults. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022; 77(12): 3231–3241. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkac338

12. Takem E.N., Coox C., Shang J. et al. The association between HIV pretreatment drug resistance and virological outcomes. PLoS One. 2024; 19(4): e0300456. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300456

13. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. Trends in Molecular Medicine. 2012; 18(3): 182–192. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001

14. Zanini F., Puller V., Brodin J., Albert J., Neher R.A. In vivo mutation rates and the landscape of fitness costs of HIV-1. Virus Evolution. 2017; 3(1): vex003. DOI: https://doi.org/10.1093/ve/vex003

15. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global distribution of HIV-1 subtypes. AIDS. 2006; 20(16): W13–W23. DOI: https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc

16. Kantor R., Katzenstein D. Drug resistance in non-subtype B HIV-1. Journal of Clinical Virology. 2004; 29(3): 152–159. DOI: https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00115-X

17. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E. et al. HIV-1 drug resistance mutations. PLoS One. 2015; 10(12): e0145772. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772

18. Blanco-Arévalo J.L., García-Deltoro M., Torralba M. et al. HIV-1 resistance to integrase inhibitors. AIDS Reviews. 2024; 26(2): 67–79. DOI: https://doi.org/10.24875/AIDSRev.24000011

19. Singh A.K., Das K. Insights into HIV-1 reverse transcriptase inhibition. Viruses. 2022; 14(5): 1027. DOI: https://doi.org/10.3390/v14051027

20. Obasa A.E., Mikasi S.G., Brado D. et al. Drug resistance mutations in HIV-1. Frontiers in Microbiology. 2020; 11: 438. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00438

21. Bokharaei-Salim F., Esghaei M., Khanaliha K. et al. HIV-1 RT and protease mutations. PLoS One. 2020; 15(3): e0229275. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229275

22. Yu F., Li Q., Wang L. et al. Drug resistance to HIV-1 integrase inhibitors. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2022; 15: 195–203. DOI: https://doi.org/10.2147/PGPM.S345797

23. Kagan R.M., Baxter J.D., Kim T. et al. HIV-1 drug resistance trends in the era of modern antiretrovirals. Open Forum Infectious Diseases. 2025; 12(8): ofaf446. DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf446

24. Lu X., Li Y., Liu M. et al. Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infections. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2025; 15: 1510916. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1510916

25. Liu S., Yuan D., Zhou Y. et al. Resistance to second-generation integrase inhibitors. International Journal of Antimicrobial Agents. 2024; 64(3): 107294. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107294

26. Fokam J., Anim-Keng T.T., Pokam B.T. et al. Acquired HIV-1 drug resistance. AIDS Research and Therapy. 2025; 22: 97. DOI: https://doi.org/10.1186/s12981-025-00775-z

27. Flieller R., Garcia-Morales C., Brasesco M. et al. HIV drug resistance survey. Viruses. 2023; 15(2): 490. DOI: https://doi.org/10.3390/v15020490

28. Lu X., Kang X., Chen S. et al. HIV-1 genetic diversity and resistance. AIDS Research and Human Retroviruses. 2015; 31(10): 1038–1045. DOI: https://doi.org/10.1089/AID.2015.0160

29. Gupta R.K., Gregson J., Parkin N. et al. HIV-1 drug resistance before ART. Lancet Infectious Diseases. 2018; 18(3): 346–355. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8

30. Ermak T.N., Kravchenko A.V. Lekarstvennaya ustoychivost' VICh v Rossiyskoy Federatsii [HIV drug resistance in the Russian Federation]. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]. 2020; 18(2): 45–52. (In Russ.)

31. World Health Organization. Guidelines on HIV drug resistance. Geneva: WHO; 2019.

32. Phillips A.N., Cambiano V., Nakagawa F. et al. Viral load monitoring. Lancet HIV. 2017; 4(1): e16–e25. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30077-2

33. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. VICh-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii [HIV infection in the Russian Federation]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2022; 27(3): 5–15. (In Russ.)

