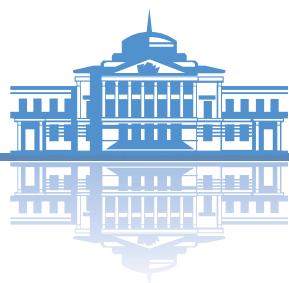


ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



5

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

SCOPUS:

- CiteScore 2023 — 1.5 (Q2)
- SJR 2023 — 0,151 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

Ответственный секретарь: И.А. Скляник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Барanova, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Редакционный совет:

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочки, А.М. Егоров, А.В. Караполов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Р. Валента, Д. Видера, В.Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

Выпускающий редактор: Н.И. Ткачёва; Верстка: Ф.А. Игнащенко; Корректор: Т.Г. Паркани

2024/том 79/№5

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г.
(Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovoykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W.-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

Editorial council:

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

Publishing editor: N.I. Tkacheva; **Designer:** F.A. Ignashchenko; **Proof-reader:** T.G. Parkani

2024 / 79 (5)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal "Annals of The Russian Academy of Medical Sciences"

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher "Paediatrician": Unit 4/1, 54-4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,
<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ****O.P. Баев**

Причины роста и пути снижения частоты кесарева сечения в современном акушерстве

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

**A.A. Пранович, Г.Г. Кармазановский, Е.С. Сирота,
М.А. Фирсов, П.А. Симонов, А.И. Юнкер,
М.Х. Джатдоева, Д.А. Хубиев**

Радиомика при мочекаменной болезни:
систематический обзор текущих применений,
ограничений и будущих направлений

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

В.Г. Акимкин, Е.Б. Брусина, Н.И. Брико, А.В. Тутельян
Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: состояние проблемы и перспективы

**А.А. Плоскирева, А.В. Горелов, А.Н. Летюшев,
Х.Г. Омарова, А.Д. Музика**

Постковидный синдром: классификация клинических форм

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ****О.А. Мокиенко**

Инвазивные интерфейсы мозг–компьютер:
25 лет клинических испытаний, научные
и практические вопросы

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**В.П. Чигрина, И.А. Соломатников, О.В. Ходакова,
И.А. Деев, О.С. Кобякова**

Особенности применения методики прямой стандартизации при сравнительном анализе демографических показателей в субъектах Российской Федерации

**В.И. Стародубов, Н.Г. Куракова,
Р.Л. Кармина, О.В. Черченко**

Алгоритм выбора индустриальных партнеров научно-технологических проектов с целью импортозамещения высокотехнологичной медицинской продукции

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY:
CURRENT ISSUES****385 O.R. Baev**

Reasons for the Increase and Ways to Reduce the Frequency of Cesarean Sections in Modern Obstetrics

**INTERNAL DISEASES:
CURRENT ISSUES**

**393 A.A. Pranovich, G.G. Karmazanovsky, E.S. Sirota,
M.A. Firsov, P.A. Simonov, A.I. Junker, M.H. Dzhatdoeva,
D.A. Khubiev**

Radiomics in Urolithiasis: a Systematic Review of Current Applications, Limitations and Future Directions

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES****383**

406 V.G. Akimkin, E.B. Brusina, N.I. Briko, A.V. Tutelyan
Healthcare-Associated Infections: State of the Problem and Prospects

**416 A.A. Ploskireva, A.V. Gorelov, A.N. Latyshev,
H.G. Omarova, A.D. Musika**

Post COVID Syndrome: the Classification of Clinical Forms

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:
CURRENT ISSUES****424 O.A. Mokienko**

Invasive Brain–Computer Interfaces:
25 Years of Clinical Trials, Scientific and Practical Issues

**HEALTHCARE ORGANIZATIONS:
CURRENT ISSUES**

**432 V.P. Chigrina, I.A. Solomatnikov, O.V. Khodakova,
I.A. Deev, O.S. Kobayakova**

Features of the Application of the Methodology of Direct Standardization in the Comparative Analysis of Demographic Indicators in the Subjects of the Russian Federation

**440 V.I. Starodubov, N.G. Kurakova,
R.L. Karmina, O.V. Cherchenko**

Algorithm for Selecting Industrial Partners of Scientific and Technological Projects for the Purpose of Import Substitution of High-Tech Medical Products

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

T.A. Морозова, С.М. Пикусова

Привычно-избыточное напряжение аккомодации:
современное состояние проблемы

453 T.A. Morozova, S.M. Pikusova

Habitual Accommodative Excess:
Current State of the Problem

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

**A.Э. Эргешов, М.В. Ерохина, Е.Н. Павлова, Л.Н. Лепеха,
Р.В. Тарасов, Е.К. Тарасова**

Молекулярно-генетическая характеристика
туберкулеза легких, ассоциированная с уровнем
экспрессии гена *ABCB1* белка множественной
лекарственной устойчивости P-gp

**463 A.E. Ergeshov, M.V. Erokhina, E.N. Pavlova, L.N. Lepekha,
R.V. Tarasov, E.K. Tarasova**

Molecular Genetic Characteristic
of Pulmonary Tuberculosis Associated
with *ABCB1* Gene Expression
of Multidrugresistance Protein P-gp

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Григорий Григорьевич Кармазановский

384

Валерий Иванович Сергиенко

IN MEMORY OF

474 Grigory Grigorievich Karmazanovsky

475 Valery Ivanovich Sergienko

О.Р. Баев

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российской Федерации

Причины роста и пути снижения частоты кесарева сечения в современном акушерстве

Прогрессирующий рост количества операций кесарева сечения, который не сопровождается снижением показателя перинатальной смертности, является актуальной проблемой не только акушерства, но и системы здравоохранения в целом. На частоту оперативного родоразрешения оказывают влияние как медицинские, так и немедицинские факторы. При этом частота варьирует по регионам мира, странам с разным уровнем экономического развития. На современном этапе увеличение количества оперативных родоразрешений в развитых странах обусловлено изменением популяционных показателей здоровья (возраста, заболеваемости). Внимание Всемирной организации здравоохранения и ассоциаций акушеров-гинекологов обращено на разработку мер по стабилизации и снижению частоты кесарева сечения. Однако предлагаемые меры ее снижения путем администрирования в акушерских стационарах и мероприятий немедицинского характера не дают эффекта. Имеются данные об увеличении частоты осложнений для матери и плода при ограничении показаний к кесареву сечению. Безопасное снижение частоты кесарева сечения возможно только при комплексном подходе, включающем новые решения, которые улучшают качество оказания медицинской помощи в целом (социальные меры поддержки семей, оптимизацию медицинских процессов, внедрение систем поддержки принятия решения, совершенствование медицинских технологий ведения беременности и родов).

Ключевые слова: кесарево сечение, частота, перинатальная смертность, популяционное здоровье

Для цитирования: Баев О.Р. Причины роста и пути снижения частоты кесарева сечения в современном акушерстве. Вестник РАМН. 2024;79(5):385–392. doi: 10.15690/vramn17966

385

Причины увеличения в историческом аспекте и прогноз роста частоты операции кесарева сечения в мире

Современная тенденция мирового развития характеризуется снижением рождаемости, что приводит к ухудшению демографической ситуации во многих странах, включая Россию [1]. В этих условиях особо важное значение имеет снижение материнской и перинатальной смертности [2]. С момента своего появления в истории и до настоящего времени кесарево сечение остается «операцией, спасающей жизнь» [3]. Поэтому частота операции кесарева сечения наряду с материнской и перинатальной смертностью считается одним из наиболее важных показателей работы службы родовспоможения,

обеспеченности населения квалифицированной медицинской помощью.

До XIX в. кесарево сечение проводили без восстановления целости стенки матки, обезболивания и сооблюдения асептики, летальность приближалась к 100%, и поэтому эти операции являлись редкостью. Однако уже начиная с 1970-х годов по мере развития медицинских технологий снизилось количество интра- и послеоперационных осложнений, стали расширяться показания к кесареву сечению и частота этой операции начала увеличиваться. На начальных этапах увеличение частоты кесарева сечения сочеталось с уменьшением материнской и перинатальной смертности. Однако уже в начале 1980-х годов в индустриально развитых странах проявился разрыв между интенсивным ростом частоты кесарева сечения

O.R. Baev

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Reasons for the Increase and Ways to Reduce the Frequency of Cesarean Sections in Modern Obstetrics

The progressive increase in the number of cesarean sections, which is not accompanied by a decrease in the perinatal mortality rate, is an urgent problem not only in obstetrics, but in the health care system in general. The frequency of operative delivery is influenced by both medical and non-medical factors. Moreover, the frequency varies across regions of the world and countries with different levels of economic development. At the present stage, the increase in the number of surgical deliveries in developed countries is due to changes in population health indicators (age, morbidity). The attention of WHO and associations of obstetricians and gynecologists is drawn to the development of measures to stabilize and reduce the frequency of cesarean sections. However, the proposed measures to reduce it through administration in obstetric hospitals and non-medical measures do not have an effect. There is evidence of an increase in the incidence of complications for the mother and fetus when indications for cesarean section are limited. A safe reduction in the frequency of caesarean sections is possible only with an integrated approach, including new solutions that improve the quality of medical care in general (social measures to support families, optimization of medical processes, introduction of decision support systems, improvement of medical technologies for pregnancy and childbirth).

Keywords: cesarean section, incidence, perinatal mortality, population health

For citation: Баев О.Р. Reasons for the Increase and Ways to Reduce the Frequency of Cesarean Sections in Modern Obstetrics. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):385–392. doi: 10.15690/vramn17966

и отсутствием дальнейшего снижения перинатальной смертности. Кроме того, увеличение доли женщин с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения явилось новым стимулом к увеличению количества операций — повторных кесаревых сечений.

Первая попытка остановить рост кесарева сечения была предпринята в США путем популяризации влагалищных родов у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, которая, однако, показала очень незначительный и непродолжительный эффект. В 1985 г. специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основе анализа трендов частоты кесарева сечения, материнской и перинатальной смертности было сделано заключение, что на популяционном уровне частота кесарева сечения выше 10% не сочетается с уменьшением материнской и перинатальной смертности, и обозначен верхний лимит 15%. В 2015 г. данный лимит вновь был подтвержден ВОЗ. Вместе с тем анализ, проведенный практически сразу после выхода данного положения и включавший сведения только о странах — членах ВОЗ (194 страны), показал, что для них рекомендованный уровень частоты кесарева сечения 10–15% является недостаточным и снижению частоты материнской и перинатальной смертности соответствует уровень 19% [4].

Несмотря на рекомендации ВОЗ, рост частоты кесарева сечения продолжается в настоящее время, и если в 1990-х годах средняя мировая частота достигала 7–8%, то в 2000 г. она составляла уже 12,0%; в 2015-м — 15,5%; в 2020 г. — 21,1% [5]. В среднем частота кесарева сечения увеличивается на 1% в год и по прогнозу в 2030 г. будет составлять 28,5%, т.е. каждый 3–4-й ребенок в мире будет рожден абдоминальным путем.

Между тем кесарево сечение может быть причиной серьезных, в том числе необратимых, осложнений, инвалидизации или смерти, особенно там, где имеется недостаток высококвалифицированной медицинской помощи. Кроме того, влияние высокой частоты кесарева сечения на другие исходы, такие как материнская и перинатальная заболеваемость, отдаленные исходы для детей, психологическое и социальное благополучие, остается недостаточно изученным.

Колебания частоты кесарева сечения

Средняя частота кесарева сечения в мире отражает общую тенденцию, но не позволяет анализировать причины ее роста, определять пути стабилизации и снижения. Кроме того, неясно, каковы взаимоотношения между частотой кесарева сечения, материнской и перинатальной смертностью на современном этапе. Так, страны с наиболее развитой экономикой при исходно высоком уровне частоты кесарева сечения показывают продолжающийся рост, но это мало отражается на показателях материнской и перинатальной смертности. Напротив, страны с наименее развитой экономикой при исходно низком уровне и относительно невысоком росте частоты демонстрируют значимое снижение материнской и перинатальной смертности [6]. Таким образом, в данном контексте взаимосвязь этих показателей определяется не столько медицинскими факторами, сколько социально-экономическими условиями.

При изучении данных, представленных 132 странами — членами ВОЗ, было обнаружено, что страны с наименьшим уровнем мертворождения (2–4 на 1000 родов) являлись высокоразвитыми и имели высококачественные

системы пренатального наблюдения и неонатальной помощи. Но частота кесарева сечения в этих странах была высокой и не укладывалась в рекомендуемые ВОЗ рамки [7]. При среднем уровне мертворождения (4,1–12,0 на 1000 родов) частота абдоминального родоразрешения была несколько ниже, но также превышала 15%. Повидимому, такое соотношение отражает некоторый недостаток качественной помощи в дородовом периоде. Только в группе с наиболее высокой частотой мертворождения (12,1–30,0 и более на 1000 родов) частота кесарева сечения была ниже 10%, но в этой группе имел место очевидный дефицит дородовой помощи. Результаты этого исследования демонстрируют опосредованность связи частоты кесарева сечения и перинатальной смертности, так как последняя зависит от многих других факторов, в частности уровня оказания пренатальной помощи.

Определяя оптимальную частоту операции кесарева сечения, следует учитывать наличие условий и возможности ее выполнения. Так, наиболее благоприятные условия для ее выполнения имеются в странах с достаточным уровнем доходов населения, развитой и высокоразвитой экономикой (*upper middle* и *high income*, по классификации Мирового банка) и, соответственно, качественной медициной. Частота кесарева сечения в этих странах в 5 раз выше, чем странах с наименьшим уровнем доходов (*low income*) [8]. Однако значительный разброс частоты абдоминального родоразрешения может иметь место в разных областях и медицинских учреждениях даже в пределах одного государства, что особенно заметно в странах с низким уровнем экономического развития. Такая же зависимость закономерно прослеживается в отношении материнской и перинатальной смертности: в странах с высокой частотой кесарева сечения — низкая материнская и перинатальная смертность и, наоборот, смертность высокая в странах и областях с низкой частотой этой операции.

Наиболее высокий уровень частоты кесарева сечения в последние годы регистрируется в Мексике (58,6%), Доминиканской Республике (58,1%), Турции (57,2%), Южной Корее (50,6%); наименьший — в Республике Чад и Нигерии (по 1,4%), Эфиопии и Мадагаскаре (по 1,9%), Гамбии и Мали (по 2,0%).

В исследовании A. Alipour et al. (2022) была изучена связь частоты кесарева сечения и неонатальной смертности в зависимости от географического региона мира [9]. Обратная зависимость между кесаревым сечением и неонатальной смертностью обнаружена в Африке, Европе, Юго-Восточной Азии, Западной части Тихого океана, прямая — в Америке. Не было корреляции этих показателей в Восточном Средиземноморье. При этом частота кесарева сечения, материнская и неонатальная смертность были обратно пропорциональны в регионах с достаточно высоким уровнем дохода ($r = 0,02$; $p = 0,001$) (рис. 1). Авторы сделали заключение, что на связь кесарева сечения и неонатальной смертности оказывает влияние большой спектр социоэкономических факторов, включая показатели fertильности, возраст женщин при первых родах, уровень здоровья, продолжительность жизни, доступ к ресурсам для поддержания уровня жизни и ВВП (валовый внутренний продукт).

При анализе частоты кесарева сечения по отдельным странам подтверждается значительный ее разброс даже внутри региона, в том числе при относительно сопоставимом уровне доходов. Так, частота абдоминального родоразрешения в странах Западной Европы составляет 30,2% в Германии и 31,9% — в Швейцарии; тогда как в Бель-

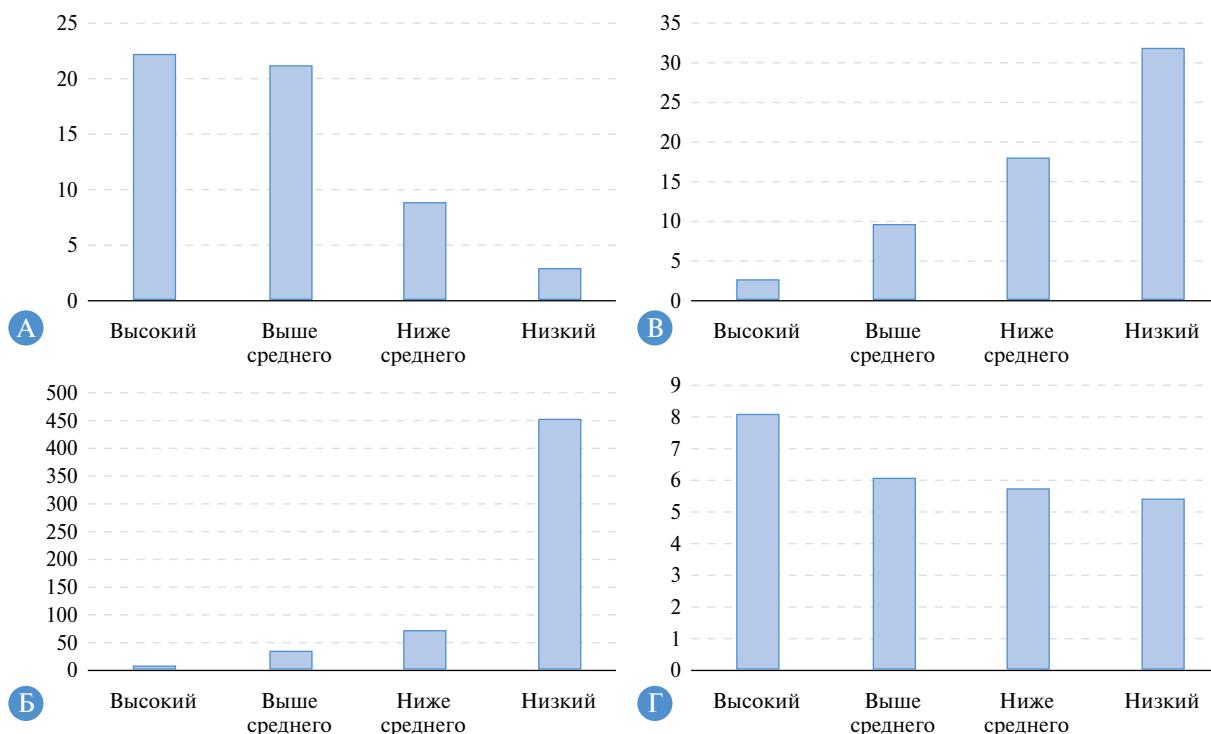


Рис. 1. Связь частоты кесарева сечения (А), материнской (Б) и неонатальной (В) смертности и уровня валового внутреннего продукта (Г) в зависимости от экономического развития региона

гии — 20,3%, Франции — 20,5%. Еще более заметны различия в странах Северной Европы: в Ирландии — 30,1% и Великобритании — 31,3%; тогда как в Нидерландах и Норвегии — в 2 раза ниже (15,2 и 15,8% соответственно).

В Российской Федерации в 2022 г. частота кесарева сечения достигла уровня 31,2% (рис. 2). Ежегодный прирост этого показателя в нашей стране в течение последних 10 лет составил в среднем около 0,7% (от 24% в 2012 г.).

Причины роста и пути снижения частоты кесарева сечения на современном этапе

В последние годы одним из драйверов роста частоты кесарева сечения во многих странах явились операции, проведенные по немедицинским показаниям, в первую очередь по желанию женщины [10].

ВОЗ выделяет пять групп немедицинских факторов, которые определяют частоту кесарева сечения:

- 1) предпочтения женщин и их семей;
- 2) мнение и убеждения медицинских работников;
- 3) удобство;
- 4) организация здравоохранения;
- 5) особенности финансирования.

Первые три группы факторов, носящих субъективный характер, сложно анализировать, тем не менее считается, что они влияют на частоту абдоминального родоразрешения. Женщины, предлагающие кесарево сечение, делают этот выбор, так как боятся вагинальных родов, или предполагают, что при возникновении осложнений помочь при естественном родоразрешении не будет оказана своевременно, или исходят из мнения, что кесарево сечение имеет свои преимущества [11]. Обычно это первородящие женщины старшей возрастной группы



Рис. 2. Частота кесарева сечения в Российской Федерации

или повторнородящие, имеющие неблагоприятный опыт предшествующих родов. Иногда это мнение поддерживается медицинскими работниками, так как в отличие от естественных родов плановое оперативное родоразрешение более управляемо и прогнозируемо. Возможность запланировать день родов также может иметь значение для некоторых семей, особенно в системе добровольного медицинского страхования, платных частных клиниках.

Учитывая растущее значение немедицинских факторов в частоте кесарева сечения, ВОЗ было подготовлено руководство по неклиническим подходам к снижению его частоты [12]. Рекомендации включают вмешательства:

- ориентированные на женщин — основаны на санитарном просвещении и состоят из учебных семинаров, направленных на формирование позитивного отношения к естественным родам;
- ориентированные на медицинских работников — включают внедрение руководств по клинической практике в сочетании с обязательным вторым мнением по показаниям к кесареву сечению, аудит оперативного родоразрешения и обеспечение своевременной обратной связи с медицинскими работниками;
- нацеленные на организации, учреждения или системы здравоохранения — рекомендуют использовать совместную модель оказания помощи акушерками и врачами, при которой врач, находясь на дому, обеспечивает консультирование и при необходимости выезжает на помощь.

Однако анализ, проведенный в Коクрановском систематическом обзоре, не подтвердил эффективность вмешательств, направленных на изменение отношения женщин, а также применение модели акушерка–врач [13]. Единственно полезным оказалось внедрение руководств по клинической практике, однако снижение частоты кесарева сечения было незначительным.

Большое исследование неклинических методов снижения частоты кесарева сечения проведено в Китае [14]. Была разработана программа санитарного просвещения (образовательные брошюры, онлайн- и офлайн-курсы, амбулаторные консультации). Одновременно разработана улучшенная политика кесарева сечения с процедурой второго заключения о необходимости операции (обязательность подтверждения заведующим отделения или старшим врачом), регулярные экспертные оценки показаний и частоты операций, внедрена система поощрений. Несколько учебных курсов было предоставлено акушеркам и доулям для улучшения их навыков. Однако, несмотря на серьезную подготовку и проведение мероприятий, достичь снижения частоты абдоминального родоразрешения не удалось.

Попытка увеличить количество родов через естественные родовые пути после предшествующего кесарева сечения была предпринята в Канаде путем обучения врачей инструкторами Канадского общества акушеров и гинекологов, проведения клинических аудитов, внедрения лучших практик, реализации набора конкретных мер в каждом исследуемом центре [15]. Затем специальные комитеты провели четыре трехмесячных цикла аудита в течение 1,5 года. Однако эта комплексная программа действий не повлияла на показатели частоты родов с рубцом на матке, материнскую и неонатальную заболеваемость.

Еще одно исследование было посвящено снижению частоты кесарева сечения в Квебеке [16]. В течение 1,5-летнего периода комитеты по аудиту больниц провели четыре трехмесячных цикла аудита, используя местные

данные для оценки правильности выбора показаний к кесареву сечению, обучения, обеспечения обратной связи врачам и внедрения передового опыта. Достоверного снижения частоты кесарева сечения достичь не удалось, так как его уменьшение (на 0,7%) произошло только в группе низкого риска, тогда как в группе высокого риска изменения отсутствовали.

Интересен опыт внедрения мероприятий по развитию системы здравоохранения, которые не были направлены конкретно на частоту кесарева сечения, но тем не менее снизили ее на 4% в северном регионе Ирана [17]. Меры включали: предоставление бесплатной базовой медицинской страховки всем лицам; сокращение наличных платежей за стационарное лечение; поддержку пациентов с инвалидностью или специфическими заболеваниями; продвижение врачей для работы в неблагополучных районах; увеличение числа специалистов и качества амбулаторных услуг. Важно, что наиболее значимое снижение частоты кесарева сечения имело место в группе оптимального детородного возраста (до 35 лет).