34. Hamers R.L., Sigaloff K.C., Kityo C. et al. HIV drug resistance after ART failure. Lancet Infectious Diseases. 2012; 12(4): 307–317. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70276-9

35. Kravchenko A.V., Ermak T.N. Sovremennye podkhody k terapii VICh [Modern approaches to HIV therapy]. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]. 2021; 19(1): 30–38. (In Russ.)

36. Ministry of Health of the Russian Federation. VICh-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii [HIV infection in adults: clinical guidelines]. Moscow; 2023. (In Russ.)

37. Ladnaya N.N., Pokrovskiy V.V. Epidemiologiya VICh-infektsii [Epidemiology of HIV infection]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2021; 98(4): 12–20. (In Russ.)

38. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. Available at: https://hivdb.stanford.edu (accessed: 2025).

39. Mbunkah H.A., Marzel A., Schmutz S. et al. Low-abundance HIV drug-resistant variants. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020; 75(10): 2905–2914. DOI: https://doi.org/10.1093/jac/dkaa257

40. Noguera-Julian M., Edgil D., Harrigan P.R. et al. Next-generation sequencing for HIV drug resistance. Journal of Infectious Diseases. 2017; 216(S9): S829–S833. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jix411

41. Paredes R., Marconi V.C., Lockman S. et al. Impact of HIV drug resistance testing. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63(5): 655–662. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciw324

42. Günthard H.F., Calvez V., Paredes R. et al. HIV drug resistance testing recommendations. Lancet Infectious Diseases. 2019; 19(4): e121–e132. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30673-9

43. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV. Geneva: WHO; 2021.

44. Günthard H.F., Saag M.S., Benson C.A. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. JAMA. 2016; 316(2): 191–210. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900

45. Stellbrink H.J., Arribas J.R., Stephens J.L. et al. Bictegravir study. Lancet HIV. 2019; 6(6): e364–e372. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30080-3

46. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R. et al. Dolutegravir plus lamivudine. Lancet. 2019; 393: 143–155. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0

47. Orkin C., Arasteh K., Hernández-Mora M.G. et al. Long-acting ART. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12): 1124–1135. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512

48. Gandhi R.T., Landovitz R.J., Sax P.E. et al. IAS-USA recommendations. JAMA. 2025; 333(7): 609–628. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543

49. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Panin I.S., Kulemin M.E. Epidemiologicheskiy monitoring pokazateley zabolevaemosti, smertnosti i dostovernost' ucheta germinogennykh opukholey yaichka [Epidemiological monitoring of morbidity and mortality indicators and reliability of testicular germ cell tumor registration]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2025; 27(1): 115–124. (In Russ.) DOI: https://doi.org/10.17816/brmma632060

50. Kim Y.S. Long-acting injectable antiretroviral agents. Infection & Chemotherapy. 2021; 53(4): 686–695. DOI: https://doi.org/10.3947/ic.2021.0136

51. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers. 2015; 1: 15035. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35

52. Chopra A., Bedi S., Verma S. et al. HIV capsid inhibitors. Drugs. 2022; 82(2): 123–138. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-021-01636-9

53. Swindells S., Andrade-Villanueva J.F., Richmond G.J. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine. New England Journal of Medicine. 2020; 382(12): 1112–1123. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512

Типичный гемолитико-уремический синдром: клинический случай

Шахмарданов М. З.[1]
д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии;
ORCID: 0000-0002-3168-2169; SPIN: 3312-4052

Зыкова О. А.[1]
к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии;
ORCID: 0009-0004-6668-2144; SPIN: 3146-1468

Томилин Ю. Н.[1]
к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии;
ORCID: 0000-0003-2767-4868; SPIN: 8938-2621

Сохликов А. А.[2]
руководитель центра анестезиологии-реанимации;
ORCID: 0009-0007-4447-8232

Леонтьева О. В.[2]
врач-инфекционист;
ORCID: 0009-0003-6377-6498

Бургасова О. А.[3,4]
д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии; руководитель лаборатории иммунопатогенеза инфекционных заболеваний;
ORCID: 0000-0002-5486-0837; SPIN: 5103-0451

Кулагина М. Г.[5]
к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии;
ORCID: 0000-0003-2587-4911; SPIN: 1854-8601

[1] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1*
[2] *ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63*
[3] *ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.*
[4] *ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18.*
[5] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.*

Автор для корреспонденции: *Шахмарданов Мурад Зияудинович;* ***e-mail:*** *mur2025@rambler.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Поступила: *10.09.2026*
Принята в печать: *11.09.2026*

Аннотация

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — это тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острым повреждением почек. Различают типичный и атипичный ГУС. Атипичный ГУС является редким системным заболеванием из группы тромботических микроангиопатий с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или

приобретённой природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Типичный ГУС чаще всего вызывается токсином Шига, продуцируемым некоторыми эшерихиями и шигеллами. Способность Шига-токсина связываться с глоботриаозилцерамидом на поверхности клеток-мишеней (эндотелиоциты, подоциты, эпителий почечных канальцев) приводит к развитию острого повреждения почек и неврологической симптоматике. Вопросы патогенеза, клинических проявлений и лечения типичного ГУС достаточно широко обсуждаются в педиатрической практике. При этом наблюдения типичного ГУС у лиц пожилого возраста единичные. В настоящем сообщении демонстрация клинического случая типичного ГУС у пациентки 67 лет, заболевшей острой кишечной инфекцией смешанной этиологии (эшерихиозной+шигеллезной). Развитие типичного ГУС у наблюдаемой пациентки сопровождалось присоединением осложнений в виде двусторонней пневмонии, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности. Динамика гематологических показателей показала значительное снижение содержания эритроцитов и тромбоцитов, при нарастании уровней креатинина и мочевины. Изложены использованные средства и методы лечения, позволившие добиться благоприятного исхода болезни. Клинический случай иллюстрирует классическое для типичного ГУС сочетание тромбоцитопении, анемии и уремии на фоне тяжелого течения микст-инфекции: шигеллез+эшерихиоз. Наличие у наблюдаемой пациентки гипертонической болезни 3 стадии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений позволяет предполагать атеросклеротическое поражение сосудов, в том числе, сосудов почек и мозга. Такой преморбидный фон предрасполагает к развитию осложнений в виде тромботической микроангиопатии. Предполагается, что Шига-токсин Enteroinvasive Escherichia coli, обнаруженной у пациентки явился триггером развития ГУС в представленном клиническом случае. Делается вывод о необходимости выделения лиц пожилого возраста с острыми кишечными инфекциями эшерихиозной и шигеллезной этиологии в группу высокого риска развития ГУС.

Ключевые слова: Гемолитико-уремический синдром, Шига-токсин, эшерихиоз, шигеллез, клинический случай

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-166-174

Для цитирования: Шахмарданов М. З., Зыкова О. А., Томилин Ю. Н., Сохликов А. А., Леонтьева О. В., Бургасова О. А., Кулагина М. Г. Типичный гемолитико-уремический синдром: клинический случай. *Медицина* 2026; 14(3): 166-174. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-166-174

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — это тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острым повреждением почек. ГУС чаще всего вызывается токсином Шига (типичный ГУС) или, реже, инфекциями или генетическими аномалиями, запускающими альтернативный путь активации комплемента (атипичный ГУС)[1] .

Атипичный ГУС является редким системным заболеванием из группы тромботических микроангиопатий с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или приобретённой природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [2, 3]. Типичный ГУС (тГУС) связан с действием Шига-токсина эшерихий коли и, реже, шигелл [4, 5].