Несмотря на то что ВОЗ концентрирует внимание на немедицинских аспектах кесарева сечения, невозможно не учитывать прямые и непрямые факторы медицинского характера — технологии диагностики, лечения, здоровье популяции.

Одной из важных задач, стоящих перед персоналом, который оказывает помощь во время родов, является своевременная и точная диагностика гипоксии плода, так как гипоксия выступает главной причиной неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности. Основным методом, который в современном акушерстве используют с этой целью, является кардиотокография, анализирующая сердечный ритм плода. Однако кардиотокография обладает невысокой чувствительностью (45%) [18], поэтому экстренному оперативному родоразрешению часто подвергаются пациентки, у которых не подтверждается гипоксия плода, что ведет к неоправданному росту частоты интранатального кесарева сечения. Повышение надежности методов оценки состояния плода в родах представляет собой перспективный путь для разрешения этой проблемы.

Исследование, проведенное в Тайване, показало, что внедрение в работу родильного отделения электронной системы наблюдения и раннего предупреждения за состоянием матери и плода с алгоритмом интерпретации сердечного ритма способствует снижению частоты оперативного родоразрешения [19]. Эта интеллектуальная система слежения автоматически обращала внимание сотрудников на появление отклонений в состоянии роженицы/плода и указывала на необходимость применения алгоритмов действий во время родов. Внедрение указанной системы позволило в течение одного года снизить частоту кесарева сечения на 7,7% (с 31,0 до 23,3%).

Следующей по частоте причиной операции кесарева сечения в родах после гипоксии плода является несоответствие размеров головки плода и таза матери (клинически узкий таз), которое формируется на завершающей стадии родов (во втором периоде). Диагностика этого осложнения — одна из наиболее трудных задач в клиническом акушерстве, так как отсутствие объективных клинических симптомов на начальной стадии затрудняет своевременную постановку диагноза. Кесарево сечение при запоздалой постановке диагноза сопряжено с большими техническими трудностями, часто сопровождается тяжелыми травматическими осложнениями, гипоксией плода и неблагоприятными исходами для новорожденно-

го. В связи с этим нередко имеет место гипердиагностика клинически узкого таза, обусловленная опасением врача пропустить время, когда возможно безопасно провести оперативное родоразрешение.

Новое направление технологий ведения родов — внедрение ультразвуковой диагностики, которая до последнего десятилетия в основном решала задачи дородового обследования женщин и плода. Ультразвуковое исследование в родах позволяет объективизировать оценку вида, позиции и уровня положения головки плода, дает инструменты контроля за ее продвижением [20]. Использование ультразвукового контроля в родах дает возможность не только снизить частоту необоснованного абдоминального родоразрешения, но также улучшить исходы влагалищных оперативных родов [21].

В последние годы в акушерстве с целью снижения частоты и тяжести осложнений, которые прогрессируют с увеличением срока беременности, широко применяется индукция родов. Частота индукции родов в большинстве европейских стран составляет 20–25%, а в США превышает 32% [22]. Коクリановский систематический обзор показал, что индукция родов в доношенном сроке беременности снижает не только частоту кесарева сечения (RR — 0,90; CI 95%: 0,85–0,95), но также мертворождаемость (RR — 0,30; CI 95%: 0,12–0,75) и перинатальную смертность (RR — 0,31; CI 95%: 0,15–0,64) [23].

В 2014 г. Американский колледж акушеров и гинекологов выпустил консенсус по безопасному снижению первичных операций кесарева сечения [24]. Кроме рациональных подходов к индукции родов данный документ содержал рекомендации по ведению родов, которые отличались от классической схемы Фридмана. Консенсус значительно расширил границы латентной фазы родов, определил начало активной фазы с 5 см открытия зева матки против ранее принятых 4 см и удлинил допустимую нормальную продолжительность второго периода родов на 1 ч. Результаты первых оценок внедрения рекомендаций данного консенсуса показали возможность снижения частоты кесарева сечения у первородящих на 7–11%, у повторнородящих — на 0,2–2,8%. Наиболее заметное снижение отмечено при пролонгировании второго периода у женщин с эпидуральной анестезией в родах [25, 26]. Однако одновременно с этими данными появились сведения, что при снижении частоты операции кесарева сечения возрастают частота осложнений у матери (послеродовое кровотечение, разрыв промежности, эндометрит) и плода (гипоксия, инфекционные осложнения). Метаанализ обсервационных исследований подтвердил, что увеличение продолжительности второго периода родов сопровождается отчетливым увеличением материнских и неонатальных осложнений [27].

Демографическое определение границ репродуктивного периода женщины, в течение которого возможно зачатие и вынашивание ребенка, включает возраст от 15 до 44 (49) лет. Оптимальный период для первых родов — возраст 20–25 лет. В то же время в современном мире наблюдается отчетливая тенденция откладывания деторождения на более поздние сроки, особенно заметная в развитых странах. Отмечено, что с начала XX в. возраст первородящих в новом поколении на 5 лет больше, чем в предыдущем. В настоящее время он в среднем составляет 29 лет, а в крупных городах уже переступил порог в 30 лет [28]. По сравнению с возрастом менее 30 лет, риск завершения беременности путем кесарева сечения у перво- и повторнородящих в возрасте 30–34 года выше соот-

ветственно в 1,5 и 1,4 раза; в 35–39 лет — в 2,4 и 1,9 раза; 40 лет и старше — в 3,6 и 2,4 раза [29].

Одновременно с увеличением возраста растет количество женщин с избыточной массой тела и ожирением, гестационным сахарным диабетом, гипертензивными нарушениями, что сочетается с увеличением частоты осложнений беременности и закономерно ведет к росту частоты кесарева сечения [30].

Еще одна нарастающая проблема современного акушерства, связанная в том числе с поздним возрастом беременных, ожирением и диабетом, — увеличение размеров и веса плода [31]. При крупных размерах плода затрудненное течение родов, обусловленное аномалиями родовой деятельности, формированием диспропорции между размерами головки плода и таза матери, а также частое развитие гипоксии определяют высокий риск кесарева сечения в этой группе.

Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) среди мероприятий по снижению частоты кесарева сечения (таких как уравнивание стоимости кесарева сечения и вагинальных родов, информирование женщин о рисках кесарева сечения, обучение врачей и акушерок оперативному вагинальному родоразрешению, улучшение обеспеченности сельских регионов, ежегодное опубликование отчетов о частоте операций) важное место отводит использованию классификации кесарева сечения по Робсону, которая была рекомендована ВОЗ к повсеместному распространению [32].

Целями внедрения этой классификации являются:

- определение и анализ групп пациенток, которые вносят наибольший и наименьший вклад в частоту кесарева сечения;
- сравнение практики оказания медицинской помощи с лучшими показателями для передачи опыта;
- оценка эффективности мероприятий, направленных на оптимизацию частоты операции кесарева сечения;
- оценка качества оказания медицинской помощи путем анализа результатов родоразрешения в 10 группах классификации Робсона;
- повышение качества учета данных;
- рост осведомленности персонала о важности и необходимости интерпретации полученных данных.

Результаты использования классификации Робсона свидетельствуют, что ее эффективность как инструмента оптимизации кесарева сечения колеблется в зависимости от медицинского учреждения. Это закономерно обусловлено исходными различиями их уровня, обслуживаемой популяции, квалификацией медицинского персонала. Интересные результаты получены при сравнении частоты кесарева сечения в популяционных когортах Швеции и Канады (провинция Британская Колумбия) [33]. При относительно сопоставимых уровнях экономического развития и либеральной иммиграционной политике этих стран, но различных системах здравоохранения, территориально-географических особенностях и уровне народонаселения (10 млн в Швеции против 5,5 млн в Британской Колумбии Канады) частота кесарева сечения в изучаемый период составляла 17,3 против 31,2%. При этом среди первородящих со спонтанным началом родов она составляла 8,1 и 20,4% соответственно. В Швеции частота кесарева сечения в группе женщин с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения была на 30% меньше — 51,6 и 81,3%.

Следует отметить, что группа женщин с рубцом на матке в современном акушерстве определяет основной вклад в частоту кесарева сечения. Только в отдельных

перинатальных центрах и университетских клиниках частота кесарева сечения в этой группе составляет 20–24% [34]. В подавляющем большинстве родовспомогательных учреждений повторные операции кесарева сечения проводят в 60–90%, наиболее высокая частота в частных клиниках — 95–98% [35]. В Российской Федерации частота кесарева сечения у женщин с рубцом на матке в зависимости от федерального округа колеблется от 83 до 95%.

Оценка динамики показателей классификации Робсона полезна для принятия решений о путях снижения частоты оперативного родоразрешения. Так, в одних родовспомогательных стационарах оценка по Робсону указывает на резерв снижения за счет улучшения индукции и ведения родов [36], в других — индукции родов и улучшения оценки состояния плода [37]. Иногда необходимость снижения частоты абдоминального родоразрешения включает большее количество групп: первородящие, со спонтанным началом родов, плановой операцией кесарева сечения, а также с тазовым предлежанием плода [38]. Расширяет возможности анализа одновременная оценка с другими важными показателями. Так, исследование, проведенное в Латинской Америке, показало, что высокий уровень материнской смертности сочетался с высокой частотой кесарева сечения в группах 1 и 3 по классификации Робсона (перв- и повторнородящие со спонтанным началом родовой деятельности) [39].

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что показатель соотношения частоты кесаре-

ва сечения и перинатальной смертности значительно варьирует в зависимости от географического региона и уровня экономического развития стран, что необходимо учитывать при его оценке. При этом из-за большого количества вмешивающихся факторов прямое сопоставление частоты кесарева сечения и смертности неинформативно.

В связи с тем, что в современных условиях триггеры роста частоты операции кесарева сечения являются не только медицинские, но и социально-экономические факторы, клинические руководства и меры, направленные на работу медицинского персонала и прямо ориентированные на снижение частоты кесарева сечения, оказались малоэффективными. Более того, имеются данные об увеличении частоты осложнений для матери и плода при ограничении показаний к кесареву сечению.

Современное состояние проблемы снижения частоты кесарева сечения указывает на необходимость комплексного решения с использованием как клинических, так и неклинических подходов (табл.1).

Заключение

Таким образом, рекомендованная в 2015 г. частота кесарева сечения в 10–15% в настоящий момент не соответствует современному уровню социально-экономического

Таблица 1. Современные подходы для снижения частоты кесарева сечения

		Ориентированные на женщин
Неклинические		Разработка современных образовательных программ для школьников и молодежи, пропагандирование в информационном медийном пространстве культуры реализации репродуктивной функции в оптимальном возрасте в комплексе с проводимыми государством мерами поддержки семей с детьми
Санитарное просвещение семейных пар для формирования позитивного отношения к естественным родам		
Ориентированные на медицинских работников		
Внедрение принципов оказания помощи, представленных в клинических рекомендациях, в повседневную практику медицинских работников путем тренингов		
Ориентированные на учреждения или систему здравоохранения		
Совершенствование схем маршрутизации пациентов в перинатальные центры, которые могут проводить родоразрешение пациенток группы риска		
Распространение позитивного опыта по снижению частоты кесарева сечения на другие учреждения		
Обеспечение консультативной помощи при решении вопроса об оперативном родоразрешении (второе мнение)		
Регулярный аудит частоты и показаний к оперативному родоразрешению (персональный, между учреждениями и регионами), в том числе с использованием классификации кесарева сечения по Робсону		
Клинические		Оптимизация выбора показаний к методу родоразрешения в группе женщин с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения для повышения частоты естественных родов
Рациональное использование индукции родов как метода снижения частоты кесарева сечения в группе риска		
Ведение родов с учетом новых данных о продолжительности их периодов и современного определения активной фазы		
Совершенствование технологий электронного мониторинга состояния плода в родах с использованием интеллектуальных систем поддержки решения, регулярным тренингом персонала и внедрением клинических алгоритмов действия		
Обучение акушеров-гинекологов технике ультразвукового исследования в родах (с включением в требования профессионального стандарта)		

устройства и развития мира, что и отражает продолжающийся ее рост.

Снижение частоты кесарева сечения не может быть самоцелью, и возвращение к преобладанию в популяции естественных родов невозможно только в результате изменения акушерской тактики. Безопасно снизить частоту кесарева сечения можно только при комплексном подходе, который включает новые решения, улучшающие качество оказания медицинской помощи в целом, — социальные меры поддержки семей, оптимизацию медицинских процессов, внедрение интеллектуальных автоматизированных систем поддержки принятия решения,

совершенствование медицинских технологий ведения беременности и родов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе // Вестник РАМН. — 2015. — Т. 70. — № 3. — С. 348–354. [Grinin VM, Shestemirowa EI. Demographic ageing in Russia at the present stage. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):348–354. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1332>
- Иванова А.Е., Семенова В.Г., Сабгайда Т.П. Резервы снижения смертности в России, обусловленные эффективностью здравоохранения // Вестник РАМН. — 2021. — Т. 91. — № 9. — С. 865–878. [Ivanova AE, Semenova VG, Sabgajda TP. Rezervy snizheniya smertnosti v Rossii, obuslovlenyye effektivnost'yu zdravoohraneniya. *Annals of the Russian Academy of Sciences*. 2021;91(9):865–878. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S086958732109005X>
- Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 3. — С. 10–14. [Savel'eva GM. Kesarevo sechenie i ego rol' v sovremennom akusherstve. *Akushерство и гинекология*. 2008;(3):10–14. (In Russ.)].
- Molina G, Weiser TG, Lipsitz SR, et al. Relationship between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. *JAMA*. 2015;314(21):2263–2270. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15553>
- Betran AP, Ye J, Moller AB, et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6):005671. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh.2021.005671>
- Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, et al. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG*. 2016;123(5):745–753. doi: <https://doi.org/10.1136/bmigh-2021-005671>
- Baron YM. Caesarean Section Rates Versus Stillbirth Rates. *Critical Care Obstetrics and Gynecology*. 2016;2(1):1–14.
- Carter ED, Walker PN. Estimating c-section coverage: Assessing method performance and characterizing variations in coverage. *J Glob Health*. 2022;12:08002. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.12.08002>
- Alipour A, Hantoushzadeh S, Hessami K, et al. A global study of the association of cesarean rate and the role of socioeconomic status in neonatal mortality rate in the current century. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):821. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05133-9>
- Brown RC, Mulligan A. “Maternal Request” Caesarean Sections and Medical Necessity. *Clin Ethics*. 2023;18(3):312–320. doi: <https://doi.org/10.1177/14777509231183365>
- Colomar M, Opiyo N, Kingdon C, et al. Do women prefer caesarean sections? A qualitative evidence synthesis of their views and experiences. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251072. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251072>
- WHO Recommendations Non-Clinical Interventions to Reduce Unnecessary Caesarean Sections. Geneva: World Health Organization; 2018. 82 p.
- Chen I, Opiyo N, Tavender E, et al. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005528. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005528.pub3>
- Zhang L, Zhang L, Li M, et al. A cluster-randomized field trial to reduce cesarean section rates with a multifaceted intervention in Shanghai, China. *BMC Med*. 2020;18(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1491-6>
- Roberge S, Boutin A, Bujold E, et al. Impact of Audits and Multifaceted Intervention on Vaginal Birth After Caesarean: Secondary Analysis of the QUARISMA Trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(5):608–615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.044>
- Johri M, Ng ESW, Bermudez-Tamayo C, et al. A cluster-randomized trial to reduce caesarean delivery rates in Quebec: cost-effectiveness analysis. *BMC Med*. 2017;15(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0859-8>
- Sarbaz M, Mousavi Baigi SF, Manouchehri Monazah F, et al. The trend of normal vaginal delivery and cesarean sections before and after implementing the health system transformation plan based on ICD-10 in the northeast of Iran: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2023;6(3):e1131. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1131>
- Singh SK, Kumar R, Agarwal A, et al. Intrapartum cardiotocographic monitoring and its correlation with neonatal outcome. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(11):7398–7405. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1525_22
- Cheng PJ, Cheng YH, Shaw SSW, et al. Reducing primary cesarean delivery rate through implementation of a smart intrapartum surveillance system. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):126. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00867-y>
- Dall'Asta A, Angeli L, Masturzo, B et al. Prediction of spontaneous vaginal delivery in nulliparous women with a prolonged second stage of labor: the value of intrapartum ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):642.e1–642.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.045>
- Katzir T, Brezinov Y, Khairish E, et al. Intrapartum ultrasound use in clinical practice as a predictor of delivery mode during prolonged second stage of labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(3):763–770. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06469-5>
- Dögl M, Romundstad P, Berntzen LD, et al. Elective induction of labor: A prospective observational study. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208098. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208098>
- Middleton P, Shepherd E, Morris J, et al. Induction of labour at or beyond 37 weeks’ gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD004945. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004945.pub5>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine; Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):179–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.026>

25. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, et al. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):57–67. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000278>
26. Zipori Y, Grunwald O, Ginsberg Y, et al. The impact of extending the second stage of labor to prevent primary cesarean delivery on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):191.e1–191.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.028>
27. Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, et al. Maternal and neonatal outcomes following a prolonged second stage of labor: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:62–69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.018>
28. Waldenström U. Postponing parenthood to advanced age. *Ups J Med Sci.* 2016;121(4):235–243. doi: <https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1201553>
29. Rydahl E, Declercq E, Juhl M, et al. Cesarean section on a rise—Does advanced maternal age explain the increase? A population register-based study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210655. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210655>
30. Giouleka S, Tsakiridis I, Koutsouki G, et al. Obesity in Pregnancy: A Comprehensive Review of Influential Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023;78(1):50–68. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001091>
31. Ma X. Burden and Trend of Macrosomia and Large-for-Gestational-Age Neonates Attributable to High Pre-Pregnancy Body Mass Index in China, 2013–2017: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Healthcare (Basel).* 2023;11(3):331. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11030331>
32. Visser GHA, Ayres-de-Campos D, Barnea ER, et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *Lancet.* 2018;392(10155):1286–1287. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32113-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32113-5)
33. Muraca GM, Joseph KS, Razaz N, et al. Crude and adjusted comparisons of cesarean delivery rates using the Robson classification: A population-based cohort study in Canada and Sweden, 2004 to 2016. *PLoS Med.* 2022;19(8):e1004077. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004077>
34. Гурьев Д.Л., Охапкин М.Б., Гурьева М.С., и др. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // *Доктор.Ру.* — 2019. — Т. 159. — № 4. — С. 8–13. [Gur'ev DL, Ohapkin MB, Gur'eva MS, i dr. Snizhenie chastyoti kesareva secheniya i perinatal'nyh poter' v stacionare urovnya 3A s ispol'zovaniem klassifikacii Robsona. *Doktor.Ru.* 2019;159(4):8–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13>
35. Piva VMR, Voget V, Nucci LB. Cesarean section rates according to the Robson Classification and its association with adequacy levels of prenatal care: a cross-sectional hospital-based study in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):455. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05768-2>
36. Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Зверко В.Л., и др. Анализ частоты операций кесарева сечения по классификации Робсона // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 148–154. [Kuharchik YuV, Gutikova LV, Zverko VL, i dr. Analiz chastyoti operacii kesareva secheniya po klassifikacii Robsona. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2020;10(2):148–154. (In Russ.)]
37. Чурганова А.А., Гуржиханова М.Х., Алиева Ф.Н., и др. Значение аудита методов родоразрешения в оптимизации показаний к кесареву сечению и снижению его частоты в современном акушерстве // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 44–49. [Churganova AA, Gurzhihanova MH, Alieva FN, et al. Role of the audit of delivery methods for optimizing the indications for cesarean section and reducing its frequency in clinical practice. *Voprosy ginekologii, akushersvya i perinatologii.* 2021;20(2):44–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-44-49>
38. Мирошников А.Е., Жаркин Н.А., Шевцова Е.П., и др. Акушерский аудит частоты кесарева сечения в стационаре II уровня за 2016–2019 гг. на основе классификации М. Робсона // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* — 2020. — Т. 76. — № 4. — С. 65–67. [Miroshnikov AE, Zharkin NA, Shevcova EP, i dr. Akusherskij audit chastyoti kesareva secheniya v stacionare II urovnya za 2016–2019 gg. na osnove klassifikacii M. Robsona. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2020;76(4):65–67. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4\(76\)-65-67](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4(76)-65-67)
39. Sosa C, de Mucio B, Colomar M, et al. The impact of maternal morbidity on cesarean section rates: exploring a Latin American network of sentinel facilities using the Robson's Ten Group Classification System. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):605. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05937-3>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор [*Oleg R. Baev*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [**address:** 4 Academician Oparin str., 117997, Moscow, Russia]; **e-mail:** metod_obsygyn@hotmail.com, **SPIN-код:** 5058-7295, **ORCID:** <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8572-1971>

**А.А. Пранович¹, Г.Г. Кармазановский¹, Е.С. Сирота²,
М.А. Фирсов³, П.А. Симонов³,
А.И. Юнкер³, М.Х. Джатдоева¹, Д.А. Хубиев⁴**

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского,
Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

⁴Центр медицинской помощи «DocCity», Черкесск, Российская Федерация

Радиомика при мочекаменной болезни: систематический обзор текущих применений, ограничений и будущих направлений

Приведенный анализ доступных в международной литературе исследований показывает, что применение радиомики при мочекаменной болезни представляет собой быстро развивающееся направление в медицинской науке. Судя по общему числу исследований, включенных в настоящий обзор, очевидно, что диагностические приложения, которые связаны с лучевой диагностикой, в основном близки к внедрению в урологическую практику, в то время как во многих работах авторы утверждают, что функция предложенной ими модели может быть дополнительно оптимизирована после введения большего количества данных. Текстурный анализ изображений камней значительно повысил точность прогнозирования типа камня в почках. Такие достижения в области технологий медицинской визуализации и машинного обучения, вероятно, будут более широко использоваться в рутинном клиническом лечении мочекаменной болезни в ближайшем будущем. Тем не менее еще есть возможности для дальнейшего совершенствования алгоритмов машинного обучения в целях повышения чувствительности и специфичности методов автоматической классификации.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, радиомика, текстурный анализ, машинное обучение, искусственный интеллект

Для цитирования: Кармазановский Г.Г., Пранович А.А., Сирота Е.С., Фирсов М.А., Симонов П.А., Юнкер А.И., Джатдоева М.Х., Хубиев Д.А. Радиомика при мочекаменной болезни: систематический обзор текущих применений, ограничений и будущих направлений. Вестник РАМН. 2024;79(5):393–405. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17953>

393

Введение

Общемировая заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) составляет 56,67 случая на 100 тыс. населения. По данным исследовательского центра по изучению глобального бремени болезней (GBD), включающим

204 страны, за 2019 г. наибольшая распространенность МКБ зафиксирована в странах Восточной Европы и на территории Российской Федерации [1]. При этом прогнозируется, что до 15% населения в мире столкнется с данным заболеванием в течение жизни [2, 3]. Российская группа ученых (А.Д. Каприн и соавт., 2022) провела

**A.A. Pranovich¹, Г.Г. Karmazanovsky¹, Е.С. Sirota², М.А. Firsov³, П.А. Simonov³,
А.И. Junker³, М.Х. Dzhatdoeva¹, Д.А. Khubiev⁴**

¹A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴Medical Care Center “DocCity”, Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, Russian Federation

Radiomics in Urolithiasis: a Systematic Review of Current Applications, Limitations and Future Directions

Radiomic image analysis of kidney stones has significantly improved the accuracy of kidney stone type prediction. Such advances in medical imaging technologies and machine learning are likely to be more widely used in routine clinical management of KSD in the near future. However, there is still room for further improvement of machine learning algorithms to improve the sensitivity and specificity of automatic classification methods. Creating a network of centralized database for each type of stone, including demographic and general information about patients, urine, blood parameters, other laboratory tests, treatment methods and their results, will allow the development of a more reliable machine learning algorithm for personalized medicine for KSD.