Патогенные E. coli тесно связаны со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, и токсин проникает через эпителий в кровоток, где связывается с циркулирующими эритроцитами и лейкоцитами. Шига-токсин, состоящий из одной субъединицы А и пяти субъединиц В, связывается с глоботриаозилцерамидом (Gb3) на поверхности клеток-мишеней. Он поглощается путём эндоцитоза, а затем ретроградно транспортируется в эндоплазматический ретикулум [6]. Субъединица А ингибирует синтез белка, нарушая функции клетки и в конечном счёте приводя к её гибели. Шига-токсин также вызывает воспалительную реакцию, в результате чего в микроциркуляторном русле возникает высокая готовность к тромбообразованию [7]. Концентрация Gb3 на клеточной поверхности особенно высока в почках, причём не только на эндотелии, но и в подоцитах и в эпителии канальцев. Это объясняет восприимчивость почек к повреждениям, но свою роль могут играть и другие факторы, например высокий почечный кровоток. Gb3 также содержится в других тканях, в том числе в центральной нервной системе [8]. Поэтому при тГУС часто наблюдаются внепочечные проявления, особенно неврологические симптомы, которые связаны с высвобождением цитокинов из эндотелия сосудов [9, 10]. Развитие острого повреждения почек с анурией у больных с тГУС по большинству показателей значительно ухудшает прогноз пациентов и является фактором неблагоприятного исхода у больных с тГУС [11].

Вопросы патогенеза, клинических проявлений и лечения тГУС при эшерихиозной инфекции широко описаны в детской практике [12, 13, 14]. Публикаций, касающихся течения тГУС у пациентов пожилого возраста в доступной литературе мало [15].

В настоящем сообщении демонстрация клинического случая тГУС у пациентки 67 лет, заболевшей острой кишечной инфекцией смешанной этиологии (эшерихиозной+шигеллезной).

Описание случая

Больная Р., 67 лет, поступила в ИКБ №1 ДЗМ 17.10.2025. Диагноз при поступлении: А04.9 Бактериальная кишечная инфекция неуточненная, гастроэнтероколит.

Жалобы при поступлении на слабость, тошноту, головокружение, рвоту, диарею.

Анамнез заболевания. Заболела 14.10.2025: появились тошнота, рвота 6 раз, недомогание, жидкий стул без патологических примесей до 8 раз за сутки. Температуру тела не измеряла. За медицинской помощью не обращалась. 15.10.2025 – 16.10.2025 самостоятельно принимала левомицетин. Самочувствие больной не улучшалось. 16.10.2025 на фоне сохраняющейся тошноты и диареи в стуле появилась примесь крови. 17.10.2025 была 1 раз рвота, необильный стул с примесью крови до 5 раз за сутки. Больная дополнительно принимала регидрон, нитрофурановые препараты. Однако в связи с дальнейшим

ухудшением самочувствия 17.10.2025 в экстренном порядке была направлена в инфекционный стационар.

Анамнез жизни. Наследственность не отягощена. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Пенсионерка. У больной установлены хронические заболевания: сахарной диабет 2 типа, гипертоническая болезнь II ст. 3 риск ССО 4; в анамнезе – аппендэктомия, холецистэктомия, ОРВИ.

Эпидемиологический анамнез. Контакты с больными отрицает. Контакты с животными, укусы насекомыми отрицает. 13.10.2025 ела в общественной столовой салат «оливье», творожник.

Состояние при поступлении (4-е сутки от начала заболевания) средней тяжести. Рост 162 см. Масса тела 58 кг. Температура тела 36,4℃. Сознание ясное. Питание удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски. Отеки отсутствуют. Размеры лимфатических узлов не увеличены. Слизистая полости рта чистая. Небные миндалины не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без изменений. ЧДД – 19 /мин. Экскурсия грудной клетки в полном объеме. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Перкуторный звук ясный. Гемодинамика со склонностью к гипертензии. Систолическое давление 140 мм.рт.ст., диастолическое давление 90 мм.рт.ст. ЧСС – 122 /мин. Тоны сердца приглушены. Границы сердца не изменены. Язык влажный, по центру обложен желтым налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной и левой подвздошной областях. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стула в приемном отделении не было. Симптомы поколачивания по пояснице безболезнены с обеих сторон. Дизурии нет. Моча обычного цвета.

Больная была госпитализирована в инфекционное отделение. Больной были назначены противомикробная терапия ципрофлоксацином по 0,5 2 раза в день, энтеросорбенты, парентеральная регидратационная терапия полиионными кристаллоидными растворами, симптоматические средства.

Ультразвуковое исследование брюшной полости, полых органов, гепатобилиарной зоны, почек от 18.10.2025 выявило картину свободной жидкости в брюшной полости в скудном количестве, колит, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек.

Посевы содержимого кишечника на возбудителей острых кишечных инфекций, взятые при поступлении больной от 17.10.2025 роста микроорганизмов не выявили, но ПЦР выявила присутствие ДНК Shigella spp. и ДНК EIEC (Enteroinvasive Escherichia coli).

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза от 20.12.2025 выявила картину левостороннего колита с признаками дивертикулита, инфильтрацию параколитической клетчатки, небольшой выпот в малом тазу.

18.10.2025 – 20.10.2025 несмотря на проводимую терапию состояние больной оставалось без динамики: сохранялась диарея с примесью в стуле крови, нарастали слабость и тошнота, периодически беспокоила рвота, сохранялись боли и болезненность в проекции нисходящих отделов ободочной кишки. 21.10.2025 присоединились симптомы энцефалопатии, отмечалась отрицательная динамика гематологических показателей: снижение содержания тромбоцитов, нарастание уровней мочевины и креатинина (табл.1).

Таблица 1. Гематологические и биохимические показатели

Показатели	Единицы измерения	17.10.25	21.10.25	22.10.25	25.10.25	27.10.25	18.11.25
Гемоглобин	г/л	173,0	139,0	94,0	83,0	86,0	100
Эритроциты	х 10^12/л	5,33	4,33	2,92	2,60	2,69	3,17
Гематокрит	%	52,1	41,5	28,2	26,3	27,4	31,3
Тромбоциты	х 10^9/л	272,0	51,0	65,0	168,0	283	180
Лейкоциты	х 10^9/л	19,88	12,81	18,87	24,91	22,66	3,59
Мочевина	ммоль/л	15,5	33,5	19,4	18,4	19,6	3,7
Креатинин	мкмоль/л	113,5	197,5	124,6	139,7	133,7	29,9

21.10.2025 у больной развился судорожный синдром, была осмотрена врачом-неврологом: заключение – «острая дисметаболическая энцефалопатия, преимущественно уремическая». В связи с тяжелым состоянием, связанным с нарушениями гемодинамики, энцефалопатией, судорожным синдромом 21.10.2025 больная была переведена в ОРИТ, где начата интенсивная терапия, направленная на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, респираторная поддержка, усилена противомикробная терапия цефтриаксоном – 1,0 1 раз/сут. Несмотря на проводимую терапию у больной по 27.10.2025 сохранялась отрицательная динамика гематологических показателей: снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина, показателей гематокрита (табл.1). Нарастание лейкоцитоза (табл.1) было обусловлено присоединившейся двусторонней полисегментарной пневмонией (заключение компьютерной томографии органов грудной клетки от 22.10.2025, аускультативные данные в легких) и сепсисом (посев крови на стерильность от 22.10.2025 выявил рост Staphylococcus haemolyticus).

28.10.2025 консилиум учитывая прогрессирование уровня маркеров воспаления, нарастание С-реактивного белка (365,3 мг/л), прокальцитонина (6,20 нг/мл), сохранения органной дисфункции (SOFA 12 баллов), неврологической симптоматики принял решение дополнить проведение интенсивной терапии глюкокортикоидами (пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно ежедневно №5), высокообъемным плазмоферезом №5, иммуноглобулинами (иммуноглобулин G 0,4 г/кг массы тела внутривенно капельно №5). Также была проведена смена антимикробной терапии: назначен меропенем 4,0 /сут.

В период с 28.10.2025 по 08.11.2025 больной были выполнены селективная гемосорбция липополисахаридов (28.10.2025), 2 гемотрансфузии (02.11.2025 и 08.11.2025),

гемодиафильтрация продолжительная (с 02.11.2025 по 03.11.2025), гемосорбция (03.11.2025). Коррекция этиотропной и патогенетической терапии позволила стабилизировать состояние больной. С 01.11.2025 на фоне продолжающейся интенсивной терапии в условиях ОРИТ пациентка приступила к занятиям ЛФК с инструктором в пассивном режиме, а с 12.11.2025 – в активном режиме. На фоне стабилизации гемодинамических показателей, регресса неврологической симптоматики, разрешения респираторного и диспептического синдромов 19.11.2025 больная была переведена из ОРИТ в инфекционное отделение. 21.11.2025 пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана под наблюдение поликлиники по месту жительства.