Keywords: urolithiasis, radiomics, texture analysis, machine learning, artificial intelligence

For citation: Pranovich AA, Karmazanovsky GG, Sirota ES, Firsov MA, Simonov PA, Junker AI, Dzhatdoeva MH, Khubiev DA. Radiomics in Urolithiasis: a Systematic Review of Current Applications, Limitations and Future Directions. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):393–405. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17953>

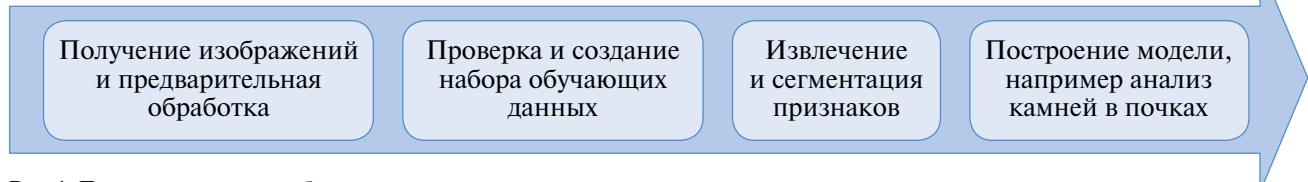


Рис. 1. Последовательность рабочего процесса радиомики

эпидемиологическое исследование, в котором изучена заболеваемость МКБ в России с 2005 по 2020 г. Одним из результатов исследования явилось то, что заболеваемость и распространенность МКБ среди взрослого населения неуклонно растет во всех регионах Российской Федерации, а заболеваемость среди детей остается стабильной. Причины этого факта обсуждаются и в настоящее время окончательно неизвестны [4].

Экспоненциальный рост цифровизации медицины привел к тому, что сектор здравоохранения начал использовать искусственный интеллект (ИИ) для управления и оптимизации сбора и использования данных. Применение возможностей ИИ в контексте медицинской визуализации известно как радиомика. Радиомика — это количественный метод, который извлекает обширные объемы полезных данных из медицинских и рентгенографических изображений. На основе радиомики создаются модели обучения, которые используются в алгоритмах характеристики данных, такие как машинное обучение, глубокое машинное обучение и искусственные нейронные сети [5].

Одними из перспективных направлений применения машинного обучения в диагностике МКБ являются обработка медицинских изображений и постановка диагноза на этой основе. «Золотой стандарт» диагностики МКБ — проведение компьютерной томографии (КТ) с получением данных в отраслевом стандарте DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) с теговой организацией «пациент—исследование—серия—изображение (кадр или серия изображений)». КТ-изображение является результатом вычислений, а не проекционным теневым изображением. Учитывая сложность интерпретации полученных изображений с учетом несколько тысяч оттенков серого, перспективным представляется использование технологии компьютерного зрения и машинного обучения для решения обозначенных задач [6].

Эти алгоритмы количественно оценивают текстурную информацию, используя методы анализа из области ИИ для анализа больших данных. Большие данные описывают «большие объемы высокоскоростных, сложных и переменных данных, которые требуют передовых методов и технологий для сбора, хранения, распространения, управления и анализа информации» [7].

Радиомика преобразует медицинские изображения в количественные данные, а также предоставляет биомаркеры на основе изображений для помощи в принятии клинических решений и улучшения точной медицины [8]. Целью радиомики является улучшение диагностики за счет использования ИИ для оптимизации диагностической и прогностической информации [9, 10]. Она превосходит человеческую способность идентифицировать ключевые характеристики изображений, незаметные для невооруженного человеческого глаза, собирая скрытые объективные данные, которые могут повлиять на последующие решения о лечении [11].

Успехи в области онкологии привлекли внимание к применению радиомики при доброкачественных уrolогических заболеваниях, особенно при МКБ. Последовательность рабочего процесса радиомики при МКБ схематично представлена на рис. 1.

Хотя радиомика при МКБ все еще находится в зачаточном состоянии, она имеет потенциал для широкомасштабного внедрения. Дальнейшее ее развитие может позволить оптимизировать ведение пациентов, создать персонифицированные модели профилактики и метафилактики МКБ. Ее наибольший потенциал заключается в корреляции с общепринятыми диагностическими и терапевтическими факторами.

Методика поиска и анализа литературы

Обзор медицинской литературы по использованию радиомики при диагностике и лечении МКБ, опубликованной в период с 2000 по 2022 г., был проведен в ноябре 2023 г. с использованием данных информационно-аналитических систем MEDLINE, Scopus, Google Scholar и Web of Science. Стратегия поиска проводилась в соответствии с критериями PICO (пациент—вмешательство—сравнение—исход), согласно которой пациентам с МКБ (P) диагноз валидировался с помощью алгоритмов на основе радиомического анализа и/или тактика лечения выбиралась с применением алгоритмов радиомики, в основе которого лежал текстурный анализ (I) в сравнении с традиционными методами биомедицинской статистики (C) с последующей оценкой достоверности примененных алгоритмов машинного обучения (O).

Для поиска медицинской литературы были использованы следующие ключевые слова: «радиомика», «текстурный анализ», «мочекаменная болезнь», «искусственный интеллект», «нейронные сети», «машинное обучение».

Критерии включения: оригинальные статьи по применению радиомики при МКБ; полнотекстовые статьи по диагностике, планированию лечения, прогнозированию результатов лечения МКБ на основе радиомики.

Критерии исключения: обзорные статьи; отчеты о клинических случаях; аннотации; экспериментальные и лабораторные исследования на животных.

В результате поиска отобрано 89 научных публикаций. После скрининга на соответствие критериям включения было исключено 18 научных публикаций, 61 исследование отобрано для детального анализа.

Результаты анализа литературы

Определение химического состава конкремента

Определение типа камней в почках — важный шаг в лечении МКБ для достижения удовлетворительного терапевтического результата. «Золотым стандартом» определения химического состава камня являются инфра-

красная спектроскопия и рентгеновская дифракция. Оба метода признаны мировым медицинским сообществом надежными и широко используются. Однако данные методы требуют специализированного оборудования, которое имеется только в лабораториях, что сопряжено со значительными финансовыми и временными затратами. Сейчас недостаточно удалить камень тем или иным оперативным методом, так как минералогический состав камня служит основой для диагностики и определения тактики лечения [12]. Степень риска рецидива камнеобразования определяется химическим составом конкремента и тяжестью заболевания [13].

В свою очередь, применение текстурного анализа и глубокого машинного обучения с использованием данных КТ дает уникальную возможность определить химический состав камня неинвазивным методом. Ряд исследователей сообщают об определении состава камней непосредственно по данным КТ-исследований в ручном режиме [14, 15].

J. Zheng et al. разработали радиомическую модель, которая позволила в предоперационном периоде выявить инфекционные камни с дальнейшей валидацией [16]. Были проанализированы КТ-изображения 1198 пациентов с МКБ, и извлечены 24 лучшие радиомические характеристики из 1316, доработанные LASSO. Номограмма показала благоприятную калибровку и распознавание инфекционных камней как в обучающем, так и в трех проверочных наборах (площадь под кривой — 95%; доверительный интервал — соответственно 0,898 (0,840–0,956); 0,832 (0,742–0,923); 0,825 (0,783–0,866) и 0,812 (0,710–0,914)).

Аналогичную работу провели J.S. Kriegshauser et al. [17], оценивая эффективность применения различных алгоритмов машинного обучения для определения состава камня по КТ-изображениям. Были отобраны КТ-изображения 32 камней размером 3–10 мм. Методом инфракрасной спектрометрии определен состав камней с помощью пяти многопараметрических алгоритмов: нейросети, дерева решений (Decision Tree), случайного леса (Random Forest), метода опорных векторов (Support Vector Machine), гибридного алгоритма Байесовского классификатора с деревом решений (Naive Bayes Tree), проанализировано 52 радиомические характеристики. При этом максимальная точность (100%) при определении компонентного состава камня была при классификации конкрементов по содержанию в составе мочевой кислоты. Нейросеть, метод Support Vector Machine и алгоритм Naive Bayes Tree показали наилучшую точность в диагностике состава конкрементов. Противоположный результат выдали алгоритмы Decision Tree и Random Forest. К минусам данных алгоритмов можно отнести то, что при анализе КТ-изображении камней, не содержащих мочевую кислоту, точность диагностики снижается до 75%, что недостаточно для эффективной диагностики.

Кроме того, тип камня можно определять по внешнему виду, текстуре и сечению цифровых изображений компьютерной томографии и цифровой видеосъемки. Так, N. Grosse Hokamp et al. [18] использовали двухэнергетическую КТ и машинное обучение для прогнозирования различного состава камней, включая вевеллит (моногидрат оксалата кальция), ведделлит (дигидрат оксалата кальция), апатит (фосфат кальция), цистин, струвит (фосфат магния и аммония), мочевую кислоту (урицит) и ксантины. H.W. Chen et al. [19] создали прогностическую модель с радиомикронной сигнатурой на основе изображений нативной КТ и независимых кли-

нических предикторов для обнаружения инфекционных камней, где площадь под кривой (AUC) составила 0,825.

В своем исследовании A. Abraham et al. [20] разработали автоматизированную систему детекции, позволяющую при эндоскопии различать шесть типов камней. Используя набор данных микроскопических изображений, полученных со смартфона, E.G. Onal et al. [21] оценили систему распознавания изображений, позволяющую быстро и точно классифицировать четыре типа камней в почках. Аналогично V. Estrade et al. [22] применили метод глубокого обучения к цифровым эндоскопическим видеопоследовательностям для автоматического определения морфологии камня в процессе его фрагментации. Используя клинические характеристики и особенности кишечной микробиоты, L. Xiang et al. [23] предсказали развитие вевеллита (моногидрат оксалата кальция). Указанные исследования, включая их цели, используемые методы ИИ и результаты, обобщены в табл. 1.

Определение локализации камней и дифференциальная диагностика

Хотя достижения в радиологии улучшили возможности дифференциации флеголитов от камней мочеточника, они по-прежнему представляют собой трудную диагностическую задачу, особенно в неотложных ситуациях, что приводит к ненужному вмешательству и связанным с этим финансовым и ресурсным нагрузкам.

Впервые описанные в XIX в. флеголиты представляют собой слои кальцинированной фиброзной ткани, покрытые слоем эндотелия, который переходит в интимальный слой стенки вены [27]. Отличительными характеристиками флеголита являются центральная прозрачность, признак хвоста кометы и анатомическое распределение [28].

T. De Perrot et al. [29] в своем исследовании провели дифференциальную диагностику между конкрементами мочеточника и флеголитами с помощью улучшения использования низкодозной КТ без контрастного усиления. Были отобраны 369 пациентов с 211 камнями в почках и 201 флеголитом для независимого обучения и 43 пациента с 24 камнями в почках и 23 флеголитами в группу тестирования для обучения и экспериментирования с классификатором машинного обучения. Модель выбрана с использованием стратегии перекрестной проверки, которая позволила выбрать лучший классификатор машинного обучения — AdaBoost. Около 147 029 радиомических показателей, извлеченных из КТ-изображений, были использованы для прогностической модели. Данный классификатор показал высокие показатели чувствительности (91,7%) и специфичности (78,3%) при значении ROC-AUC 0,902, а общая точность составила 85,1%.

Указанное исследование продемонстрировало хорошие результаты применения текстурного анализа для дифференцировки флеголита и мочевых камней. Но возможно ли применять его для определения наличия конкремента в почках? Наданный вопрос дало ответ исследование A. Parakh et al. [30], в котором проведен анализ КТ-изображений для определения наличия конкремента с дальнейшей классификацией по группам в зависимости от размера камня. В исследовании использовались КТ-изображения 535 пациентов с подозрением на МКБ, которые были получены на двух сканерах (S1 и S2). Конкременты присутствовали на 279 снимках и отсутствовали на 256. В качестве тестового набора отобрано по 50 КТ-изображений с каждого сканера, остальные 435 были использованы для разработки каскадных классификаторов. Разработано девять моделей с помощью комбинаций различных источников

Таблица 1. Краткая характеристика ключевых исследований в определении химического состава камней с использованием методов машинного обучения

Авторы	Цель	Материал	Метод(ы)	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность
Xiang et al., 2021 г. [23]	Прогнозирование оксалатно-кальциевого камня в почках	Пациенты и компонентный состав камня	Машинное обучение (RF)	Н/д	Н/д	Н/д
Kazemi et al., 2017 г. [24]	Прогнозирование типа камня в почках	Пациенты и компонентный состав камня	Машинное обучение (на основе ансамбля данных)	97,10	Н/д	Н/д
Sacchi et al., 2019 г. [25]	Прогнозирование состава камней в почках	Компонентный состав камня	Машинное обучение (K-ближайшие соседи)	98,17	98,00	98,60
Grosse Hokamp et al., 2020 г. [18]	Прогнозирование основного компонента чистых и смешанных камней в почках	КТ-изображения	Машинное обучение (поверхностная нейронная сеть)	91,10	Н/д	Н/д
Black et al., 2020 г. [26]	Прогнозирование состава камней в почках	Цифровые фотографии камни	Машинное обучение (РесНет-101)	94,12 для мочевой кислоты	97,83 для мочевой кислоты	97,83 для мочевой кислоты
Zheng et al., 2021 г. [16]	Определение инфекционного камня в естественных условиях	КТ-изображения	Машинное обучение (ЛАССО)	Н/д	Н/д	Н/д
Abraham et al., 2022 г. [20]	Прогнозирование состава камней в почках	Демографические и клинические результаты анализов мочи, КТ-изображения	Машинное обучение (XG Boost)	91,00	26,00	Н/д
Chen et al., 2022 г. [19]	Прогнозирование наличия мочевой кислоты в составе почечных камней	Клинические параметры, КТ-изображения	Машинное обучение	Н/д	100	91,20
Onal et al., 2022 г. [21]	Прогнозирование состава камней в почках	Микроскопические изображения камня	Глубокое машинное обучение (CNN)	88,00	Н/д	Н/д
Estrade et al., 2022 г. [22]	Прогнозирование состава камней в почках	Эндоскопическое цифровое изображение и видео камня	Глубокое машинное обучение (CNN)	88 ± 6	80 ± 13	92 ± 2

обучающих данных. Значение AUC для автоматической детекции конкриментов было от 0,92 до 0,95 в зависимости от модели. Модель GrayNet-SB показала 95%-ю точность по сравнению с ImageNet-SB, где точность составила 91%, и Random-SB — 88%. В исследовании авторами была показана эффективность каскадной сверточной искусственной нейронной сети (ИНС). При использовании этого подхода мочевыводящие пути обнаруживаются с помощью первой модели, а камни — с помощью второй модели указанной нейронной сети.

Интересным также представляется исследование F. Homayounieh et al. [31], которые в своей работе проанализировали 202 пациента с камнями в почках, которым было проведено КТ-исследование на трех различных аппаратах компьютерной томографии с использованием автономного прототипа radiomics. Данное исследование отразило способность автоматически сегментированной рентгеномики всей почки оценить количество камней и стратегию лечения по снимкам КТ и также прогнозировать гидroneфроз. Выделено 1690 радиомических характеристик первого и более высокого порядка для каждой почки, которые были проанализированы с использованием логистического регрессионного анализа. Среди 202 только 28 пациентам (18%) потребовалось хирургическое лечение. Матрица сопутствующих заболеваний серого цвета (GLCM) и матрица продолжительности цикла серого цвета (GLRLM) дифференцировали пациентов на группы хирургического лечения и без него (AUC — 0,91; 95%-й ДИ: 0,85–0,92). Рентгеномика более высокого порядка (матрица зон размеров серого уровня — GLSZM) дифференцировала почки с гидroneфрозом и без него (AUC — 0,99; $p < 0,001$), а также почки с различным объемом камней (AUC — до 0,89; 95%-й ДИ: 0,89–0,92).

D. Li et al. [32] использовали нативную КТ и глубокое машинное обучение, чтобы исключить ложноположительные области из камней в почках. A. Caglayan et al. [33] изучили эффективность модели глубокого обучения для выявления камней в почках на КТ-изображениях без контрастного усиления в различных плоскостях в зависимости от размера камня. Сагиттальная плоскость обеспечила лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с другими плоскостями. M. Längkvist et al. [34] создали алгоритм компьютерного обнаружения, который позволяет выявить камень мочеточника при КТ. Аналогично K. Sudharson et al. [35] разработали алгоритм с использованием классификатора машинного обучения на основе машины опорных векторов (SVM) для выявления камней в почках, кист и опухолей с помощью ультразвукового исследования.

Некоторые исследователи пытались использовать автоматизированное машинное обучение для обнаружения камней в почках. Например, K. Yildirim et al. [36] применили модель глубокого обучения для автоматического обнаружения и локализации камней в почках по данным КТ-изображений в плоскости. Y. Cui et al. [37] также сообщили об автоматическом обнаружении камней в почках на изображениях нативной КТ с использованием глубокого обучения и метода оценки нефролитометрии (STONE). Чтобы справиться с шумом КТ, D.C. Elton et al. [38] использовали искусственную нейронную сеть (модель U-Net) для автоматического обнаружения и количественного определения объема мелких камней на КТ-изображениях в плоскости. R. Babajide et al. [39] проанализировали эффективность метода машинного обучения для автоматического обнаружения и характеристики камней в почках по сравнению с ручной

диагностикой. Данные показали, что алгоритм машинного обучения более точно аппроксимирует границу камня с чувствительностью и специфичностью 100%.

В большинстве исследований камней в почках для диагностики используются различные методы медицинской визуализации, включая рентген, КТ и МРТ. Тем не менее лишь в нескольких исследованиях клинические характеристики использовались для диагностики МКБ. Так, N.L. Kavoussi et al. [40] предложили использовать радиомические характеристики камня, суточную мочу и клинические данные для разработки методов метафилактики. Возраст, пол и индекс массы тела, по мнению исследователей, — три переменные, которые оказывают наибольшее влияние на обучение моделей прогнозирования.

Указанные исследования, включая их цели, используемые методы ИИ и результаты, обобщены в табл. 2.

Определение тактики лечения и прогнозирование результатов

Лечение МКБ делится на хирургическое и консервативное. Хирургическое лечение включает такие операции, как дистанционная литотрипсия (ДЛТ), контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) и перкутанская нефролитотрипсия (ПНЛ). Одним из основных методов фрагментации мочевых камней без повреждения кожных покровов, при помощи ударных волн, является ДЛТ, в основном используемая для лечения камней малых и средних размеров.

M. Mannil et al. [41] в своем исследований использовали трехмерный текстурный анализ с алгоритмом Random Forest для дополнительной прогностической информации для успешной ДЛТ. Значимыми переменными были индекс массы тела (AUC — 0,68), размер камня (AUC — 0,58) и расстояние от камня до кожи (AUC — 0,63). Было проанализировано 256 радиомических характеристик каждого камня в почках с использованием пяти широко применяемых моделей машинного обучения. Классификатор Random Forest и характеристики по трехмерному текстурному анализу продемонстрировали AUC, равный 0,79, а включение клинических переменных в модель позволило увеличить точность распознавания до 0,85.

Год спустя эти же авторы в своем исследовании доказали принцип использования КТ-изображений конкриментов с применением текстурного анализа с целью прогнозирования количества ударных волн для распада камней. В данном исследовании было использовано 34 КТ-изображения конкриментов. Различие в размерах камней с разным химическим составом проводилось с помощью теста Краскела—Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для прогнозирования необходимого количества ударных волн были предложены три модели: линейная регрессия, SMOreg и простая линейная регрессия. Используя среднее количество необходимых ударных волн в качестве порогового значения, коэффициенты корреляции и AUC (0,84), высокая точность для определения количества ударных волн в соответствии с размерами камней и их химическим составом была обнаружена у модели SMOreg (чувствительность — 94%; специфичность — 59%) [42].

Обращает на себя внимание комплексное исследование O. Jemil et al. [43], направленное на прогнозирование результатов ДЛТ. В своей работе авторы использовали шкалу Хаунсфилда и вариации неоднородности камней. В исследование было включено 220 пациентов после ДЛТ. Коэффициент вариации плотности камней и другие пара-

Таблица 2. Краткая характеристика ключевых исследований в диагностике мочекаменной болезни с использованием методов машинного обучения

Авторы	Цель	Материал	Метод(ы)	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность
Längkvist et al., 2018 г. [34]	Обнаружение камней в почках на КТ-изображениях	КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (CNN)	Н/д	100,00	Н/д
Parakh et al., 2019 г. [30]	Обнаружение камня мочеточника на КТ-изображениях	КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (CNN)	95,00	94,00	96,00
De Perrot et al., 2019 г. [29]	Дифференциация камней в почках и флегиолитов на изображениях низкодозной КТ	КТ-изображения	Машинное обучение (AdaBoost)	85,10	91,70	78,30
Cui et al., 2021 г. [37]	Обнаружение и оценка количества камней в почках на основе STONE нефролитометрии	КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (CNN)	Н/д	95,90	Н/д
Sudharson et al., 2021 г. [35]	Обнаружение аномалий почек по зашумленным ультразвуковым изображениям	УЗИ-изображения	Машинное обучение (SVM) и глубокое машинное обучение (CNN)	87,31 в шуме, уровень 0,02	Н/д	Н/д
Yildirim et al., 2021 г. [36]	Обнаружение камней в почках с помощью коронарных КТ-изображений	КТ-изображения	Машинное обучение (XResNet5)	96,82	95,76	97,00
Elton et al., 2022 г. [38]	Обнаружение камней в почках с помощью коронарных КТ-изображений	КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (CNN) и машинное обучение (3DU-сети)	Н/д	86,00	Н/д
Li et al., 2022 г. [32]	Обнаружение камней в почках на КТ-изображениях	КТ-изображения	Машинное обучение (PecUNet)	99,95	96,61	99,97
Babaijide et al., 2022 г. [39]	Обнаружение камней в почках и измерение характеристик камней на КТ-изображениях	КТ-изображения	Машинное обучение	Н/д	100,00	100,00
Caglayan et al., 2022 г. [33]	Обнаружение камней в почках на КТ-изображениях в разных плоскостях	КТ-изображения	Машинное обучение (XResNet50)	93,00, для камня размеры > 2 см	Н/д	Н/д

метры, связанные со значениями уменьшения размеров камней и их фрагментации, были изучены в качестве потенциальных предикторов на основе нативной КТ. Успех ДЛТ оценивали через 3 мес с помощью КТ. Логистический регрессионный анализ был проведен для определения факторов, способствующих успеху лечения. Анализ рабочих характеристик приемника показал, что SDVC (AUC = 0,82; 95%-й ДИ: 0,76–0,87; $p < 0,03$), средняя плотность камней (AUC = 0,81; 95%-й ДИ: 0,75–0,87; $p < 0,0001$), максимальная плотность камня (AUC = 0,70; 95%-й ДИ: 0,63–0,78; $p < 0,02$), объем камня (AUC = 0,70; 95%-й ДИ: 0,62–0,77; $p < 0,002$) и большой диаметр (AUC = 0,67; 95%-й ДИ: 0,59–0,74; $p < 0,01$) имели значительную точность прогнозирования от высокой до низкой. Кроме того, было обнаружено, что SDVC успешно предсказывает результат ДЛТ, особенно для пациентов с высокой и средней плотностью камней (AUC = 0,80; 95%-й ДИ: 3,55–28,57; $p < 0,004$). Модель логистической регрессии, в которой найдена формула «вероятности распада камня» (SDP), правильно предсказала успех ДЛТ за один сеанс на 79,1%. Из данного исследования можно сделать вывод, что размер и значения затухания (уменьшение в размерах камня в процессе сеанса ДЛТ) были важными предикторами успеха лечения, а лучшим предиктором был SDVC. Оценка формулы SDP перед ДЛТ может прогнозировать результаты и облегчить принятие решений относительно стратегии лечения.

Машинное обучение также может применяться для прогнозирования результата после ПНЛ. Так, A. Aminsharifi et al. [44] предсказали послеоперационный исход ПНЛ на основе радиомических признаков камня, пред- и послеоперационных переменных с использованием искусственной нейронной сети. Модель может прогнозировать состояние отсутствия камней (SFR) или необходимость дополнительных процедур с чувствительностью и точностью от 81,0 до 98,2%. Более того, программное обеспечение для классификации методов машинного обучения дает лучшие результаты по сравнению с номограммой Guy's Stone Score (GSS) и индексом STONE.

Машинное обучение также использовалось для создания системы поддержки принятия решения (DSS) с целью прогнозирования хирургического успеха. В исследовании T. Shabaniyan et al. [45] были использованы четыре различных метода классификации для разработки DSS. В исследовании показано, что результат PNL может быть прогнозирован с высокой степенью точности (94,8%). B.M.Z. Hameed et al. [46] использовали машинное обучение на основе случайного леса (RF) для разработки системы поддержки принятия решений для прогнозирования состояния отсутствия камней после ПНЛ у пациентов с коралловидными камнями с точностью 81%. Указанные исследования, включая их цели, используемые методы ИИ и результаты, обобщены в табл. 3.

Анализ алгоритмов машинного обучения

Обзор текущего применения радиомики при МКБ будет неполным без анализа алгоритмов машинного обучения, используемых в урологии, в зависимости от задач, которые стоят перед исследователями, и результатов, которых они хотели бы достичь. Прежде всего нужно сказать, что все алгоритмы машинного обучения основаны на использовании методов обучения с учителем. В основном это связано с тем, что большинство реализуемых задач формулируется и рассматривается в виде задач классификации.

Мы выделили основные исследования и отразили их в табл. 4, где сгруппировали все использованные методы обучения по типу алгоритма.

Из данных табл. 4 видно, что в указанных исследованиях наиболее часто используются самые простые и распространенные алгоритмы классификации, такие как случайный лес, машина опорных векторов, а также ансамблевые алгоритмы. Однако более сложные алгоритмы машинного обучения, такие как искусственная нейронная сеть, глубокая нейронная сеть, сверточная нейронная сеть, основанные не только на анализе функций или изображений, но и на обработке естественного языка и временной эволюции функций, используются намного реже. Это может быть связано с отсутствием больших общедоступных баз данных, которые позволяют использовать более сложные методы машинного обучения.

Обращает на себя внимание, что применяемые авторами методы различаются по типу используемых данных и методам их анализа и обработки. В частности, в случаях когда база данных состоит исключительно из числовых характеристик, полученных из медицинских записей в историях болезни, наиболее часто применяются такие классификаторы, как машина опорных векторов и случайный лес. В случаях когда присутствуют диагностические изображения, тип метода машинного обучения варьирует в зависимости от предварительной обработки, примененной к данным. При минимальной или нулевой предварительной обработке используются такие методы, как сверточная нейронная сеть, в которой модель напрямую анализирует изображение и находит наиболее релевантные функции для его классификации. В исследованиях, где алгоритмы используются для извлечения радиомических особенностей из определенных анатомических областей, применяются классификаторы числовых характеристик. В частности, используются ансамблевые алгоритмы, которые обычно в этих случаях гарантируют лучший результат с точки зрения метрик.

Важный аспект оценки качества работы алгоритма машинного обучения — оценка его производительности. Обсуждению этого вопроса были посвящены работы J. Penny-Dimri et al. [83] и B. Kocak et al. [85]. В них показано, что сравнение методов, применяемых для одной и той же цели, на основе значений, рассчитанных с использованием разных данных, может ввести в заблуждение. Учитывая вышеизложенное, авторы настоятельно рекомендуют использовать такой показатель, как площадь под кривой (AUC), позволяющий оценить качество модели, поскольку он несет более достоверную информацию, чем просто точность.

Учитывая непрерывную эволюцию исследований в этой области, можно заключить, что при наличии множества существующих применений машинного обучения в урологии ИИ имеет большой потенциал и обладает универсальностью. Пример возможного применения анализа изображений почек с применением ИИ может быть основан на сочетании нескольких существующих в настоящее время методологий, таких как использование глубокого обучения для обнаружения камней почек, с последующим использованием других методов машинного обучения для их классификации и выбора метода лечения и далее разработкой индивидуальных подходов в метафилактике.

Однако это не означает, что ограничений по прежнему нет. Большинство исследований заканчива-

Таблица 3. Краткая характеристика ключевых исследований в определении тактики лечения и прогнозирования результатов при хирургическом лечении пациентов с мочекаменной болезнью с использованием методов машинного обучения

Авторы	Цель	Материал	Метод(ы)	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность
Michaels et al., 1998 г. [47]	Прогнозирование повторного роста камней после ДЛТ	Пациент и характеристики камня	Глубокое машинное обучение (ANN)	91,00	91,00	92,00
Poulakis et al., 2003 г. [48]	Прогнозирование удаления камней в нижней группе чашечек после ДЛТ	Пациент, характеристики камня и КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (ANN)	92,00	Н/д	Н/д
Gonha et al., 2004 г. [49]	Прогнозирование отсутствия фрагментов камня после ДЛТ	Пациент и характеристики камня	Глубокое машинное обучение (ANN)	77,70	77,90	75,00
Aminsharifi et al., 2017 г. [43]	Прогнозирование различных исходов ПНЛ	Пациент и характеристики камня	Глубокое машинное обучение (ANN)	98,2	98,0	98,0
Seckinger et al., 2017 г. [50]	Прогнозирование отсутствия фрагментов камня после ДЛТ	Пациент и характеристики камня	Глубокое машинное обучение (ANN)	85,48	Н/д	Н/д
Mannil et al., 2018–2019 гг. [41, 42]	Прогнозирование отсутствия камней после ДЛТ	Пациент, характеристики камня и КТ-изображения	Глубокое машинное обучение (ANN)	Н/д	65,00	72,00
Shabaniyan et al., 2019 г. [45]	Прогнозирование послеоперационного исхода ПНЛ	Пациент, характеристики камня и лабораторные данные	Машинное обучение (СВМ)	94,8	100,00	88,90
Hamed et al., 2021 г. [46]	Прогнозирование послеоперационного исхода ПНЛ	Пред- и послеоперационные характеристики пациента	Машинное обучение (RF)	81,00	Н/д	Н/д

Таблица 4. Алгоритмы машинного обучения в урологии

Метод — алгоритм машинного обучения	Авторы, год
Байесовский классификатор	Lee et al., 2009 г. [51]; Brown et al., 2012 г. [52]; Topuz et al., 2017 г. [53]
Логистическая регрессия	Ibrahim et al., 2019 г. [54]; Elihimas et al., 2020 г. [55]
Древо решений	Boukenze et al., 2017 г. [56]; Aldeman et al., 2021 г. [57]; Greco et al., 2010 г. [58]
Случайный лес	Aalamifar et al., 2015 г. [59]; Salekin et al., 2016 г. [60]; Subasi et al., 2017 г. [61]; Sanchez-Pinto et al., 2018 г. [62]; Singh et al., 2019 г. [63]; Azuaje et al., 2019 г. [64]; Shaikhina et al., 2017 г. [65]; Erdim et al., 2020 г. [66]; Kocak et al., 2019 г. [67]; Senan et al., 2021 г. [68]; Scanlon et al., 2021 г. [69]; Dagliati et al., 2018 г. [70]
SVM	Leung et al., 2013 г. [71]; Chen et al., 2014 г. [72]; Wu et al., 2016 г. [73]; Charleonnann et al., 2016 г. [74]; Konieczny et al., 2021 г. [75]
ANNA	Hokamp et al., 2019 г. [76]; Aminsharifi et al., 2017 г. [44]; Niel et al., 2018 г. [77]; Konieczny et al., 2019 г. [75]
Ансамбль классификаторов	Shabaniyan et al., 2019 г. [45]; Kanda et al., 2020 г. [82]; Martínez-Martínez et al., 2014 г. [83]; Wibawa et al., 2017 г. [84]; Tran et al., 2019 г. [85]; Perrot et al., 2019 г. [29]; Hayashi et al., 2019 г. [87]; Kocak et al., 2019 г. [83]; Kunapuli et al., 2018 г. [89]; Penny-Dimri et al., 2021 г. [85]
DNN	Iakovidis et al., 2014 г. [86]; Singh et al., 2015 г. [87]; Lu et al., 2019 г. [88]; Wibawa et al., 2017 г. [80]; Agar et al., 1992 г. [89]; Aljaaf et al., 2018 г. [90]; Vanaja et al., 2018 г. [91]; Rady et al., 2019 г. [92]; Azuaje et al., 2019 г. [64]

ются до перехода к клиническим испытаниям и остаются лишь одноцентровыми ретроспективными, что снижает их внешнюю валидность. Следовательно, главный и наиболее неотложный пробел, который следует устраниить как можно скорее, — это проблема публичной доступности данных.

Заключение

Приведенный анализ доступных в международной литературе исследований показывает, что применение радиомики при МКБ представляет собой быстро развивающееся направление в медицинской науке. Действительно количество доступных исследований, опубликованных за десятилетие с 2000 по 2010 г., составило всего 9, а в следующем десятилетии это число увеличилось до 35 публикаций. За текущее десятилетие уже в 2021 и 2022 гг. было опубликовано 25 отчетов, что представляет большой интерес в соответствующей области исследований.

К недостаткам многих научных публикаций по применению радиомики при МКБ можно отнести то, что в них сообщалось о результатах алгоритмов машинного обучения в диагностических или терапевтических процедурах без сравнения с текущими стандартами в соответствующих клинических областях. Более того, результаты исследований в основном были подтверждены на одних и тех же когортах пациентов, что ограничивает возможность их обобщения. Доказательность включенных исследований не превышает уровня 3. Поэтому необходимы проспективные исследования для проверки применимости их в реальном лечении МКБ.

Из общего числа исследований, включенных в настоящий обзор, очевидно, что только диагностические приложения, которые в основном связаны с лучевой диагностикой, близки к внедрению в урологическую практику, в то время как во многих работах авторы утверждали, что функция предложенной ими модели может быть дополнительно оптимизирована после вве-

дения большего количества данных. Наконец неоднородность дизайна исследований и отчетов делает результаты включенных исследований непригодными для количественного анализа и объединения данных. Также одним из ограничений радиомики, основанной на машинном обучении, является зависимая корреляция между признаками и входными данными, поскольку признаки генерируются из этого самого набора данных. Поэтому необходимы большие наборы данных для точного определения соответствующих и надежных подмножеств признаков. Еще одно ограничение — воспроизводимость и возможность передачи функций радиомики, поскольку она сильно зависит от размера, качества, последовательности, модальности, разрешения и артефактов движения при передаче изображений.

Еще одним пробелом в исследованиях является дальнейшая оптимизация процедур литотрипсии путем применения алгоритмов ИИ для корректировки интраоперационных факторов, таких как параметры лазерных генераторов, или выбора оборудования в зависимости от анатомических особенностей пациента или физических характеристик камня.

Текстурный анализ изображений камней значительно повысил точность прогнозирования типа камня в почках. Такие достижения в области технологий медицинской визуализации и машинного обучения, вероятно, будут более широко использоваться в рутинном клиническом лечении МКБ в ближайшем будущем. Тем не менее еще есть возможности для дальнейшего совершенствования алгоритмов машинного обучения в целях повышения чувствительности и специфичности методов автоматической классификации, особенно для эндоскопических изображений камней в почках. Кроме того, биохимические исследования крови и мочи также должны сочетаться с клинической информацией и медицинскими изображениями, чтобы повысить точность машинного обучения. Наконец создание сети централизованной базы для каждого типа камня, включающей демографическую и общую информацию о пациентах, параметры мочи, крови,

другие лабораторные тесты, методы лечения и их результаты, позволит разработать более надежный алгоритм машинного обучения для персонифицированной медицины при МКБ.

Приведенный анализ доступных в международной литературе исследований показывает, что применение радиомики при МКБ представляет собой быстро развивающееся направление, которое все еще находится на стадии испытаний.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Пранович — написание текста статьи, литературный обзор; Г.Г. Кармазановский — написание текста статьи, литературный обзор, дизайн обзора, определение научной ценности, редактирование текста статьи; Е.С. Сирота — дизайн обзора, определение научной ценности, редактирование текста статьи; М.А. Фирсов — написание текста статьи, литературный обзор; П.А. Симонов — написание текста статьи, литературный обзор; А.И. Юнкер — написание текста статьи, литературный обзор; М.Х. Джатдоева — написание текста статьи, литературный обзор; Д.А. Хубиев — написание текста статьи, литературный обзор. Все авторы прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disease and Injury Burden 1990–2019. Seattle, USA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020.
2. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(2):149. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>
3. Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones. *BMJ*. 2016;352:i52. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i52>
4. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 г. // Экспериментальная и клиническая урология. — 2022. — Т. 15. — № 2. — С. 10–17. [Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-1>
5. Wagner MW, Namdar K, Biswas A, et al. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence — what the neuroradiologist needs to know. *Neuroradiology*. 2021;63(12):1957–1967. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02813-9>
6. Пранович А.А., Исмаилов А.К., Карельская Н.А., и др. Искусственный интеллект в диагностике и лечении мочекаменной болезни // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. — 2022. — Т. 8. — № 1. — С. 42–57. [Pranovich AA, Ismailov AK, Karelskaya NA, et al. Artificial intelligence in the diagnosis and treatment of urolithiasis. *Russian Journal of Telemedicine and Electronic Health*. 2022;8(1):42–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-1-42-57>
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563–577. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
8. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>
9. Cho HH, Lee HY, Kim E, et al. Radiomics-guided deep neural networks stratify lung adenocarcinoma prognosis from CT scans. *Commun Biol*. 2021;4(1):1286. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02814-7>
10. Zhang X, Zhang Y, Zhang G, et al. Deep Learning with Radiomics for Disease Diagnosis and Treatment: Challenges and Potential. *Front Oncol*. 2022;12:773840. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.773840>
11. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Med*. 2017;38:122–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.071>
12. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int*. 2010;105(12):1627–1629. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09389.x>
13. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*. 2005;23(5):309–323. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0029-z>
14. Ananthakrishnan L, Duan X, Xi Y, et al. Duallayer spectral detector CT: non-inferiority assessment compared to dual-source dual energy CT in discriminating uric acid from non-uric acid renal stones ex vivo. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(11):3075–3081. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1589-x>
15. Liden M. A new method for predicting uric acid composition in urinary stones using routine single energy. *Urolithiasis*. 2018;46(4):325–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0994-x>
16. Zheng J, Yu H, Batur J, et al. A multicenter study to develop a non-invasive radiomic model to identify urinary infection stone in vivo using machine-learning. *Kidney Int*. 2021;100(4):870–880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.031>
17. Kriegshauser JS, Silva AC, Paden RG, et al. Ex vivo renal stone characterization with single-source dual-energy computed tomography: a multiparametric approach. *Acad Radiol*. 2016;23(8):969–976. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.009>
18. Grosse Hokamp N, Lennartz S, Salem J, et al. Dose independent characterization of renal stones by means of dual energy computed tomography and machine learning: an ex-vivo study. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1397–1404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06455-7>
19. Chen HW, Chen YC, Lee JT, et al. Prediction of the uric acid component in nephrolithiasis using simple clinical information about metabolic disorder and obesity: a machine learning-based model. *Nutrients*. 2022;14(9):1829. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14091829>
20. Abraham A, Kavoussi NL, Sui W, et al. Machine learning prediction of kidney stone composition using electronic health record-derived features. *J Endourol*. 2022;36(2):243–250. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2021.0211>
21. Onal EG, Tekgul H. Assessing kidney stone composition using smartphone microscopy and deep neural networks. *BJUI Compass*. 2022;3(4):310–315. doi: <https://doi.org/10.1002/bco2.137>
22. Estrade V, Daudon M, Richard E, et al. Deep morphological recognition of kidney stones using intra-operative endoscopic digital videos. *Phys Med Biol*. 2022;67(16). doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac8592>
23. Xiang L, Jin X, Liu Y, et al. Prediction of the occurrence of calcium oxalate kidney stones based on clinical and gut

- microbiota characteristics. *World J Urol.* 2022;40(1):221–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03801-7>
24. Kazemi Y, Mirroshandel SA. A novel method for predicting kidney stone type using ensemble learning. *Artif Intell Med.* 2018;84:117–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2017.12.001>
 25. Sacli B, Aydinlalp C, Cansiz G, et al. Microwave dielectric property based classification of renal calculi: Application of a kNN algorithm. *Comput Biol Med.* 2019;112:103366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comphbiomed.2019.103366>
 26. Black KM, Law H, Aldoukhli A, et al. Deep learning computer vision algorithm for detecting kidney stone composition. *BJU Int.* 2020;125(6):920–924. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.15035>
 27. Luk AC, Cleveland P, Olson L, et al. Pelvic phleboliths: a trivial exercise for the urologist? *J Endourol.* 2017;31(4):342–347. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2016.0861>
 28. Karius BM, Long B. Is this your stone? Distinguishing phleboliths from nephroliths on imaging in the emergency department. *J Emerg Med.* 2022;62(3):316–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.10.034>
 29. De Perrot T, Hofmeister J, Burgermeister S, et al. Differentiating kidney stones from phleboliths in unenhanced low-dose computed tomography using radiomics and machine learning. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4776–4782. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-6004-7>
 30. Parakh A, Lee H, Lee JH, et al. Urinary Stone Detection on CT Images Using Deep Convolutional Neural Networks: Evaluation of Model Performance and Generalization. *Radiol Artif Intell.* 2019;1(4):e180066. doi: <https://doi.org/10.1148/ryai.2019180066>
 31. Homayounieh F, Doda Khera R, Bizzo BC, et al. Prediction of burden and management of renal calculi from whole kidney radiomics: a multicenter study. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(5):2097–2106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02865-0>
 32. Li D, Xiao C, Liu Y, et al. Deep segmentation networks for segmenting kidneys and detecting kidney stones in unenhanced abdominal CT images. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1788. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081788>
 33. Caglayan A, Horsanali MO, Kocadurdu K, et al. Deep learning model-assisted detection of kidney stones on computed tomography. *Int Braz J Urol.* 2022;48(5):830–839. doi: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0132>
 34. Längkvist M, Jendeberg J, Thunberg P, et al. Computer-aided detection of ureteral stones in thin slice computed tomography volumes using Convolutional Neural Networks. *Comput Biol Med.* 2018;97:153–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comphbiomed.2018.04.021>
 35. Sudharson S, Kokil P. Computer-aided diagnosis system for the classification of multi-class kidney abnormalities in the noisy ultrasound images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;205:106071. doi: <https://doi.org/10.1016/jcmpb.2021.106071>
 36. Yildirim K, Bozdag PG, Talo M, et al. Deep learning model for automated kidney stone detection using coronal CT images. *Comput Biol Med.* 2021;135:104569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comphbiomed.2021.104569>
 37. Cui Y, Sun Z, Ma S, et al. automatic detection and scoring of kidney stones on noncontrast CT images using S.T.O.N.E nephrolithometry: combined deep learning and thresholding methods. *Mol Imaging Biol.* 2021;23(3):436–445. doi: <https://doi.org/10.1007/s11307-020-01554-0>
 38. Elton DC, Turkbey EB, Pickhardt PJ, et al. A deep learning system for automated kidney stone detection and volumetric segmentation on noncontrast CT scans. *Med Phys.* 2022;49(4):2545–2554. doi: <https://doi.org/10.1002/mp.15518>
 39. Babajide R, Lembrikova K, Ziembra J, et al. Automated machine learning segmentation and measurement of urinary stones on CT scan. *Urology.* 2022;169:41–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.07.029>
 40. Kavoussi NL, Floyd C, Abraham A, et al. Machine learning models to predict 24 hour urinary abnormalities for kidney stone disease. *Urology.* 2022;169:52–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.07.008>
 41. Mannil M, von Spiczak J, Hermanns T, et al. Prediction of successful shock wave lithotripsy with CT: a phantom study using texture analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2018;143(6):1432–1438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1309-y>
 42. Mannil M, von Spiczak J, Hermanns T, et al. Three-Dimensional Texture Analysis with Machine Learning Provides Incremental Predictive Information for Successful Shock Wave Lithotripsy in Patients with Kidney Stones. *J Urol.* 2018;200(4):829–836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.059>
 43. Oktay C, Çoraplı M, Tutuş A. The usefulness of the Hounsfield unit and stone heterogeneity variation in predicting the shockwave lithotripsy outcome. *Diagn Interv Radiol.* 2022;28(3):187–192. doi: <https://doi.org/10.5152/dir.2022.20945>
 44. Aminsharifi A, Irani D, Pooyesh S, et al. Artificial neural network system to predict the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol.* 2017;31(5):461–467. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2016.0791>
 45. Shabaniyan T, Parsaei H, Aminsharifi A, et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2019;42(3):771–779. doi: <https://doi.org/10.1007/s13246-019-00780-3>
 46. Hameed BMZ, Shah M, Naik N, et al. Application of artificial intelligence-based classifiers to predict the outcome measures and stone-free status following percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: cross-validation of data and estimation of accuracy. *J Endourol.* 2021;35(9):1307–1313. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2020.1136>
 47. Michaels EK, Niederberger CS, Golden RM, et al. Use of a neural network to predict stone growth after shock wave lithotripsy. *Urology.* 1998;51(2):335–338. doi: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(97\)00611-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(97)00611-0)
 48. Poulakis V, Dahm P, Witzsch U, et al. Prediction of lower pole stone clearance after shock wave lithotripsy using an artificial neural network. *J Urol.* 2003;169(4):1250–1256. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000055624.65386.b9>
 49. Gomha MA, Sheir KZ, Showky S, et al. Can we improve the prediction of stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones? A neural network or a statistical model? *J Urol.* 2004;172(1):175–179. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000128646.20349.27>
 50. Seckiner I, Seckiner S, Sen H, et al. A neural network – based algorithm for predicting stone – free status after ESWL therapy. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1110–1114. doi: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0630>
 51. Lee Y, Kim N, Cho KS, et al. Bayesian Classifier for predicting malignant renal cysts on MDCT: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):W106–111. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1858>
 52. Brown TS, Elster EA, Stevens K, et al. Bayesian modeling of pretransplant variables accurately predicts kidney graft survival. *Am J Nephrol.* 2012;36(6):561–569. doi: <https://doi.org/10.1159/000345552>
 53. Topuz K, Zengül FD, Dag A, et al. Predicting Graft Survival among Kidney Transplant Recipients: A Bayesian Decision Support Model. *Decision Support Systems.* 2018;106:97–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dss.2017.12.004>
 54. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. A clinical, proteomics, and artificial intelligence-driven model to predict acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *Clin Cardiol.* 2019;42(2):292–298. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23143>
 55. Elihimas Júnior UF, Couto JP, Pereira W, et al. Logistic Regression Model in a Machine Learning Application to Predict Elderly Kidney Transplant Recipients with Worse Renal Function One Year after Kidney Transplant: Elderly KTbot. *J Aging Res.* 2020;2020:7413616. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7413616>