Диагноз при выписке:

Основной диагноз: A03.8 Острая кишечная инфекция шигеллезной и эшерихиозной этиологии, тяжелое течение.

Осложнение основного заболевания: D59.3 Гемолитико-уремический синдром, уремическая энцефалопатия, сепсис; J18.9 Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония.

Сопутствующие заболевания: E11.8 Сахарный диабет II типа;

I11.9 Гипертоническая болезнь II ст. 3 риск ССО 4.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует классическое для тГУС сочетание тромбоцитопении, анемии и уремии на фоне тяжелого течения микст-инфекции: шигеллез+эшерихиоз. Известно, что у пациентов со злокачественной гипертензией иногда наблюдается микроангиопатическая гемолитическая анемия/тромбоцитопения, называемая ТМА [16, 17]. Наличие у наблюдаемой больной гипертонической болезни 3 стадии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений предполагает атеросклеротическое поражение сосудов, в том числе, сосудов почек и мозга. Такой преморбидный фон предрасполагает к развитию осложнений в виде ТМА [18]. По-видимому, Шига-токсин EIEC явился триггером развития ГУС в представленном клиническом случае.

Заключение

Представленное наблюдение указывает на целесообразность выделения лиц пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией, в группу высокого риска развития ГУС при эшерихиозе и сочетании эшерихий с другими возбудителями острых кишечных инфекций.

Литература

1. Громыко В.Н., Машуто Е.А., Ряполов А.Н. и др. Гемолитико-уремический синдром: от теории к практике. Медицинский журнал. 2025;(2):129-133. doi: 10.51922/1818-426X.2025.2.129

2. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al.: Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 1998; 53(4): 836–44. doi: 10.1046/J.1523-1755.1998.00824.X

3. Козловская Н.Л., Добронравов В.А., Боброва Л.А. и др.. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2023. 25(4):465-492. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492

4. Moo-Seung Lee, Jang Won Yoon,Vernon L Tesh Editorial: Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Shiga Toxin-Producing Shigella and Escherichia coli. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Nov 26:10:620703. doi: 10.3389/fcimb.2020.620703.

5. Yang Liu, Hatim Thaker, Chunyan Wang et al. Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Toxins (Basel). 2022 Dec 23;15(1):10. doi: 10.3390/toxins15010010.

6. Sandvig K, Bergan J, Dyve AB, et al.: Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. Toxicon. 2010; 56(7): 1181–5. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.021

7. Obrig TG: Escherichia coli Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease. Toxins (Basel). 2010; 2(12): 2769–94. doi:10.3390/toxins2122769

8. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. F1000Res. 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690. doi: 10.12688/f1000research.19957.1.

9. Una Tonkovic, Marko Bogicevic, Aarish Manzar et al. Neurological Manifestations of Hemolytic Uremic Syndrome: A Comprehensive Review. Brain Sci . 2025 Jul 4;15(7):717. doi: 10.3390/brainsci15070717.

10. Dongze Wang, Wenyuan Wang, Yanyong Wang. Hemolytic Uremic Syndrome Complicated by Severe Neuropsychiatric Symptoms: A Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2025 Dec 6;17(12):e98610. doi: 10.7759/cureus.98610.

11. Музуров А.Л., Эмирова Х.М., Панкратенко Т.Е. и др. Течение и исходы лечения пациентов с типичным гемолитико-уремическим синдромом. Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7. № 4. С. 81-90. doi: 10.56871/RBR.2022.96.78.012

12. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф. и др. Клинические случаи гемолитико-уремического синдрома у детей с эшерихиозами. Детские инфекции. 2025; 24(2):34-38. doi: 10.22627/2072-8107-2025-24-2-34-38

13. Gülhan B, Özaltın F, Fidan K et al. Management of pediatric hemolytic uremic syndrome. Turk J Pediatr. 2024;66(1):1-16. doi: 10.24953/turkjped.2023.596.

14. Olivia Boyer, Patrick Niaudet. Hemolytic-Uremic Syndrome in Children. Pediatr Clin North Am. 2022 Dec;69(6):1181-1197. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.006.

15. Benoît Travert, Antoine Dossier, Matthieu Jamme et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Adults, France, 2009-2017. Emerg Infect Dis. 2021;27(7):1876-1885. doi: 10.3201/eid2707.204638.

16. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F. et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2023 May 4;38(5):1217-1226. doi: 10.1093/ndt/gfac248.

17. Praga M, Caravaca-Fontán F, Cavero T et al. Severe hypertension with thrombotic microangiopathy: the need for pathogenically-targeted treatments. Kidney Int. 2025 Nov 20:S0085-2538(25)00879-8. doi: 10.1016/j.kint.2025.09.033.

18. Iwamura N, Matsukuma Y, Katafuchi E et al. Managing malignant hypertension with renal TMA: a case for caution in blood-pressure reduction. CEN Case Rep. 2025 Apr;14(2):271-279. doi: 10.1007/s13730-024-00933-8.

Typical hemolytic uremic syndrome: a case report

Shakhmardanov M. Z.[1]
Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology;
ORCID: 0000-0002-3168-2169; SPIN: 3312-4052

Zykova O. A.[1]
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology;
ORCID: 0009-0004-6668-2144; SPIN: 3146-1468

Tomilin Y. N.[1]
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology;
ORCID: 0000-0003-2767-4868; SPIN: 8938-2621

Sokhlikov A. A.[2]
Head of the anesthesiology and resuscitation center;
ORCID: 0009-0007-4447-8232

Leontieva O. A.[2]
infectious disease specialist;
ORCID: 0009-0003-6377-6498

Burgasova O. A.[3,4]
Dr. Sci. (Med.), Professor; Department of Infectious Diseases with Courses in Epidemiology and Phthisiology; Head of the Laboratory of Immunopathogenesis of Infectious Diseases;
ORCID: 0000-0002-5486-0837; SPIN: 5103-0451

Kulagina M. G.[5]
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology;
ORCID: 0000-0003-2587-4911; SPIN: 1854-8601

[1] *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*
[2] *Infectious Diseases Clinical Hospital No.1 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia*
[3] *Russian University of Peoples' Friendship named after Patrice Lumumba*
[4] *The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya*
[5] *Russian University of Medicine*

Corresponding Author: *Shakhmardanov M. Z.;* ***e-mail:*** *mur2025@rambler.ru*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Received: *10.09.2026*
Accepted: *11.09.2026*

Abstract

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney damage. Typical HUS is most often caused by Shiga toxin, produced by some Escherichia and Shigella. The ability of Shiga toxin to bind to globotriaosylceramide on the surface of target cells (endothelial cells, podocytes, and renal tubular epithelium) leads to acute kidney damage and neurological symptoms. The pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of typical GUS are widely discussed in pediatric practice. However, there are only a few reports of typical GUS in older individuals. In this report, we present a clinical case of a 67-year-old patient with a typical HUS who developed an acute intestinal infection of mixed etiology (E. coli + Shigella). We describe the clinical manifestations of the patient's acute intestinal infection. The development of a typical HUS in this patient was accompanied by complications such as bilateral pneumonia, sepsis, and multiple organ failure. The dynamics of hematological parameters showed a significant decrease in the number of red blood cells and platelets, while the levels of creatinine and urea increased. The article describes the treatment methods used to achieve a favorable outcome of the disease. This clinical case illustrates the classic combination of thrombocytopenia, anemia, and uremia in a typical case of GUS, which is accompanied by a severe mixed infection of shigellosis and escherichiosis. Stage 3 hypertension in the observed patient predisposes to the development of complications such as thrombotic microangiopathy. It is hypothesized that the Shiga toxin produced by Enteroinvasive Escherichia coli, which was detected in the patient, triggered the development of HUS in this clinical case. The study concludes that it is necessary to identify elderly individuals with acute intestinal infections caused by Escherichia coli and Shigella.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome, Shiga toxin, escherichia coli infection, shigellosis, case report