56. Boukenze B, Haqiq A, Mousannif H. Predicting Chronic Kidney Failure Disease Using Data Mining Techniques. In: *Advances in Ubiquitous Networking 2*. Springer Singapore; 2017. P. 701–712. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-10-1627-1_55
57. Aldeman NLS, de Sá Urtiga Aita KM, Machado VP, et al. Smartpath^k: a platform for teaching glomerulopathies using machine learning. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):248. doi: <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02680-1>
58. Greco R, Papalia T, Lofaro D, et al. Decisional trees in renal transplant follow-up. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1134–1136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.061>
59. Aalamifar F, Rivaz H, Cerrolaza JJ, et al. Classification of kidney and liver tissue using ultrasound backscatter data. In: *Medical Imaging 2015: Ultrason. Imaging Tomography*. 2015. Vol. 9419. P. 192–199. doi: <https://doi.org/10.1117/12.2082300>
60. Salekin A, Stankovic J. Detection of chronic kidney disease and selecting important predictive attributes. In: *Proceedings of the 2016 IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI)*, Chicago, IL, USA, 4–7 October 2016. P. 262–270.
61. Subasi A, Alickovic E, Kevric J. *Diagnosis of Chronic Kidney Disease by Using Random Forest*. IFMBE Proceedings Book Series; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany; 2017. P. 589–594.
62. Sanchez-Pinto LN, Venable LR, Fahrenbach J, et al. Comparison of variable selection methods for clinical predictive modeling. *Int J Med Inform.* 2018;116:10–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.05.006>
63. Singh NP, Bapi RS, Vinod PK. Machine learning models to predict the progression from early to late stages of papillary renal cell carcinoma. *Comput Biol Med.* 2018;100:92–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbioemed.2018.06.030>
64. Azuaje F, Kim SY, Perez Hernandez D, et al. Connecting Histopathology Imaging and Proteomics in Kidney Cancer through Machine Learning. *J Clin Med.* 2019;8(10):1535. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8101535>
65. Shaikhina T, Lowe D, Daga S, et al. Model Decision tree and random forest models for outcome prediction in antibody incompatible kidney transplantation. *Biomed Signal Process Control.* 2017;52:456–462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2017.01.012>
66. Erdim C, Yardimci AH, Bektas CT, et al. Prediction of Benign and Malignant Solid Renal Masses: Machine Learning-Based CT Texture Analysis. *Acad Radiol.* 2020;27(10):1422–1429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.12.015>
67. Kocak B, Durmaz ES, Kaya OK, et al. Machine learning-based unenhanced ct texture analysis for predicting BAP1 mutation status of clear cell renal cell carcinomas. *Acta Radiol.* 2019;61(6):856–864. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185119881742>
68. Senan EM, Al-Adhaileh MH, Alsaade FW, et al. Diagnosis of Chronic Kidney Disease Using Effective Classification Algorithms and Recursive Feature Elimination Techniques. *J Healthc Eng.* 2021;2021:1004767. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/1004767>
69. Scanlon LA, O'hara C, Garbett A, et al. Developing an Agnostic Risk Prediction Model for Early Aki Detection in Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4182. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13164182>
70. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, et al. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(2):295–302. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817706375>
71. Leung RKK, Wang Y, Ma RCW, et al. Using a multi-staged strategy based on machine learning and mathematical modeling to predict genotype-phenotype risk patterns in diabetic kidney disease: a prospective case-control cohort analysis. *BMC Nephrol.* 2013;14:162. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-162>
72. Chen CJ, Pai TW, Fujita H, et al. Stage diagnosis for chronic kidney disease based on ultrasonography. In: *Proceedings of the International Conference on Fuzzy Systems and Knowledge Discovery (FSKD)*, Xiamen, China; 2014. P. 525–530.
73. Wu B, Mukherjee S, Jain M. A new method using multiphoton imaging and morphometric analysis for differentiating chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma kidney tumors. In: *Multiphoton Microscopy in the Biomedical Sciences XVI*; 2016. doi: <https://doi.org/10.1117/12.2213681>
74. Charleonnan A, Fufaung T, Niyomwong T, et al. Predictive analytics for chronic kidney disease using machine learning techniques. In: *Proceedings of the Management and Innovation Technology International Conference (MITicon 2016)*. Bang-Saen, Thailand; 2016. P. MIT80–MIT83. doi: <https://doi.org/10.1109/MITICON.2016.8025242>
75. Konieczny A, Stojanowski J, Krajewska M, et al. Machine Learning in Prediction of IgA Nephropathy Outcome: A Comparative Approach. *J Pers Med.* 2021;11(4):312. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11040312>
76. Große Hokamp N, Lennartz S, Salem J, et al. Dose independent characterization of renal stones by means of dual energy computed tomography and machine learning: an ex-vivo study. *Eur Radiol.* 2019;30(3):1397–1404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06455-7>
77. Niel O, Bastard P, Boussard C, et al. Artificial intelligence outperforms experienced nephrologists to assess dry weight in pediatric patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1799–1803. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4015-2>
78. Kanda E, Epureanu BI, Adachi T, et al. Application of explainable ensemble artificial intelligence model to categorization of hemodialysis-patient and treatment using nationwide-real-world data in Japan. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233491. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233491>
79. Martínez-Martínez JM, Escandell-Montero P, Barbieri C, et al. Prediction of the hemoglobin level in hemodialysis patients using machine learning techniques. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;117(2):208–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.07.001>
80. Wibawa MS, Maysanjaya IMD, Putra IMAW. Boosted classifier and features selection for enhancing chronic kidney disease diagnose. In: *Proceedings of the International Conference on Cyber and IT Service Management (CITSM)*. Denpasar, Indonesia; 2017. doi: <https://doi.org/10.1109/CITSM.2017.8089245>
81. Tran NK, Sen S, Palmieri TL, et al. Artificial intelligence and machine learning for predicting acute kidney injury in severely burned patients: A proof of concept. *Burns.* 2019;45(6):1350–1358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.03.021>
82. Hayashi Y, Nakajima K, Nakajima K. A rule extraction approach to explore the upper limit of hemoglobin during anemia treatment in patients with predialysis chronic kidney disease. *Informatics in Medicine Unlocked.* 2019;17:100262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.100262>
83. Kocak B, Ates E, Durmaz ES, et al. Influence of Segmentation Margin on Machine Learning-Based High-Dimensional Quantitative CT Texture Analysis: A Reproducibility Study on Renal Clear Cell Carcinomas. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4765–4775. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-6003-8>
84. Kunapuli G, Varghese BA, Ganapathy P, et al. A Decision-Support Tool for Renal Mass Classification. *J Digit Imaging.* 2018;31(6):929–939. doi: <https://doi.org/10.1007/s10278-018-0100-0>
85. Penny-Dimri JC, Bergmeir C, Reid CM, et al. Machine Learning Algorithms for Predicting and Risk Profiling of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;33(3):735–745. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semtcv.2020.09.028>
86. Iakovidis DK, Goudas T, Smailis C, et al. Ratsnake: A Versatile Image Annotation Tool with Application to Computer-Aided Diagnosis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:286856. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/286856>
87. Singh A, Nadkarni G, Gottesman O, et al. Incorporating temporal EHR data in predictive models for risk stratification of renal

- function deterioration. *J Biomed Inform.* 2015;53:220–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.11.005>
88. Lu Y, Jia Z, Zeng X, et al. Renal Biopsy Recommendation Based on Text Understanding. *Stud Health Technol Inform.* 2019;264:689–693. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI190311>
89. Agar JWM, Webb GI. Application of machine learning to a renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(6):472–478.
90. Aljaaf AJ, Al-Jumeily D, Haglan HM, et al. Early prediction of chronic kidney disease using machine learning supported by predictive analytics. In: *Proceedings of the 2018 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC 2018)*. Rio de Janeiro, Brazil; 2018. doi: <https://doi.org/10.1109/CEC.2018.8477876>
91. Vanaja R, Mukherjee S. *Novel Wrapper-Based Feature Selection for Efficient Clinical Decision Support System*. Communications in Computer and Information Science; 2018. P. 113–129. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3582-2_9
92. Rady EHA, Anwar AS. Prediction of Kidney Disease Stages Using Data Mining Algorithms. *Informatics in Medicine Unlocked.* 2019;15:100178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.100178>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пранович Александр Анатольевич, к.б.н., старший научный сотрудник [Alexander A. Pranovich, PhD in Biology, Senior Researcher]; адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27 [address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., 115093, Moscow, Russia]; e-mail: alex.pr76@mail.ru, SPIN-код: 1096-6331, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-9269>

Кармазановский Григорий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Grigory G. Karmazanovsky, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: karmazanovsky@ixv.ru, SPIN-код: 5964-2369, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Сирота Евгений Сергеевич, д.м.н. [Evgeniy S. Sirota, MD, PhD]; e-mail: essirota@mail.ru, SPIN-код: 6315-7050, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6419-0155>

Фирсов Михаил Анатольевич, к.м.н., заведующий кафедрой урологии [Mikhail A. Firsov, PhD, Head of the Department of Urology]; e-mail: Firsma@mail.ru, SPIN-код: 6308-6260, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Симонов Павел Андреевич, ассистент кафедры урологии [Pavel A. Simonov, Assistant of the Department of Urology]; e-mail: doctorsimonov@mail.ru, SPIN-код: 4765-6498, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9114-3052>

Юнкер Александр Иосифович, соискатель кафедры урологии [Alexander I. Junker, Applicant of the Department of Urology]; e-mail: junkeralex82@gmail.com, SPIN-код: 2339-2848, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6741-5428>

Джатдоева Мариям Хамитовна, ординатор [Mariam K. Dzhatdoeva, Resident]; e-mail: mari.dzh0709@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1589-3817>

Хубиев Динислам Абуюсупович, заведующий урологическим отделением [Dinislam A. Khubiev, MD, Head of the Urology Department]; e-mail: Dinislamx@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0487-8323>

**В.Г. Акимкин¹, Е.Б. Брусина²,
Н.И. Брико³, А.В. Тутельян¹**

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Российской Федерации

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российской Федерации

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российской Федерации

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: состояние проблемы и перспективы

406 В настоящее время эпидемический процесс инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), обладает рядом особенностей, включая снижение интенсивности проявлений эпидемического процесса ИСМП в хирургии с одновременным ростом удельного веса тяжелых форм инфекций с утратой функции или органа, высокий риск развития ИСМП у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, распространение возбудителей ИСМП с высоким эпидемическим потенциалом, мультирезистентных к антимикробным препаратам бактерий, снижение частоты экзогенного инфицирования и рост инфекций, связанных с формированием госпитального клона. При этом следует отметить четкие тенденции развития медицинских технологий, прежде всего в хирургии, касающиеся интенсификации хирургических методов лечения, снижение агрессии медицинских технологий, рост применения различных имплантов, а также трансплантаций органов и тканей. При этом в эпидемическом процессе ИСМП участвуют преимущественно микроорганизмы из группы ESKAPE-патогенов, обладающие возможностями “ускользать” от биоцидного действия противомикробных препаратов и высоким эпидемическим потенциалом, необходимым и достаточным для их эпидемического распространения в больничной среде. В этой связи обязательным условием борьбы с формированием «госпитального» штамма (клона) и дальнейшим развитием групповых заболеваний пациентов и сотрудников медицинской организации становится внедрение системного генетического мониторинга циркулирующих в больничной среде микроорганизмов с применением риск-ориентированного подхода, основанного на системно организованной эпидемиологической диагностике. Данный подход определяется необходимостью своевременного выявления групп и факторов риска в разрезе как отдельных подразделений, так и медицинской организации в целом с целью разработки эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, хирургические технологии, риск-ориентированный эпидемиологический надзор, ESKAPE-патогены

Для цитирования: Акимкин В.Г., Брусина Е.Б., Брико Н.И., Тутельян А.В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: состояние проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2024;79(5):406–415. doi: 10.15690/vramn17998

V.G. Akimkin¹, E.B. Brusina², N.I. Briko³, A.V. Tutelyan¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Healthcare-Associated Infections: State of the Problem and Prospects

Currently, the epidemic process of healthcare-associated infections (HAI's) has a number of features, including a decrease in the intensity of manifestations of the epidemic process of HAI's in surgery with a simultaneous increase in the proportion of severe forms of infections with loss of function or organ, a high risk of developing HAI's in children with low and extremely low body weight, the spread of HAI's pathogens with high epidemic potential, bacteria multiresistant to antimicrobial drugs, a decrease in the frequency of exogenous infection and an increase in infections associated with the formation of a hospital clone. At the same time, it should be noted that there are clear trends in the development of medical technologies, primarily in surgery, concerning the intensification of surgical treatment methods, a decrease in the aggression of medical technologies, an increase in the use of various implants, as well as organ and tissue transplantations. At the same time, the epidemic process of HAI predominantly involves microorganisms from the group of ESKAPE pathogens, which have the ability to “escape” the biocidal action of antimicrobial drugs and a high epidemic potential, necessary and sufficient for their epidemic spread in the hospital environment. In this regard, a mandatory condition for combating the formation of a “hospital” strain (clone) and the further development of group diseases of patients and employees of a medical organization is the introduction of systemic genetic monitoring of microorganisms circulating in the hospital environment using a risk-oriented approach based on systematically organized epidemiological diagnostics. This approach is determined by the need for timely identification of groups and risk factors, both in the context of individual units and the medical organization as a whole, in order to develop effective preventive and anti-epidemic measures.

Keywords: healthcare-associated infections, surgical procedures, risk-oriented approach, ESKAPE patogens

For citation: Akimkin VG, Brusina EB, Briko NI, Tutelyan A.V. Healthcare-Associated Infections: State of the Problem and Prospects. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):406–415. doi: 10.15690/vramn17998

Введение

Со времен первых странноприимных домов (ксенодохий), учрежденных при монастырях и соборах римским императором Константином, и до наших дней инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), не утратили своей актуальности [1]. Параллельно с развитием общества, медицинских технологий изменялись нозологические формы инфекций, свойства возбудителей, стратегии профилактики, что обусловливало необходимость поиска новых подходов к разработке методологии и способам обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи [2]. Значительное увеличение с конца XX в. частоты и разнообразия биологических угроз, опыт пандемии COVID-19, молекулярно-генетические технологии, расширявшие горизонты наших представлений о микромире, появление новых способов визуализации микрообъектов, глобальное распространение резистентных к антибиотикам препаратаам (АМП) микроорганизмов ознаменовали новый этап в непрерывной эволюции наших знаний об эпидемиологии ИСМП и поставили их в ранг первоочередных проблем здравоохранения [3–5].

Определение понятия

ИСМП — любое инфекционное заболевание, развившееся у пациента в связи с оказанием ему любых видов медицинской помощи (в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи в стационарных условиях, амбулаторно, в том числе на дому, в условиях дневного стационара и вне медицинской организации, в организациях социального обслуживания, организациях, осуществляющих образовательную деятельность, санаторно-оздоровительных организациях и др.), а также случаи заражения инфекционными болезнями медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [6]. В целях стандартизации подходов к эпидемиологическому анализу дополнительно разрабатываются стандартные определения случая для каждой нозологической формы ИСМП. В разных странах подходы к стандартным определениям случая отличаются, что обусловлено различными классификациями, стандартами диагностики, финансовой составляющей и организацией системы здравоохранения в целом [7]. Однако независимо от различий в подходах к стандартным определениям случая ИСМП эксперты единодушны в том, что они должны разрабатываться профессиональными сообществами и регулярно пересматриваться. Наиболее распространенными ИСМП являются инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекции мочевыводящих путей, пневмония и инфекции кровотока [8].

Частота и последствия инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Вместе с эволюцией терминов, отражающих проблему ИСМП, менялись и подходы к оценке их частоты. Современные подходы предполагают учет времени риска и стратификацию показателей частоты [9]. Ежегодно от ИСМП страдают миллионы пациентов во всем мире: только в Европе ежегодно происходит 8,9 млн различных эпизодов ИСМП [10], из которых 30% считается предотвратимыми [11]. По оценкам Всемирной органи-

зации здравоохранения (ВОЗ) частота ИСМП находится в пределах от 17 (14,2–19,8) до 42,7 (34,8–50,5) ИСМП на 1000 пациенто-дней и составляет: 1,5–11,8 случая гнойных инфекций ран на 100 оперированных пациентов; от 3,5 (2,8–4,1) до 12,2 (10,5–13,9) случая инфекций кровотока на 1000 дней катетеризации центральных сосудов; от 4,1 (3,7–4,6) до 8,8 (7,4–10,3) случая инфекций мочевыводящих путей на 1000 дней катетеризации; от 7,9 (5,7–10,1) до 23,9 (20,7–27,1) случая посттравматических пневмоний на 1000 дней искусственной вентиляции легких [12].

В нашей стране обязательная регистрация ИСМП определена на законодательном уровне и впервые введена в 1993 г. По мнению экспертов, чтобы повысить чувствительность системы эпидемиологического надзора за ИСМП, для уточнения распространенности, актуальных возбудителей и факторов риска целесообразно дополнять ее одномоментными (резовыми) многоцентровыми эпидемиологическими исследованиями [13, 14].

Исследователи считают, что каждый 17-й случай летального исхода в медицинской организации связан с ИСМП [15]. Известно, что генерализованные формы ИСМП повышают риск одногодичной летальности на 20% [16]; диализной зависимости — на 2,6%; зависимости от аппарата искусственной вентиляции легких — на 7,3% и приводят к 50%-му увеличению риска смерти в течение одного года после перенесенной ИВЛ-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультом, значительно увеличивают повторную потребность в медицинской помощи [17, 18]. По данным ВОЗ, суммарный экономический ущерб системы здравоохранения, связанный с ИСМП, оценивается от 35 млрд до 88 млрд долл. США в год [19]. Реальный экономический ущерб от ИСМП в России может составлять 300–500 млрд руб. Помимо прямого влияния на качество оказания медицинской помощи ИСМП сопровождаются юридическими последствиями, репутационными потерями, сдерживают прогресс в медицине [20].

Современные тенденции влияния медицинских технологий на эпидемический процесс инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

ИСМП представляют собой многокомпонентную проблему и определяются глобальными процессами в мире (глобальным распространением резистентных к АМП бактерий, пандемией COVID-19, эпидемией гриппа, появлением новых патогенов, активизацией эпидемического процесса кори, коклюша, туберкулеза, потерей биоразнообразия и ускорением эволюционного отбора эпидемических вариантов различных патогенов, популяционным иммунитетом) и локальными условиями медицинской организации (такими как характеристика пациентов, медицинские технологии, условия размещения, тактика применения АМП, система мониторинга ИСМП, риск-ориентированные технологии и т.д.).

Интенсивность и проявления эпидемического процесса ИСМП зависят от применяемых медицинских технологий и их агрессии, условий оказания медицинской помощи, степени антимикробной защиты и свойств возбудителей [21].

С начала XXI в. произошли значительные изменения условий оказания медицинской помощи и применяемых медицинских технологий, которые повлияли на эпидемический процесс ИСМП. К числу таких изменений относятся:

- интенсификация хирургических методов лечения. С 2010 по 2022 г. число операций на сердце возросло с 150,7 тыс. до 465,7 тыс., на сосудах — с 224,0 тыс. до 319,4 тыс., на почках и мочеточниках — с 197,4 тыс. до 372,1 тыс. [22]. Количество операций коронарного шунтирования в расчете на 1 млн жителей с 1995 по 2010 г. увеличилось более чем в 13 раз [23], а в 2021 г. составило 196,6, число «открытых» операций на клапанах сердца на 1 млн жителей — 66,8 [24];
- снижение агрессии медицинских технологий. К настоящему времени значительная часть операций выполняется с применением эндоскопической техники или малоинвазивными методами. Например, в 2021 г. чрескожные коронарные вмешательства составили 1430,4 на 1 млн жителей [24];
- рост имплантируемых материалов и устройств, трансплантаций органов и тканей. Частота имплантаций тазобедренных суставов в разных странах составляет 55,3–322,6 на 100 тыс. жителей, коленных суставов — 9,3–273,3 [25]. К 2013 г. число выполняемых в год трансплантаций органов в России увеличилось в 2 раза (до 1400), в том числе в 1,7 раза — число трансплантаций почки, в 3 раза — число трансплантаций печени, в 15 раз — число трансплантаций сердца (2006–2013 гг.), в 2022 г. число трансплантаций органов в Российской Федерации достигло 2550 [26];
- увеличение риска ИСМП в группе новорожденных детей за счет недоношенных, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела [27].

Существенно изменились и условия оказания медицинской помощи. По данным Федеральной службы государственной статистики, только в 2023 г. появилась 1441 новая медицинская организация [28], в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения» на строительство и реконструкцию медицинских учреждений из федерального бюджета с 2023 по 2025 г. предусмотрено более 38,8 млрд руб. [29]. Более 5,6 тыс. объектов первичного звена здравоохранения будет построено, приобретено и отремонтировано до конца 2025 г. в рамках продолжения программы модернизации.

Применение одноразовых материалов и устройств в значительной степени повысило степень противомикробной защиты медицинских технологий [30]. Однако в последние годы наметилась тенденция к переработке и повторному использованию одноразовых устройств. Стоимость повторной обработки одноразового устройства составляет примерно половину стоимости покупки нового устройства, что определяет возможность экономии затрат за счет переработки одноразовых медицинских изделий. Объем мирового рынка переработки одноразовых медицинских изделий в 2021 г. уже достиг 616,41 млн долл. США [31]. Однако эта тенденция несет риск роста инфекционных осложнений и вызывает большую озабоченность.

Эволюция медицинских технологий сопровождалась снижением интенсивности проявлений эпидемического процесса с одновременным ростом удельного веса тяжелых форм инфекций с утратой функции или целостности органа. Несмотря на совершенствование технологии искусственной вентиляции легких, авторы отмечают высокую частоту поствентиляционных инфекций дыхательных путей без позитивных тенденций (7,9–23,9 случая поствентиляционных пневмоний на 1000 дней искусственной вентиляции легких; 27,9% вентилятор-ассоциированной пневмонии у детей и 49% — у взрослых) [32]. Высокий уровень противомикробной защиты ме-

дицинских технологий в последние десятилетия по данным многих исследователей сопровождался снижением частоты экзогенного инфицирования и ростом инфекций, вызванных формированием госпитального клона возбудителя ИСМП [33]. Однако пандемия COVID-19 ясно показала необходимость экспресс-тестирования пациентов в целях предупреждения заносов инфекции в стационар и ее последующего внутрибольничного распространения [34, 35]. Авторы указывают, что важность такого тестирования существует не только для инфекций с аэрозольным механизмом передачи, но и для таких возбудителей, как ротавирусы, инфицирующая доза которых мала, а легкость распространения в медицинской организации велика [36].

Этиологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Отличительная особенность группы ИСМП — практически неограниченный таксономический перечень возбудителей, включающий все основные группы известных микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы и т.д.), в том числе представителей нормальной микробиоты человека [37]. В эпидемическом процессе участвуют облигатные, факультативные, случайные паразиты, а также сапрофиты в паразитической фазе существования с различным экологическим резервуаром. В этиологической структуре ИСМП не менее 30% составляют возбудители группы сапронозов, обладающие широким диапазоном экологической толерантности к неблагоприятным факторам больничной среды. Технологические достижения в области секвенирования нового поколения (*next-generation sequencing, NGS*) и метагеномики изменили возможности быстрых глобальных исследований микроорганизмов, их таксономического и функционального аннотирования, что особенно важно для эпиднадзора за микроорганизмами, в том числе приобретающими устойчивость к противомикробным препаратам [38, 39].

Из широкого спектра возбудителей ИСМП, прежде всего по распространенности и значимости, выделяют группу ESKAPE-патогенов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. [40]. Патогены ESKAPE ответственны за большинство ИСМП и способны «ускользать» от биоцидного действия противомикробных препаратов [41]. Шесть ведущих патогенов (*Escherichia coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) ответственны за более 929 тыс. (660–1270 тыс.) смертей, непосредственно связанных с устойчивостью микроорганизмов к бактериальным патогенам (УПП), и 3,57 млн (2,62–4,78) смертей, ассоциированных с ней [42, 43]. Среди перечисленных возбудителей только против *S. pneumoniae* имеются средства специфической профилактики. Масштабные эпидемиологические наблюдения (311 897 случаев ИСМП в 5526 медицинских учреждениях) свидетельствуют о том, что *S. aureus* был наиболее часто регистрируемым патогеном для всех инфекций ИОХВ в целом (18%) и наиболее распространенным патогеном для ИОХВ после ортопедических, акушерско-гинекологических и кардиохирургических операций. *E. coli* — самый часто выявляемый этиологический агент ИСМП брюшной полости, на ее долю приходилось почти 20% в структуре возбудителей. Коагулазонегативные стафилококки часто были идентифицированы как причина ИОХВ в кардиохирургии

и ортопедии. *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* чаще других возбудителей вызывали катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Klebsiella* spp. — пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи [44]. Высокий риск ИСМП, вызванных *A. baumannii*, был выявлен у пациентов нейрохирургических отделений в случае, когда состояние пациента осложнялось комой [45]. Таким образом, наблюдается зависимость возбудителей ИСМП от локализации патологического процесса, наличия импланта, полиорганной недостаточности, сопровождающейся эндотелиальной дисфункцией, локальных условий медицинской организации.