References

1. Gromyko V.N., Mashuto E.A., Ryapolov A.N. et al. Hemolytic-uremic syndrome: from theory to practice. Clinical case. Medicinskij zhurnal = Medical Journal. 2025;(2):129-133. (In Russ.). doi: 10.51922/1818-426X.2025.2.129

2. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al.: Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 1998; 53(4): 836–44. doi: 10.1046/J.1523-1755.1998.00824.X

3. Kozlovskaya N.L. , Dobronravov V.A. , Bobrova L.A. et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis. 2023. 25(4):465-492. (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492

4. Moo-Seung Lee, Jang Won Yoon,Vernon L Tesh Editorial: Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Shiga Toxin-Producing Shigella and Escherichia coli. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Nov 26:10:620703. doi: 10.3389/fcimb.2020.620703.

5. Yang Liu, Hatim Thaker, Chunyan Wang et al. Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Toxins (Basel). 2022 Dec 23;15(1):10. doi: 10.3390/toxins15010010.

6. Sandvig K, Bergan J, Dyve AB, et al.: Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. Toxicon. 2010; 56(7): 1181–5. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.021

7. Obrig TG: Escherichia coli Shiga Toxin Mechanisms of Action in Renal Disease. Toxins (Basel). 2010; 2(12): 2769–94. doi:10.3390/toxins2122769

8. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. F1000Res. 2019 Sep 25;8:F1000 Faculty Rev-1690. doi: 10.12688/f1000research.19957.1.

9. Una Tonkovic, Marko Bogicevic, Aarish Manzar et al. Neurological Manifestations of Hemolytic Uremic Syndrome: A Comprehensive Review. Brain Sci . 2025 Jul 4;15(7):717. doi: 10.3390/brainsci15070717.

10. Dongze Wang, Wenyuan Wang, Yanyong Wang. Hemolytic Uremic Syndrome Complicated by Severe Neuropsychiatric Symptoms: A Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2025 Dec 6;17(12):e98610. doi: 10.7759/cureus.98610.

11. Muzurov A.L., Emirova Kh.M., Pankratenko T.E. et al.The course and outcomes of treatment of patients with typical hemolytic-uremic syndrome. Rossijskie biomedicinskie issledovaniya = Russian biomedical research. 2022. T. 7. № 4. C. 81-90. (In Russ.). doi: 10.56871/RBR.2022.96.78.012

12. Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F. et al. Clinical cases of hemolytic uremic syndrome in children with E. coli infection. Detskie Infektsii = Children Infections. 2025; 24(2):34-38. (In Russ.). doi: 10.22627/2072-8107-2025-24-2-34-38

13. Gülhan B, Özaltın F, Fidan K et al. Management of pediatric hemolytic uremic syndrome. Turk J Pediatr. 2024;66(1):1-16. doi: 10.24953/turkjped.2023.596.

14. Olivia Boyer, Patrick Niaudet. Hemolytic-Uremic Syndrome in Children. Pediatr Clin North Am. 2022 Dec;69(6):1181-1197. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.006.

15. Benoît Travert, Antoine Dossier, Matthieu Jamme et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Adults, France, 2009-2017. Emerg Infect Dis. 2021;27(7):1876-1885. doi: 10.3201/eid2707.204638.

16. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F. et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2023 May 4;38(5):1217-1226. doi: 10.1093/ndt/gfac248.

17. Praga M, Caravaca-Fontán F, Cavero T et al. Severe hypertension with thrombotic microangiopathy: the need for pathogenically-targeted treatments. Kidney Int. 2025 Nov 20:S0085-2538(25)00879-8. doi: 10.1016/j.kint.2025.09.033.

18. Iwamura N, Matsukuma Y, Katafuchi E et al. Managing malignant hypertension with renal TMA: a case for caution in blood-pressure reduction. CEN Case Rep. 2025 Apr;14(2):271-279. doi: 10.1007/s13730-024-00933-8.