Широко обсуждаемым аспектом является резистентность возбудителей ИСМП к АМП. Систематический обзор клинических и экономических последствий устойчивости к антибиотикам показывает, что ESKAPE-патогены связаны с самым высоким риском летальных исходов. В 2019 г. 1,27 млн смертей (95%-й ДИ: 0,911–1,71) были напрямую связаны с резистентностью [43]. Установлено 1,27-, 1,33- и 1,62-кратное увеличение продолжительности пребывания в клинике, стоимости и летальности соответственно, связанное со множественной лекарственной устойчивостью [46].

В мае 2024 г. ВОЗ опубликовала обновленный Список приоритетных бактериальных патогенов 2024 г. (далее — Список), включающий 15 семейств антибиотикорезистентных бактерий, выделенных в группы критического, высокого и среднего уровней приоритетности [47]. В частности, патогены критического уровня приоритетности, такие как грамотрицательные бактерии с устойчивостью к антибиотикам последнего резерва и микобактерии туберкулеза с устойчивостью кrifампицину, представляют серьезную глобальную угрозу в связи с создаваемым ими тяжелым бременем, способностью противостоять лечению и передавать устойчивость другим бактериям. У грамотрицательных бактерий имеется естественная способность находить новые способы противостоять лечению, и они могут передавать другим бактериям генетический материал, который позволяет приобрести устойчивость к лекарствам.

Патогены высокого уровня приоритетности, такие как бактерии рода *Salmonella* и *Shigella*, создают крайне тяжелое бремя в странах с низким или средним уровнем дохода наряду с *P. aeruginosa* и *S. aureus*, которые вызывают серьезные проблемы в учреждениях здравоохранения.

К патогенам среднего уровня приоритетности относятся стрептококки групп А и В (редакцией от 2024 г. обе группы вводятся в Список впервые), *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, на долю которых приходится большой вклад в бремя заболеваний. Эти патогены требуют повышенного внимания, особенно в уязвимых группах населения, включая детей и пожилых людей.

В 2020–2021 гг. получены данные о появлении в штате Западная Вирджиния (США) резистентного к эритромицину инвазивного стрептококка группы А. Так, обнаружено, что 76% изолятов было одновременно устойчивы к эритромицину и клиндамицину, включая все изоляты emm92 и emm11 [48].

В Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации одним из приоритетов и перспектив научно-технологического развития является «переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препа-

ратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий». При этом отдельно подчеркивается особое значение обеспечения здоровьесбережения за счет рационального применения антибактериальных лекарственных препаратов.

Для рационального применения антибактериальных препаратов необходимо проведение комплекса фундаментальных и прикладных научных исследований, направленных на изучение механизмов формирования и распространения антибиотикорезистентности, создание новых методов лечения, диагностики и профилактики инфекций, вызванных устойчивыми штаммами микроорганизмов. Противодействие распространению УПП — важнейшая задача по защите и сохранению человеческого здоровья, увеличению продолжительности и повышению качества жизни пациентов, особенно госпитализированных в отделения высокого эпидемиологического риска (хирургического, реанимационного и акушерско-гинекологического профиля).

Системное наблюдение за УПП основных возбудителей ИСМП в Российской Федерации осуществляется референс-центром по мониторингу за ИСМП (приказ Роспотребнадзора от 01.12.2017 № 1116). Эту работу Роспотребнадзор проводит в рамках выполнения Плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (утв. распоряжением Правительства РФ от 30.03.2019 № 604-р) [49].

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (далее — Институт) впервые в России проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование клинических изолятов на основе секвенирования третьего поколения и получены подробные данные по детерминантам антибиотикорезистентности, вирулентности и их локализации для нескольких групп патогенов высокой степени опасности. При секвенировании штаммов выявлена принадлежность к сиквенс-типам, которые связаны с международными клонами с множественной лекарственной устойчивостью: штаммы обладали панрезистентным фенотипом и генетическими детерминантами лекарственной устойчивости к нескольким классам антибиотиков. Более того, они имели гипервирулентный генотип, связанный с широким набором генов вирулентности. Так, в отношении синегнойной палочки наблюдается смена ST235 сиквенс-типа ST654 (13,5 и 36% изолятов, соответственно). Проведенный анализ выявил гетерогенность популяций госпитальных изолятов *P. aeruginosa*, показав, что даже в пределах одной линии изоляты могут иметь отличительные особенности, сформировавшиеся в процессе динамических эволюционных изменений [50]. Все эти примеры свидетельствуют о наличии значительных реальных угроз для здоровья населения и системы здравоохранения, крайней важности геномного эпидемиологического надзора и диагностики циркулирующих микроорганизмов для прогноза развития ситуации в стационарах.

Ключевой аспект проблемы ИСМП — межпопуляционные взаимодействия возбудителей и пациентов, персонала, закономерности образования больничного микробиома. К настоящему моменту установлено, что для популяции госпитальных штаммов патогномоничным признаком являются низкий (менее 0,4) коэффициент биоразнообразия и вирулентность. Селекция госпитального штамма (клона) — результат сложных межпопуляционных взаимодействий, адаптации опре-

деленного микроорганизма к конкретным больничным условиям, в процессе которой он приобретает свойства, значительно повышающие его конкурентные преимущества. Первичное формирование госпитальных штаммов (клонов) происходит в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Установлено, что эпидемическим потенциалом, необходимым и достаточным для эпидемического распространения в больничной среде и колонизации основных экологических ниш, обладает ограниченный спектр бактерий [33]. Отчасти такое явление, как распространение госпитального штамма, может быть сравнимо с тем, как формируется пандемия. Хотя, безусловно, механизмы развития пандемии несопоставимо сложнее.

Изучение госпитального микробиома и механизмов распространения госпитального штамма (клона) возбудителя — фундаментальная задача в решении проблемы профилактики ИСМП. С одной стороны, госпитальная среда может быть рассмотрена как относительно замкнутая система с известной степени постоянными детерминантами, определяющими ее экологию, а с другой — пандемия COVID-19 продемонстрировала выраженное влияние на эпидемический процесс ИСМП заносов инфекции в стационар, масштабного применения антибиотиков. Известно, что более половины пациентов инфекционного стационара уже при поступлении имели массивную колонизацию грибами рода *Candida* [51].

410

Тенденции и перспективы профилактики

Современный научно обоснованный подход к профилактике и контролю инфекций четко демонстрирует, что ни один тип учреждения здравоохранения ни в одной стране не может быть свободным от риска возникновения ИСМП [52]. Современная концепция профилактики ИСМП предполагает внедрение риск-ориентированных технологий [53], основные положения которых сформулированы в цикле отечественных работ [54–56]. Разработка стандартных операционных процедур при различных медицинских технологиях с детальным описанием технологии обеспечения эпидемиологической безопасности, последующими аудитами позволила снизить риск инфицирования в различных группах от 2 до 5 раз. Эффективность риск-ориентированного подхода показана в многочисленных работах [57]. Методология профилактики, основанная на этом подходе, предполагает комплексное внедрение: стратегии уклонения — замены медицинских технологий с высоким риском ИСМП; стратегии локализации — применения мер, позволяющих ограничить распространение потенциальных возбудителей инфекции; стратегии дисциплины — дублирования мер защиты; стратегии компенсации — применения антимикробной терапии для снижения потерь даже при развитии рисков; а также реализации принципа избегания риска (исключения контактов, разделения потоков с разной эпидемиологической опасностью) и принципа минимизации риска (сокращения контактов, защиты барьерными методами, временем, расстоянием, удалением возбудителя из больничной среды).

Меры профилактики ИСМП могут быть разделены на стандартные и дифференцированные.

К стандартным мерам относятся:

- ограничение применения высокоинвазивных процедур;
- разделение потоков с разной степенью эпидемиологической опасности;

- дезинфекция;
- реализация принципа индивидуальной изоляции;
- применение средств индивидуальной защиты;
- вакцинация;
- постконтактная антибиотикопрофилактика;
- система обработки рук;
- систематическое обучение персонала;
- внедрение программ эпидемиологического надзора и контроля [58].

Дифференцированные меры могут быть применены в зависимости от вида возбудителя или типа инфицирования. Возможны и другие градации. Примером дифференцированных в зависимости от вида возбудителя мер могут быть противосинегнойные меры, предполагающие исключение препаратов нитрофуранового ряда из лечебно-диагностического процесса, исключение хранения инструментов во влажных средах, применение бактериальных фильтров для кранов воды, изоляцию пациента, ежедневное пропускание максимально горячей воды в течение 10 мин через душевые сетки, применение дезинфектантов с кислым значением pH раствора и т.д.

Некоторые применяемые в настоящее время меры профилактики ИСМП, дифференцированные в зависимости от типа инфицирования, представлены в табл. 1.

Современные технологические решения предусматривают внедрение молекулярно-генетических и информационных технологий. Инновационные технологические решения, такие как разработка и создание современных наборов реагентов для выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности методом ПЦР, разработка экспресс-тестов диагностики возбудителей ИСМП и других патогенов, представляющих биологическую угрозу в случае заноса в стационар, LAMP — скоростной метод изотермической амплификации ДНК, применение CRISPR/Cas для диагностики SARS-CoV-2, уже реализуются Институтом. В частности, с целью обеспечения своевременной и адекватной диагностики, проведения эпидемиологического надзора и предупреждения широкого распространения наиболее значимых механизмов УПП специалисты Института ведут разработку наборов реагентов, которые позволяют на основе метода ПЦР выявлять гены, ассоциированные с резистентностью, непосредственно в биологическом материале. Подобный методический подход в настоящее время является чрезвычайно значимым и перспективным, поскольку характеризуется высокой скоростью получения результатов и не требует манипуляций с живыми бактериальными культурами, что способствует предотвращению возможного распространения микроорганизмов внутри медицинских организаций. Наборы реагентов на основе ПЦР являются ценным инструментом, доступным для эпидемиологического надзора за резистентностью в лабораториях любого уровня, и позволяют получить результат уже через 3–4 ч по сравнению с 2–3 сут, которые необходимы для определения антибиотикорезистентности с помощью традиционных бактериологических методов. Максимальные трудности при выборе антимикробной терапии создаются возбудителями группы ESKAPE, такие как ванкомицинрезистентный *E. faecium*, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, обладающие полирезистентностью, грамотрицательные энтеробактерии, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра. Уже разработаны тест-системы для определения маркеров метициллин-резистентных стафилококков, генов приобретенных карбапенемаз групп MBL,

Таблица 1. Дифференцированные меры профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Тип инфицирования	Меры профилактики
Экзогенный	Обеспечение антимикробной защиты медицинских технологий (стерилизация материалов, инструментов и устройств, применение одноразовых медицинских изделий и др.). Обеспечение качественной пищей и водой. Обеспечение стерильными лекарственными формами. Обеспечение стерильным бельем. Поддержание микробиологической чистоты больничной среды. Меры, направленные на предупреждение заносов возбудителя в стационар и др.
Эндогенный	Коррекция критических параметров гомеостаза у пациента перед инвазивными вмешательствами. Санация хронических очагов инфекции перед инвазивными вмешательствами. Обеспечение гигиены полости рта пациентов. Обеспечение санитарной обработки и ухода за пациентом. Контроль регуляторной функции кишечника пациента. Антибиотикопрофилактика
Комбинированный, связанный с распространением госпитального штамма (клона)	Короткое пребывание в стационаре. Рациональное использование антимикробных средств. Мониторинг индекса разнообразия циркулирующих микроорганизмов. Своевременные противоэпидемические меры при выявлении признаков снижения индекса разнообразия

КРС и ОХА-48-подобных у грамотрицательных бактерий. Также разработаны наборы реагентов для выявления методом ПЦР генов антибиотикорезистентности микроорганизмов в выделенных бактериальных культурах, включающих тест-системы для определения гена фермента β -лактамазы расширенного спектра CTX-M, определяющего устойчивость к β -лактамным антибиотикам из групп пенициллинов, цефалоспоринов, моно-бактамов и др.

В последнее время ученые Института применяют на практике самые современные мировые инновационные технологические решения. Разработаны наборы реагентов для выявления генов антибиотикорезистентности микроорганизмов методом изотермической амплификации (LAMP), отличающейся большой скоростью реакции до 40 мин (около 80–90% положительных образцов выявляется в течение 15 мин), не уступая по чувствительности и специфичности классической ОТ-ПЦР. При помощи данной технологии уже создан набор реагентов для определения MRSA в биологическом материале, с целью выявления грибковых инфекций разработаны наборы реагентов по детекции и дифференциальной идентификации отдельных видов патогенных грибов *Candida auris* и *Aspergillus niger*, соответственно. Весьма важным преимуществом данных наборов, разработанных в Институте, является наличие собственной ферментной базы, включая полимеразу, полученную из *Bacillus stearothermophilus* (ДНК-полимераза Bst).

Использование методик CRISPR-Cas для направленного редактирования геномов — перспективное направление в современной мировой генной инженерии. Институт проводит разработку новых эффективных методик выявления нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе основанных на применении систем направленного редактирования генома CRISPR-Cas, с целью создания тест-систем нового поколения.

В настоящее время получены три патента на способ применения методики CRISPR/Cas для выявления ультразинтетических количеств (единичные копии, 10^1) генов антибиотикорезистентности у бактерий рода *Pseudomonas* непосредственно в клиническом материале. Это перспек-

тивное направление для быстрого выявления возбудителя, что важно в том числе с точки зрения предупреждения заноса возбудителя в стационар, реализации своевременных изоляционно-ограничительных мер.

Разработка ИТ-технологий для целей эпидемиологической диагностики, прогнозирования эпидемической ситуации — важнейшее направление. В настоящее время Институтом разработана и реализована Российская национальная база данных агрегации геномов возбудителей инфекционных болезней VGA Rus (технология «больших данных»). Это не только шаг в реализации программы импортозамещения в области ИТ, но и важный инструмент для обеспечения эпидемиологического благополучия и биобезопасности страны, в том числе в области ИСМП. В настоящее время сотрудниками Института проводится интенсивная работа по расширению национальной базы данных агрегации геномов возбудителей инфекционных болезней VGA Rus путем создания специальных модулей для анализа устойчивости к противомикробным препаратам *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli* и других микроорганизмов из группы ESKAPE-патогенов. К области интернета вещей относится разработка калькуляторов риска. Для прогноза развития эпидемического процесса важным направлением выступают нейротехнологии и искусственный интеллект.

При всем разнообразии мер профилактики, несомненно, в основе современного подхода к профилактике ИСМП всегда лежит мультимодальная стратегия.

Перспективные направления научных исследований

В области фундаментальных исследований важно продолжить: изучение молекулярных, организменных и популяционных закономерностей формирования госпитального клона возбудителей; научное обоснование и разработку перспективных моделей обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских технологий; изучение механизмов развития эпидемического процесса; разработку системы надзора и контроля актуальных инфекций, в том числе с позиций риск-ориентированного

подхода, аэрозольного механизма передачи инфекций; изучение общих закономерностей эпидемического процесса, закономерностей внутрибольничного распространения инфекций группы сапронозов; экспериментальное изучение взаимодействия бактерий и бактериофагов на поверхностях больничной среды, резистентности бактерий к антимикробным средствам.

Важнейшим направлением научных исследований является определение цели и основных принципов стратегии геномного эпидемиологического надзора за возбудителями ИСМП из группы ESKAPE-патогенов, полученных из стационаров различного профиля Российской Федерации, с обеспечением системного мониторинга распространения возбудителей ИСМП, в том числе обладающих устойчивостью к противомикробным препаратам.

Отдельная научная задача — разработка новых подходов к организации эпидемиологического надзора на основе изучения специфики генетических характеристик возбудителей и прогнозирования развития эпидемического процесса с использованием инновационных платформенных решений и применения цифровых технологий. В этой связи представляется целесообразным развитие Национальной платформы агрегирования результатов расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний, обладающих фенотипом резистентности, на основе технологий цифровизации данных BIG DATE, искусственного интеллекта, машинного обучения и нейронных сетей.

При этом не следует забывать о классических векторах научных исследований, таких как разработка лекарственных и биологических препаратов для профилактики и лечения ИСМП, а также эффективных и безопасных средств и способов дезинфекции и стерилизации.

Заключение

ИСМП в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства представляют собой мультидисциплинарную проблему, актуальность которой

не снижается на протяжении десятилетий. Обеспечение эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи в современных условиях требует внедрения системного мониторинга распространения основных возбудителей ИСМП, преимущественно из группы ESKAPE, своевременной и адекватной диагностики с изучением специфики генетических характеристик возбудителей и прогнозирования развития эпидемического процесса с использованием инновационных платформенных решений и применения цифровых технологий. Особую актуальность в настоящее время приобретает методология профилактики, основанная на риск-ориентированном подходе, который предполагает комплексное внедрение различных стратегий профилактики ИСМП: от замены медицинских технологий с высоким риском развития инфекционных осложнений до принципов минимизации риска (таких как сокращение контактов, защита барьерными методами, защита временем и расстоянием, удаление возбудителя из больничной среды).

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.Г. Акимкин — идея и разработка концепции статьи, сбор материала, написание, редактирование окончательного варианта текста; Е.Б. Брусина — разработка концепции статьи, сбор материала, написание и редактирование окончательного варианта текста; Н.И. Брико — написание статьи, редактирование текста; А.В. Тутельян — написание рукописи, редактирование и оформление окончательного варианта текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в подготовку обзорной работы, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Miller TS. *The Birth of the Hospital in the Byzantine Empire*. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1985. 288 p.
- Blot S, Ruppé E, Harbarth S, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022;70:103227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>
- Arabi YM, Azoulay E, Al-Dorzi HM, et al. How the COVID-19 pandemic will change the future of critical care. *Intensive Care Med*. 2021;47(3):282–291. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06352-y>
- Тутельян А.В., Шулакова Н.И. Фундамент и горизонты профилактики ИСМП // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2023. — № 2. — С. 21–27. [Tutelian AV, Shulakova NI. The foundation of and horizons for prevention of healthcare-associated infections. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2023;2:21–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.21-7>
- Alleganzi B, Kilpatrick C, Storr J, et al. Global Infection Prevention and Control Network. Global infection prevention and control priorities 2018–22: a call for action. *Lancet Glob Health*. 2017;5(1):e1178–e1180. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30427-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30427-8)
- Профилактическая медицина в основных терминах и определениях / под ред. акад. РАН В.В. Зверева. — М.: Наука, 2024. — 798 с. [Profilakticheskaya medicina v osnovnykh terminakh i opredeleniyah / Pod red. akad. RAN V.V. Zvereva. Moscow: Nauka; 2024. 798 s. (In Russ.)]
- Munier-Marion E, Bénet T, Vanhems P. Definition of healthcare-associated influenza: A review and results from an international survey. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):367–371. doi: <https://doi.org/10.1111/irv.12460>
- Puro V, Coppola N, Frasca A, et al. Pillars for prevention and control of healthcare-associated infections: an Italian expert opinion statement. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):87. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01125-8>
- The NHSN standardized infection ratio (SIR). A Guide to the SIR. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.). Division of Healthcare Quality Promotion; 2024. 50 p.
- Suetens C, Latour K, Kärki T, et al. Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence

- surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):1800516. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
11. Ministry of Health. Igiene delle mani può ridurre del 30% le infezioni ospedaliere. 2019. Available from: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=3736
 12. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. A systematic review of the literature. WHO; 2011. 40 p.
 13. Huerta-Gutiérrez R, Braga L, Camacho-Ortiz A, et al. One-day point prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in four countries in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2019;86:157–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.016>
 14. Metsini A, Vazquez M, Sommerstein R, et al. The Swissnoso Network. Point prevalence of healthcare-associated infections and antibiotic use in three large Swiss acute-care hospitals. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14617. doi: <https://doi.org/10.4414/swm.2018.14617>
 15. Haque M, Sartelli MO, McKimm J, et al. Health care-associated infections — an overview. *Infect Drug Resist.* 2018;11:2321–2333. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>
 16. Su CH, Chang SC, Yan JJ, et al. Excess mortality and long-term disability from healthcare-associated staphylococcus aureus infections: a population-based matched cohort study. *PLoS One.* 2013;8(9):e71055. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071055>
 17. Kopp MA, Watzlawick R, Martus P, et al. Long-term functional outcome in patients with acquired infections after acute spinal cord injury. *Neurology.* 2017;88(9):892–900. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003652>
 18. De Montmollin E, Ruckly S, Schwebel C, et al. Pneumonia in acute ischemic stroke patients requiring invasive ventilation: Impact on short and long-term outcomes. *J Infect.* 2019;79(3):220–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.06.012>
 19. Forrester JD, Maggio PM, Tennakoon L. Cost of Health Care-Associated Infections in the United States. *J Patient Saf.* 2022;18(2):e477–e479. doi: <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000845>
 20. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. — Н. Новгород: Ремедиум. Приволжье, 2012. — 84 с. [Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI, i dr. Nacional'naya konsepciya profilaktiki infekcij, svyazannyyh s okazaniem medicinskoy pomoshchi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. Nizhnij Novgorod: Remedium. Privilzh'e; 2012. 84 s. (In Russ.)]
 21. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011. — № 1. — С. 4–7. [Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Nosocomial infections: new vistas in their prevention. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2011;1:4–7. (In Russ.)]
 22. Здравоохранение в России. 2023: стат. сб. — М.: Росстат, 2023. — 179 с. [Zdravoohranenie v Rossii. 2023: stat. sb. Moscow: Rosstat; 2023. 179 s. (In Russ.)]
 23. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., и др. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010–2014 гг.) // Вестник Росздравнадзора. — 2016. — № 1. — С. 63–69. [Bokeria LA, Stupakov IN, Gudkova RG, et al. Surgical treatment of circulatory system diseases in the Russian Federation (2010–2014). *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2016;1:63–68. (In Russ.)]
 24. Голухова Е.З., Семенов В.Ю., Милиевская Е.Б., и др. Обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» жителей субъектов Российской Федерации в 2021 году // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(2):77–87. [Golukhova EZ, Semenov VYu, Milievskaya EB, et al. Provision of high-tech cardiovascular care to residents of the Russian Federation regions in 2021. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(2):77–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-2-77-87>
 25. Surgical operation and procedures statistics (Eurostat Statistics Explained), 2022. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title>
 26. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российской трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — Т. 25. — № 3. — С. 8–30. [Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023;25(3):8–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>
 27. Чикина О.Г., Благонравова А.С. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Медицинский альманах. — 2017. — № 4 (49). — С. 46–53. [Chikina OG, Blagonravova AS. Riski razvitiya infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoy pomoshchi, pri vyhazhivaniu novorozhdennyh s ekstremal'no nizkoj i ochen' nizkoj massoj tela. *Medicinskiy al'manah.* 2017;4(49):46–53. (In Russ.)]
 28. Единая база частной системы здравоохранения Statprivat. Available from: <https://statprivat.ru> (accesed: 09.07.2024).
 29. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2022 № 4296-р. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202212290079?ysclid=lziprkjrmf549868457>
 30. Peter S, Bang JY, Varadarajulu S. Single-use duodenoscopes: where are we and where are we going? *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(5):416–420. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000755>
 31. Jacobs P, Akpinar I. Single-use medical devices: economic issues. *Heart Asia.* 2018;10(2):e011034. doi: <https://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011034>
 32. Суворов С.Г., Лекманов А.У., Ярошецкий А.И., и др. Национальное эпидемиологическое исследование RuVen: применение искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — № 2. — С. 27–32. [Suvorov SG, Lekmanov AU, Yaroshetskiy AI, et al. Russian national epidemiological study RuVen: the use of artificial lung ventilation in the intensive therapy in children. *Anestesiologiya i reanimatologiya.* 2015;60(2):27–32. (In Russ.)]
 33. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Госпитальный штамм — непознанная реальность // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 1 (68). — С. 30–35. [Briko NI, Brusina EB, Zueva L, et al. Phospital strain — mysterious reality. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2013;1(68):30–35. (In Russ.)]
 34. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 от 26.10.2023. — М., 2023. — 260 с. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomeniacii. Versiya 18 ot 26.10.2023. Moscow; 2023. 260 s. (In Russ.)]
 35. Asghar R, Rasheed M, Hassan J, et al. Advancements in Testing Strategies for COVID-19. *Biosensors (Basel).* 2022;12(6):410. doi: <https://doi.org/10.3390/bios12060410>
 36. Hung PJ, Chen CC. Diagnostic accuracy of rotavirus antigen tests in children: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2023;28(2):72–79. doi: <https://doi.org/10.1111/tmi.13846>
 37. Беляков В.Д., Колесов А.П., Остроумов П.Б., и др. Госпитальная инфекция. — Л.: Медицина; 1976. — 231 с. [Belyakov VD, Kolesov AP, Ostroumov PB., i dr. *Gospital'naya infekciya.* Leningrad: Medicina; 1976. 231 s. (In Russ.)]

38. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, et al. MetaSUB Consortium COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. *Lancet Microbe*. 2021;2(4):e135–e136. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00039-2)
39. Fresia P, Antelo V, Salazar C, et al. Urban metagenomics uncover antibiotic resistance reservoirs in coastal beach and sewage waters. *Microbiome*. 2019;7(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0648-z>
40. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2019;10:539. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
41. Navidinia M. The clinical importance of emerging ESKAPE pathogens in nosocomial infections. *J Paramed Sci*. 2016;7(3):43–57. doi: <https://doi.org/10.22037/jps.v7i3.12584>
42. Global Bacterial Antimicrobial Resistance Burden Estimates. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Oxford; 2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2022. doi: <https://doi.org/10.6069/DBG1-V028>
43. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*. 2022;399(10325):62900655. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
44. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2019.296>
45. Шмакова М.А., Штернис Т.А., Желнина Т.П., и др. Распространенность бактерий рода Acinetobacter в медицинских организациях Кемеровской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 27–31. [Shmakova MA, Shternis TA, Zhelnina TP, et al. Prevalence Acinetobacter spp. in Kemerovo Region Healthcare Settings. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(3):27–31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31>
46. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227139. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227139>
47. ВОЗ обновила список лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Available from: www.who.int/ru/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health
48. Powell LM, Choi SJ, Chipman CE, et al. Emergence of Erythromycin-Resistant Invasive Group A Streptococcus, West Virginia, USA, 2020–2021. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(5):898–908. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2905.221421>
49. Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антибиотикной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72116668/>
50. Tyumentseva M, Mikhaylova Y, Prelovskaya A, et al. CRISPR Element Patterns vs. Pathoadaptability of Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from a Medical Center in Moscow, Russia. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(11):1301. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111301>
51. Лебедева И.Б., Бондаренко Т.Е., Галимова Н.И., и др. Риск ИСМП, вызванных грибами рода Candida, у пациентов госпиталя для лечения больных COVID-19 // Успехи медицинской микологии. — 2023. — Т. 24. — С. 225–227. [Lebedeva IB, Bondarenko TE, Galimova NI, i dr. Risk ISMP, vyzvannyh gribami roda Candida, u pacientov gospitalya dlya lecheniya bol'nyh COVID-19. *Uspeki medicinskoy mikologii*. 2023;24:225–227. (In Russ.)]
52. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization; 2011. 40 p.
53. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 4–10. [Brusina EB, Zuyeva LP, Kovalishena OV, et al. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10>
54. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Стратегия обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // Вестник Росздравнадзора. — 2017. — № 4. — С. 15–21. [Briko NI, Brusina EB, Zuyeva LP, et al. The strategy of ensuring epidemiological safety of medical activity. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2017;4:15–21. (In Russ.)]
55. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Эпидемиологическая безопасность — важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи // Вестник Росздравнадзора. — 2014. — № 3. — С. 27–32. [Briko NI, Brusina EB, Zuyeva LP, et al. epidemiological safety is the key component for ensuring quality and safety of medical care. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;3:27–32. (In Russ.)]
56. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 1. — С. 6–14. [Naygovzina NB, Popova AYu, Biryukova EE, et al. Optimization of the system of measures for control and prevention of healthcare-associated infections, in the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2018;1:6–14. (In Russ.)]
57. Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2023) // Сборник тезисов XI конгресса с международным участием (23–24 ноября 2023 г.) / под ред. акад. РАН В.Г. Акимкина. — М.: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — 100 с. [Kontrol i profilaktika infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoy pomoshchi (ISMP-2023). *Cbornik tezisov XI kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (23–24 noyabrya 2023 g.)* / pod red. akad. RAN V.G. Akimkina. Moscow: FBUN CNII epidemiologii Rospotrebnadzora; 2023. 100 s. (In Russ.)]
58. Scardoni A, Balzarini F, Signorelli C, et al. Artificial intelligence-based tools to control healthcare associated infections: A systematic review of the literature. *J Infect Public Health*. 2020;13(8):1061–1077. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.006>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. За [**address**: За Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; **e-mail**: vgakimkin@yandex.ru, **SPIN-код**: 4038-7455, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Брусина Елена Борисовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Elena B. Brusina*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: brusina@mail.ru, **SPIN-код**: 6976-2551, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-8616-3227>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Nikolay I. Briko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: nbrico@mail.ru, **SPIN-код**: 2992-6915, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Тутелян Алексей Викторович, д.м.н., член-корреспондент РАН [*Alexey V. Tutelyan*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: bio-tav@yandex.ru, **SPIN-код**: 8150-2230, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

**А.А. Плоскирева^{1, 3}, А.В. Горелов¹, А.Н. Летюшев²,
Х.Г. Омарова¹, А.Д. Музика¹**

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Российская Федерация

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Постковидный синдром: классификация клинических форм

Обоснование. После перенесенной коронавирусной инфекции у ряда лиц отмечаются длительные отклонения в состоянии здоровья, нередко требующие терапевтического вмешательства. Цель исследования — описать особенности течения периода реконвалесценции у пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. **Методы.** Был подготовлен специальный опросник для пациентов, который включал вопросы, позволяющие оценить течение периода реконвалесценции у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Опрос проводился в электронном виде на платформе testogra.ru.

Результаты. В исследовании приняли участие 24 126 человек в возрасте от 18 до 95 лет. После перенесенного первичного заболевания наличие жалоб отмечалось у 67,58% опрошенных, после повторного — у 66,1%. Наиболее часто регистрировались астенический синдром, когнитивные нарушения и нарушения памяти, а также имели место нарушения дыхательной функции (кашель, одышка) и функции желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, диспепсия), нарушения обоняния и вкуса, выпадение волос. Редкими были кожные проявления, снижение остроты зрения, жалобы на частые острые респираторные инфекции, нарушение сна, длительный субфебрилитет и др. Среди группы пациентов, у которых отмечалось обострение соматической патологии, наиболее значимыми были заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. После перенесенной коронавирусной инфекции в форме пневмонии в периоде реконвалесценции достоверно чаще регистрировались респираторные нарушения, а при гастроинтестинальной форме — поражение желудочно-кишечного тракта. **Заключение.** По результатам исследования составлена классификация клинических форм постковидного синдрома, в которую включены четыре основных блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции: вирус-ассоциированные проявления, иатрогенные, генетически обусловленные, связанные с соматической патологией.

Ключевые слова: постковидный синдром, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Плоскирева А.А., Горелов А.В., Летюшев А.Н., Омарова Х.Г., Музика А.Д. Постковидный синдром: классификация клинических форм. Вестник РАМН. 2024;79(5):416–423. doi: 10.15690/vramn15995

А.А. Ploskireva^{1, 3}, А.В. Gorelov¹, А.Н. Latyshev², H.G. Omarova¹, A.D. Musika¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance
on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

²Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being,
Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
Moscow, Russian Federation

Post COVID Syndrome: the Classification of Clinical Forms

Background. After a coronavirus infection, a number of people have long-term health abnormalities, often requiring therapeutic intervention. **Aims** — to describe the features of the course of the convalescence period in patients who have had a coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. **Methods.** A special questionnaire was prepared for patients, which included questions to assess the course of the convalescence period in patients who had a coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. The survey was conducted electronically on the platform testogra.ru. **Results.** The study involved 24,126 people aged 18 to 95 years. After the primary disease, 67.58% of respondents had complaints, and 66.1% had complaints after the second one. Asthenic syndrome, cognitive and memory disorders were most often recorded, as well as respiratory function disorders (cough, shortness of breath) and gastrointestinal tract functions (diarrhea, constipation, dyspepsia), olfactory and taste disorders, hair loss. Skin manifestations, decreased visual acuity, complaints of frequent acute respiratory infections, sleep disorders, prolonged subfebrility and others were rare. Among the group of patients who had an exacerbation of somatic pathology, the most significant were diseases of the cardiovascular system and musculoskeletal system. After a coronavirus infection in the form of pneumonia in the period of convalescence, respiratory disorders were significantly more often recorded, and in the gastrointestinal form, damage to the gastrointestinal tract. **Conclusions.** the classification of clinical forms of postcovid syndrome includes four main blocks of clinical manifestations of the period of convalescence of coronavirus infection: virus-associated manifestations, iatrogenic, genetically determined, associated with somatic pathology.

Keywords: Post COVID, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Ploskireva AA, Gorelov AV, Latyshev AN, Omarova HG, Musika AD. Post COVID Syndrome: the Classification of Clinical Forms. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):416–423. doi: 10.15690/vramn15995

Обоснование

После перенесенной коронавирусной инфекции у ряда лиц отмечаются длительные отклонения в состоянии здоровья. Терминологически симптомокомплекс, наблюдаемый у пациентов после перенесенной инфекции, до конца не определен. Наиболее часто используется термин «постковидный синдром», под которым понимают все симптомы, возникающие у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 обычно через 3 мес после начала заболевания, с симптомами, которые делятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1].

Еще один термин «долгий ковид» (long COVID), используемый для описания изменений после завершения острого периода коронавирусной инфекции, включает период симптоматики от 4 нед и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020). Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и «долгий ковид», считая первый осложнениями излеченного COVID-19, а второй — хронической персистенцией вируса в организме [2].

Постковидный синдром не является чем-то новым, характерным только для коронавирусной инфекции. Аналогичные симптомокомплексы наблюдаются при всех инфекционных болезнях и относятся к периоду реконвалесценции. Ранее аналогичные проявления изучались для гриппа, острых кишечных инфекций и некоторых других инфекционных болезней [3–5]. Наиболее изучены клинические проявления периода реконвалесценции, а также ассоциированная с инфекцией избыточная летальность при гриппе [6]. Долгосрочные побочные эффекты тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-1, характеризовались постоянной усталостью, диффузной миалгией, слабостью, депрессией и нарушениями сна [7]. Некоторые авторы описывали данные состояния как синдром хронической усталости, причем длительность указанных симптомов сохранялась до 4 лет [8].

Исследования ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора исходили из постулата о том, что «постковидный синдром» является классическим течением периода реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Цель исследования — выявить и классифицировать особенности клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Методы

Дизайн исследования

Исследование проведено методом анкетирования — был подготовлен специальный опросник для пациентов, который включал вопросы, позволяющие оценить течение периода реконвалесценции у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Опросник включал блоки следующих вопросов:

- сведения о пациенте (пол, возраст, сопутствующая патология);
- особенности клинических проявлений острого периода коронавирусной инфекции как при первичном инфицировании, так и при повторных заболеваниях (клиническая форма инфекции, форма тяжести, уро-

вень поражения легких, потребность в госпитализации и т.п.);

- данные о вакцинации против коронавирусной инфекции (даты вакцинации, вакцина, наличие/отсутствие нежелательных явлений после вакцинации);
- сведения о течении периода реконвалесценции коронавирусной инфекции (наличие жалоб, их характер, впервые выявленные соматические заболевания, обострения хронических заболеваний и др.).

Опрос проводился в электронном виде на платформе testograf.ru в деперсонализированном формате. В исследовании приняли участие 24 126 человек — сотрудников Роспотребнадзора, информирование которых о возможности участия в данном исследовании осуществлялось письмом (№ 02/12740-2022-27 от 15 июня 2022 г.). Возраст участников составил от 18 до 95 лет (средний возраст — 45,4 года). Проводился контроль повторных, неполных или некорректных записей, которые исключались из анализа.

Анализ структуры доминирования геновариантов коронавирусной инфекции проводился на основании данных для Российской Федерации, представленных на платформе <https://nextstrain.org>.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет и перенесенная коронавирусная инфекция в анамнезе.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Продолжительность исследования

Опрос проводился в период с июня по август 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проводилось в формате анонимного опроса. В рамках настоящего исследования назначение пациентам лекарственных средств и иных медицинских вмешательств не предусмотрено.

Исходы исследования

Основной исход исследования — оценка вида и частоты клинических проявлений, наблюдавшихся в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Дополнительные исходы исследования — классификация клинических проявлений, наблюдавшихся в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ результатов исследования был проведен в подгруппах пациентов в зависимости от клинической формы коронавирусной инфекции.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основных и дополнительных исходов исследования использовались результаты анкетирования.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось с добровольного согласия пациентов. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол заседания № 124 от 24 мая 2022 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не вычислялся.

Методы статистического анализа данных. Полученные в ходе исследования данные были систематизированы. Статистический анализ результатов исследования осуществлялся методами описательной статистики с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2010. При обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Для средних значений достоверность различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента ($p(t)$) для нормального распределения, для частотных показателей — критерий χ^2 по Пирсону ($p(\chi^2)$).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 24 126 человек — сотрудников Роспотребнадзора в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст респондентов — 45,4 года).

Основные результаты исследования

418

В ходе исследования было выявлено, что после перенесенного первичного заболевания коронавирусной инфекцией наличие жалоб отмечалось у 16 304 (67,58%) из 24 126 опрошенных. Повторно болели коронавирусной инфекцией 4560 человек (18,9%), из которых 3014 (66,1%) указали на наличие отклонений в здоровье после перенесенной инфекции. Частота выявления жалоб в постковидном периоде после как первичной, так и повторной инфекции статистически не различалась.

Динамика частоты выявления клинически значимых симптомов в постковидном периоде статистически значимо не менялась на протяжении всего периода пандемии и не зависела от циркулирующего геноварианта коронавируса (рис. 1).

В возрастной структуре пациентов, у которых отмечались отклонения в состоянии здоровья в постковидном периоде, преобладали лица среднего возраста: больные

в возрасте от 31 до 45 лет составили 36,5%, в возрасте от 46 до 69 лет — 37,4% (рис. 2, А). При этом наиболее часто данный синдром регистрировался у пациентов в возрасте от 46 до 60 лет, что сопоставимо с данными зарубежных исследователей (рис. 2, Б) [9].

Наиболее часто (70,2%) симптомы в постковидном периоде наблюдались у лиц женского пола. Аналогичные данные получены в зарубежных исследованиях [10].

В исследованиях, проведенных за рубежом, описываются различные симптомы постковидного периода, среди которых наиболее частыми являются, %: слабость — 41 (95%-й ДИ: 25,43–59,01); общее недомогание — 33 (95%-й ДИ: 14,91–57,36); усталость — 31 (95%-й ДИ: 23,91–39,03); нарушение концентрации внимания — 26 (95%-й ДИ: 20,96–31,73); одышка — 25 (95%-й ДИ: 17,86–33,97) [11].

В ходе проведенного нами исследования в структуре симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее часто регистрировались астения, когнитивные нарушения и нарушения памяти. Также к значимым симптомам можно отнести нарушения дыхательной функции (кашель, одышка) и функции желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, диспепсия), нарушения обоняния и вкуса, выпадение волос. Среди группы пациентов, у которых отмечалось обострение соматической патологии, наиболее значимыми были заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы) (рис. 3).

К редким проявлениям, наблюдаемым в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, можно отнести: кожные проявления (0,2% пациентов, среди которых наиболее часто отмечались обострение существующей патологии и развитие дерматитов); снижение остроты зрения (0,2%); жалобы на частые острые респираторные инфекции (0,1%); нарушения сна (0,1%); длительный субфебрилитет (0,03% пациентов) и др.

Структура основных клинических симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 характеризовалась стабильностью (рис. 4). Был проведен анализ доли пациентов, имеющих клинические симптомы периода реконвалесценции коронавирусной инфекции, в зависимости

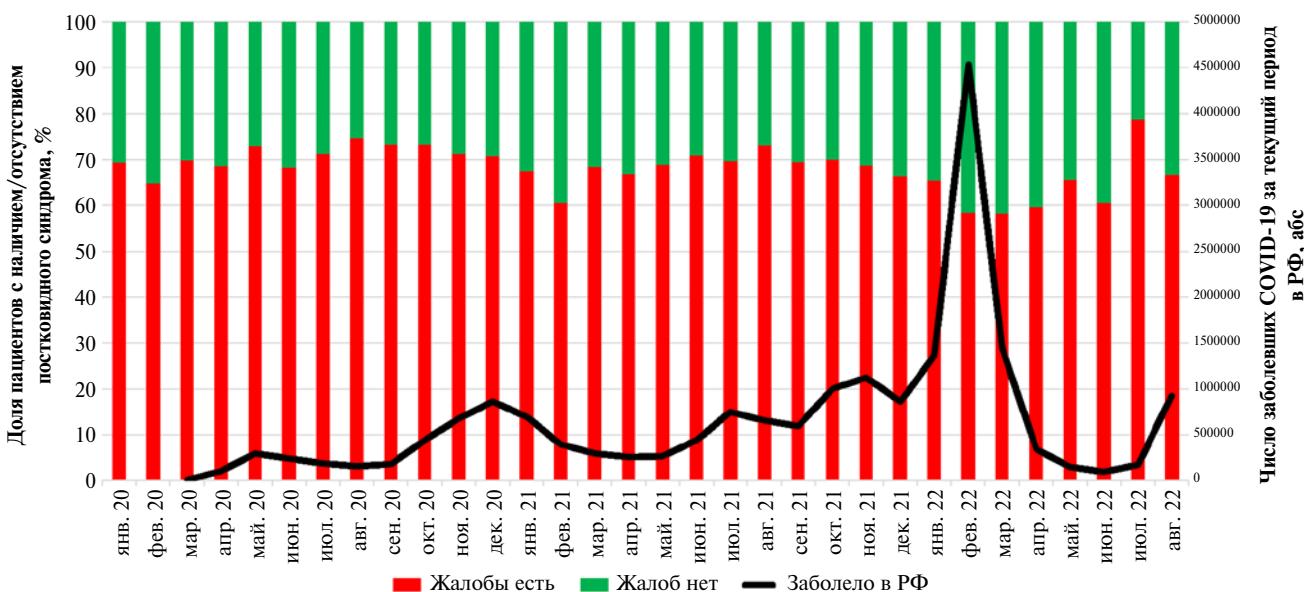
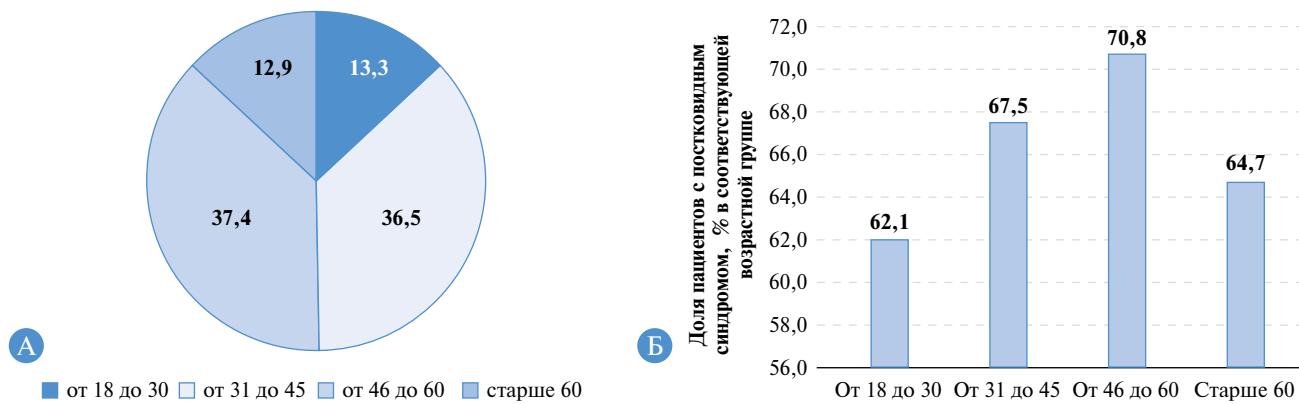


Рис. 1. Динамика частоты выявления клинически значимых симптомов в постковидном периоде в зависимости от заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации



от геноварианта, являющегося доминирующим в острый период их болезни (табл. 1). Статистически значимых различий при попарном сравнении двух геновариантов выявлено не было, что позволяет говорить о том, что структура клинических проявлений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции не зависела от геноварианта вирусного агента.

Ранее во ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора была разработана классификация клинических форм коронавирусной инфекции, включающая респираторную, гастроинтестинальную, церебральную и другие формы [12]. Анализ частоты развития постковидных симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 в зависимости от клинической формы коронавирусной инфекции показал, что наиболее часто симптомы отмечались у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии (у 82,9% больных) и гастроинтестинальной форме

(83,6%), а минимально — при малосимптомной/бессимптомной форме инфекции (39,7% пациентов).

Структура клинических проявлений постковидного периода при всех клинических формах коронавирусной инфекции характеризовалась преимущественным развитием астенического синдрома. При этом, что ожидаемо, после перенесенной коронавирусной инфекции в форме пневмонии в периоде реконвалесценции достоверно чаще регистрировались респираторные нарушения (кашель, одышка и др.) по сравнению с пациентами, у которых острый период инфекции протекал в форме острой респираторной инфекции ($p < 0,01$), а при гастроинтестинальной форме — поражение желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, диспепсические симптомы) также отмечалось достоверно чаще по сравнению с больными, у которых инфекция была в форме ОРВИ ($p < 0,01$) (рис. 5).

419



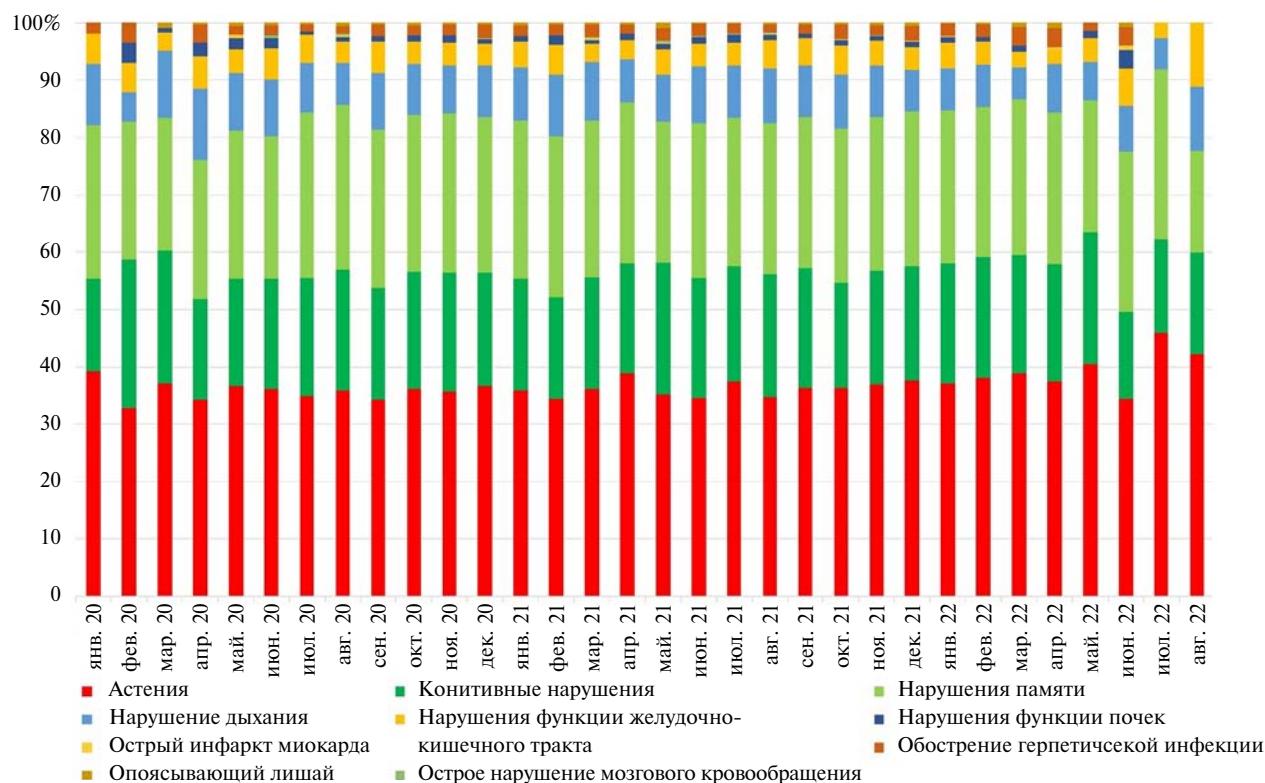


Рис. 4. Структура постковидных симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 в динамике развития пандемии

В ходе настоящего исследования установлено, что в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции у 2% пациентов наблюдалось обострение герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, а у 0,3% — манифестация проявлений опоясывающего герпеса.

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

Согласно полученным к настоящему времени данным, комплекс патогенетических механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, приводит к развитию полиорганной патологии различной степени тяжести — от бессимптомных до фатальных форм, при этом ряд патологических симптомов может сохраняться длительно.

В некоторых проведенных ранее исследованиях сообщалось о реактивации при COVID-19 герпесвирусных инфекций [13], в частности опоясывающего герпеса [14]. Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают опубликованные ранее и позволяют рас-

сматривать возможность считать указанные клинические проявления как клинические проявления постковидного периода.

Проведенные ранее исследования показали, что поражение различных органов или систем организма человека, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, возможно даже у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции COVID-19 [15–17], что обуславливает многоликость клинических проявлений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции. Данный факт нередко приводит к затруднению для практического врача в трактовке наблюдаемых у больного симптомов — связаны ли они с течением периода реконвалесценции инфекции. В связи с этим систематизация клинических появлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции представляется актуальной для практического здравоохранения.

В настоящее время нет единой патогенетической теории развития постковидных проявлений коронавирусной инфекции. Не вызывает сомнения, что патогенез постковидных проявлений связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19.

Таблица 1. Клинические проявления у пациентов, имеющих симптомы в период доминирования соответствующего геноварината, % пациентов

Геноваринт	Астения	Когнитивные нарушения	Нарушения памяти	Нарушения функции дыхания	Нарушения функции желудочно-кишечного тракта	Нарушения функции почек
B.1.1. (20B Nextstrain)	50,0	27,3	38,4	12,8	5,8	1,4
B.1.617.2 (21A, 21I, 21J Nextstrain; Дельта)	49,8	28,1	37,0	12,9	6,6	1,3
B.1.1.529 (21K, 21L, 21M Nextstrain; Омикрон)	54,0	22,6	29,7	8,9	5,7	1,0

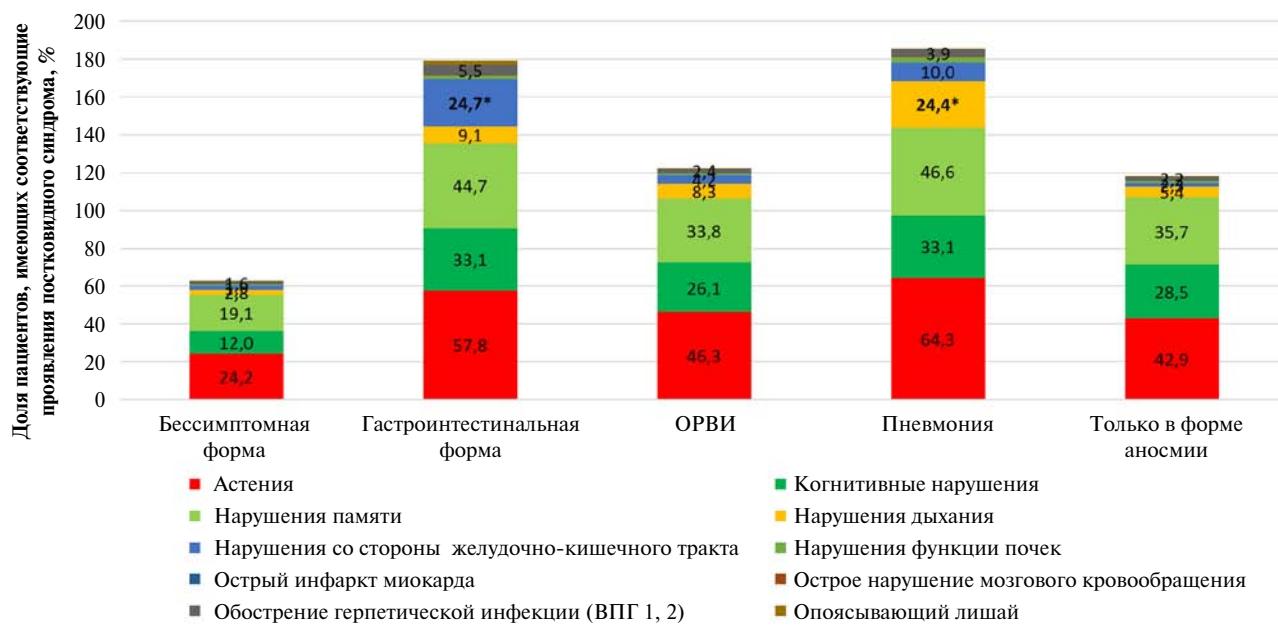


Рис. 5. Структура клинических проявлений в периоде реконвалесценции COVID-19 в зависимости от клинической формы коронавирусной инфекции

Примечание. * $p < 0,01$ при попарном сравнении групп «Гастроинтестинальная форма» и «Пневмония» с группой «ОРВИ».

421

В качестве основных возможных механизмов прямого патогенного влияния SARS-CoV-2 рассматриваются следующие [18]:

1) нейротропность и нейровирулентность — способность вируса напрямую проникать в нервную систему и вызывать ее повреждение. Тропизм вируса SARS-CoV-2 к клеткам человека обеспечивают рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником. Нейроинвазия SARS-CoV-2, вероятно, происходит двумя путями — нейрональным и гематоэнцефалическим;

2) системная гипервоспалительная реакция иммунной системы, связанная с активацией макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиальных клеток с вы свобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточная продукция медиаторов воспаления приводит к повреждению или разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменению перфузии мозга, активации микроглии и астроцитов, дисбалансу нейротрансмиттеров и нейропластическим изменениям. Фактор повреждения ГЭБ представляется крайне важным в плане нейропсихиатрических последствий COVID-19, поскольку повышенная проницаемость ГЭБ в эксперименте ассоциировалась с некоторыми тяжелыми психическими расстройствами, такими как расстройства шизофренического спектра, выраженная депрессия, биполярное расстройство [18]. Сюда же можно отнести и патогенный иммунный ответ с аутоаггрессией в результате гиперактивации и истощения микроглии с нарушением системного противовирусного ответа Т-клеток, индуцирующим повреждение нейронов и демиелинизацию и непрямое действие вируса, связанное с поражением органов по типу энцефалопатии, миопатии, невропатии критических состояний;

3) эндотелиальная дисфункция (эндотелиит) и тромбообразование (артериальные и венозные тромбозы, микро- и макро-) у пациентов с COVID-19 могут быть

вызваны «цитокиновым штурмом», гипоксическим повреждением, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов. Было сформировано особое понятие микротромбозов *in situ*.

Кроме того, набор триггерных механизмов (инсоляция, чрезмерная физическая активность, перегревание (баня), переохлаждение, интеркуррентные инфекции, в меньшей степени — стрессы и другие психические перегрузки) свидетельствует о возможностях активации неспецифических иммунных механизмов в патогенезе заболевания [19, 20].

На основании анализа литературных данных, а также результатов собственных исследований нами была разработана классификация клинических форм постковидного синдрома (табл. 2). В нее включены четыре основных блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции:

- 1) вирус-ассоциированные;
- 2) ятrogenные;
- 3) генетически обусловленные;
- 4) связанные с соматической патологией.

К вирус-ассоциированным проявлениям периода реконвалесценции коронавирусной инфекции можно отнести системные изменения, обусловленные патогенетическим влиянием возбудителя на организм человека, в частности с его нейро- и эндотелиотропностью, а также репаративными процессами в основных пораженных в острый период органах (например, легких). Ранее при проведении патоморфологических исследований в периоде реконвалесценции было показано, что в легочной ткани отмечаются развитие фиброза, дестабилизация альвеол, образование ателектаз, отложение гемосидерина, в паренхиматозных органах (печени, почках) была выявлена лимфоцитарная инфильтрация, в почках — гиалиноз стенок артериол и части клубочков [21].

Ятrogenные проявления, наблюдаемые в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, в основном связаны с нерациональным использованием антибактериальных лекарственных средств и клинически про-

Таблица 2. Рабочая классификация клинических форм постковидного синдрома

Вирус-ассоциированные	Ятрогенные	Генетически обусловленные	Соматически обусловленные
<p>Поражение легких (очаги консолидации, фиброз). Когнитивные нарушения, нарушения сна. Вторичный иммунодефицит. Острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда. Аутовоспаление (артрит, выпадение волос). Поражение желудочно-кишечного тракта. Обострение герпетических инфекций. Нарушения обоняния. Рецидивирующие острые респираторные инфекции</p>	<p>Антибиотик-ассоциированный синдром. Токсический гепатит</p>	<p>Автоиммунные болезни (ревматоидный артрит, тиреоидит, диабет и др.). Артериальная гипертензия и другая сердечно-сосудистой патология</p>	<p>Обострение хронической соматической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата)</p>

являются развитием антибиотик-ассоциированного синдрома. Также в литературе описаны случаи токсического гепатита, развившегося в постковидном периоде [22].

Известно, что инфекционные болезни нередко являются триггером для реализации генетически обусловленных заболеваний. Наиболее часто манифестируют в периоде реконвалесценции аутоиммунные заболевания. Однако, как показали проведенные ранее исследования, возможно развитие и другой патологии, в частности артериальной гипертензии (фактором риска является присутствие в генотипе аллеля rs1937506-A и rs662-G), также показано, что наличие генотипа GG локуса rs1937506 повышает риск тромбообразования, что может являться фактором риска развития острых сосудистых катастроф [23].

Обострение хронической соматической патологии ранее подробно описано для периода реконвалесценции гриппа [3, 4], коронавирусная инфекция не стала исключением и также может приводить к такого рода клиническим проявлениям в периоде реконвалесценции.

Данная классификация основана на патогенезе развития патологии в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции и может быть полезна в практическом применении врачам различных специальностей.

Заключение

В периоде реконвалесценции после перенесенной коронавирусной инфекции у более половины пациентов отмечаются различные клинические проявления, наиболее частыми из которых являются астенический синдром

и различные ментальные нарушения. Частота и спектр клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции не зависит от интенсивности эпидемического процесса и геноварианта возбудителя.

Проведенное исследование, а также анализ полученных ранее как в нашей стране, так и за рубежом данных позволили сформулировать классификацию клинических форм постковидного синдрома, в которую включены четыре основных блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции: 1) вирус-ассоциированные; 2) ятрогенные; 3) генетически обусловленные; 4) связанные с соматической патологией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Плоскирева — анализ литературы, разработка дизайна, проведение исследования; А.В. Горелов — анализ литературы, разработка дизайна, проведение исследования; А.Н. Летюшев — анализ литературы, разработка дизайна, проведение исследования; Х.Г. Омарова — анализ литературы, разработка дизайна, проведение исследования; А.Д. Музыка — анализ литературы, разработка дизайна, проведение исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. World Health Organization. 6 October 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
2. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // *Терапия*. — 2022. — Т. 8. — № 1 (Приложение). — С. 1–147. [Methodological recommendations “Features of Long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures”. *Therapy*. 2022;8(1 Appendix):1–147. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>
3. Jones RP, Ponomarenko A. Trends in Excess Winter Mortality (EWM) from 1900/01 to 2019/20 — Evidence for a Complex System of Multiple Long-Term Trends. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3407. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063407>
4. Смирнова Л.Е., Волков В.С., Кириленко Н.П. Синдром поствирусной астении в практике участкового терапевта // *Терапевтический архив*. — 1993. — Т. 65. — № 1. — С. 64–67. [Smirnova LE, Volkov VS, Kirilenko NP. The postviral asthenia syndrome in the practice of the district therapist. *Ter Arkh*. 1993;65(1):64–67. (In Russ.)]
5. Григорович М.С. *Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.09 / Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии Минздрава России. — М., 2011. — 42 с. [Grigorovich MS. *Iskhody ostrykh kishechnykh infekcij u detej, faktory ih opredelyayushchie, i optimizaciya putej reabilitacii*: avtoref. dis. ...

- d-ra med. nauk: 14.01.09 / Centr. nauch.-issled. in-t epidemiologii Minzdrava Rossii. Moscow, 2011. 42 s. (In Russ.)]
6. Европейская программа мониторинга смертности, направленная на выявление и измерение избыточных смертей, связанных с сезонным гриппом, пандемиями и другими угрозами общественному здоровью: офиц. сайт. Available from: <https://euromomo.eu/>
 7. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
 8. Lam MH, Wing YK., Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2142–2147. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
 9. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 10. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *J Infect Public Health.* 2022;15(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.016>
 11. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health.* 2021;6(9):e005427. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>
 12. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б., и др. COVID-19 — многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19. — № 4. — С. 103–111. [Gorelov AV, Ploskireva AA, Ponezhova ZhB, et al. COVID-19 as many-faced Janus. On the classification of a new coronavirus infection. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2021;19(4):103–111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-4-103-111>
 13. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 2022;42(9):1523–1530. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>
 14. Martinez-Reviejo R, Tejada S, Adebanjo GAR, et al. Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights. *Eur J Intern Med.* 2022;104:73–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.07.022>
 15. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
 16. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
 17. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months after Recovery from Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1089–e1098. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
 18. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Вaskaева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т. 13. — № 3. — С. 93–98. [Khasanova DR, Zhitkova YuV, Vaskaeva GR. Post-COVID syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):93–98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-93-98>
 19. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. — М., 2021. Available from: https://guidelines.mgnot.ru/v2_2021
 20. An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols. A Guide to the Management of COVID-19 — COVID-19 Management Protocol. FLCCC Alliance. 22 February 2022. Available from: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>
 21. Акимкин В.Г., Левин О.С., Плоскирева А.А., и др. Патоморфологические изменения некоторых органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 // Инфекционные болезни. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 16–22. [Akimkin VG, Levin OS, Ploskireva AA, et al. Pathomorphological changes in some organs and tissues of COVID-19 convalescent patients. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2022;20(2):16–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-2-16-22>
 22. Cooper S, Tobar A, Konen O, et al. Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):244–251. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003521>
 23. Демина И.А. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2022. — 152 с. [Demina IA. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti novoj koronavirusnoj infekcii u pacientov s arterial'noj gipertenziej: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2022. 152 s. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Antonina A. Ploskireva*, MD, PhD, Professor of the RAS]; адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; e-mail: antonina@ploskireva.com, SPIN-код: 1364-1257, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Горелов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander V. Gorelov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: agorelov_05@mail.ru, SPIN-код: 3680-3186, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

Летюшев Александр Николаевич, к.м.н. [*Alexander N. Letyushev*, MD, PhD]; e-mail: letiushev_an@rosпотребнадзор.ru, SPIN-код: 7906-4825, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4185-9829>

Омарова Хадижат Гаджиевна, к.м.н. [*Khadizhat G. Omarova*, MD, PhD]; e-mail: omarova71@inbox.ru, SPIN-код: 1819-3911, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

Музыка Анна Драгиевна, к.м.н. [*Anna D. Muzyka*, MD, PhD]; e-mail: nikolitch-anna@yandex.ru, SPIN-код: 3568-1057, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2269-2533>

O.A. Мокиенко

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Российская Федерация

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация
Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

Инвазивные интерфейсы мозг–компьютер: 25 лет клинических испытаний, научные и практические вопросы

Интерфейс мозг–компьютер (ИМК) — это система, которая измеряет активность головного мозга и преобразует ее в режиме реального времени в функционально полезные выходные данные для замены, восстановления, усиления, дополнения и/или улучшения естественных выходных данных мозга. В инвазивных ИМК для более точного и быстрого информационного обмена между мозгом и внешними устройствами электроды размещаются интракраниально. Основное медицинское назначение данных технологий — компенсация двигательной или речевой функции у пациентов с тетрапарезом и анатрией. В последние годы на фоне появления новых типов нейроимплантатов для ИМК и результатов, продемонстрированных в клинических исследованиях, к данным системам существенно возрос интерес со стороны научного сообщества, инвесторов и общественности. Данный обзор посвящен анализу и обсуждению достижений и нерешенных проблем клинического применения технологий инвазивных ИМК, а также анализу возможных последствий и рисков более широкого использования данных нейротехнологий.

Ключевые слова: интерфейсы мозг–компьютер, тетраплегия, «синдром запертого человека»

Для цитирования: Мокиенко О.А. Инвазивные интерфейсы мозг–компьютер: 25 лет клинических испытаний, научные и практические вопросы. Вестник РАМН. 2024;79(5):424–431. doi: 10.15690/vramn17994

Введение

Интерфейс мозг–компьютер (ИМК) — это система, которая измеряет активность головного мозга и преобразует ее в режиме реального времени в функционально полезные выходные данные для замены, восстановления, усиления, дополнения и/или улучшения естественных выходных данных мозга [1]. Функционирование систем ИМК можно свести к следующим этапам: регистрация сигнала активности мозга, его предварительная обработка, выделение особенностей и классификация, формирование команды для внешнего технического устройства

и предъявление обратной связи. Таким образом, ИМК позволяют человеку управлять внешними устройствами посредством мозговой активности в обход периферической нервной системы и мышц.

В инвазивных ИМК (иИМК) регистрирующие электроды размещаются интракраниально, а сигналами активности мозга служат спайковая активность нейронов или потенциал локального поля [2]. Инвазивные ИМК по сравнению с неинвазивными [3] позволяют регистрировать сигнал более точно, с высоким пространственным и временным разрешением, а также передавать информацию не только от мозга, но и в обратном направлении —

O.A. Mokienko

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russian Federation
Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation
Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

Invasive Brain–Computer Interfaces: 25 Years of Clinical Trials, Scientific and Practical Issues

A brain-computer interface (BCI) is a system that measures brain activity and converts it in real-time into functionally useful outputs to replace, restore, enhance, supplement, and/or improve the natural outputs of the brain. In invasive BCIs, electrodes are placed intracranially for more accurate and faster data exchange between the brain and external devices. The primary medical objective of these technologies is to compensate for motor or speech function in patients with tetraparesis and anarthria. In recent years, the emergence of new neuroimplants for BCIs and the results demonstrated in clinical trials have led to a notable increase in interest in these systems from the scientific community, investors, and the public. This review compares different types of medical invasive BCIs, analyzes and discusses the achievements and unsolved problems of clinical application of these neurotechnologies, as well as possible consequences and risks of their wider use.

Keywords: brain–computer interfaces, quadriplegia, locked-in syndrome

For citation: Mokienko OA. Invasive Brain–Computer Interfaces: 25 Years of Clinical Trials, Scientific and Practical Issues. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):424–431. doi: 10.15690/vramn17994

с датчиков, размещенных в периферическом устройстве, в соматосенсорную кору. Ключевым медицинским назначением ИИМК является компенсация двигательной или речевой функции при тетрапарезе, отсутствии конечностей или анатрии [4, 5].

Разработки ИИМК привлекают существенные инвестиции в США, где находится пять инновационных компаний-производителей, и в Китае [6]. По мнению экспертов научного журнала Nature, ИИМК — одна из семи технологий, за которыми следует наблюдать в 2024 г. [7]. Доклинические и клинические исследования ИИМК предоставляют новые данные об особенностях коркового представительства двигательной и речевой функции, сопровождаются освоением новых подходов к декодированию сигналов головного мозга и прогрессом в области разработок биоматериалов [8–11]. Несмотря на высокую стоимость разработок, проблемы биосовместимости нейроимплантатов и медленный набор пациентов в клинические исследования, появление технологий ИИМК в практической медицине ожидается в ближайшие 10 лет [12], и уже сейчас активно обсуждаются этические, правовые и социокультурные последствия применения ИИМК в клинической практике [6, 13–15].

Цель обзора — проанализировать и обсудить достижения клинического применения технологий ИИМК, а также возможные последствия их более широкого использования.

Методология

Поиск литературы для обзора был проведен в базе данных PubMed (Medline) с использованием запроса: (((invasive[tiab] NOT non-invasive[tiab]) OR implant*[tiab] OR intracranial*[tiab]) AND (brain-computer[tiab] OR brain-machine[tiab] OR “neural interface*[tiab]) AND humans[mh]). Дата проведения поиска — 20 апреля 2024 г.

В соответствии с целями обзора отбирались статьи, описывающие: 1) результаты клинического применения ИИМК для компенсации двигательной и/или речевой функции; 2) особенности конструкции имплантатов, применяемых в клинических исследованных ИИМК;

3) прогнозы последствий и возможные риски применения данных технологий в практической медицине.

Разновидности имплантатов инвазивных интерфейсов мозг–компьютер

В клинических исследованных ИИМК использовались внутристинусовые [9, 10, 16–39], эпикортексические (ЭКОГ) [8, 40–49] или эндовараскулярный [5, 50, 51] типы датчиков (рис. 1).

Внутристинусовые электроды ИИМК на сегодняшний день являются самыми точными в отношении качества сигнала. Они позволяют регистрировать не только изменение потенциала локального поля, но и спайковую активность отдельных нейронов [2, 4]. Однако имплантация таких электродов сопровождается хотя и минимальным, но повреждением ткани головного мозга.

В ЭКОГ-ИИМК используется платформа с электродами, которую можно разместить эпи- или субдурально. Хотя такие имплантаты менее инвазивны, чем внутристинусовые, для их размещения также требуется трепанация черепа. Кортикографические сигналы менее точные, чем внутристинусовые, но ЭКОГ-матрица может покрывать обширные участки коры, регистрируя сигналы сразу из нескольких областей [45].

Наименее инвазивным из всех имплантатов ИИМК является стент, устанавливаемый в верхний сагиттальный синус в непосредственной близости к двигательной коре. Данный стент в какой-то степени выступает аналогом эпидуральной ЭКОГ, но вводится эндовараскулярно (через доступ к внутренней яремной вене в области шеи), что не требует проведения трепанации черепа. Передача сигнала и питание имплантированной части ИИМК осуществляются по беспроводной системе [5, 50].

За 25 лет клинических исследований ИИМК в качестве имплантатов применялись разные изделия: внутристинусовый нейротрофический имплант (с 1998 г., в настоящее время не используется [16–19]), ютовская проба, несколько вариантов ЭКОГ-матриц, стентрод и имплант N1 (табл. 1). В настоящее время продолжаются клинические и доклинические испытания ИИМК с различными им-

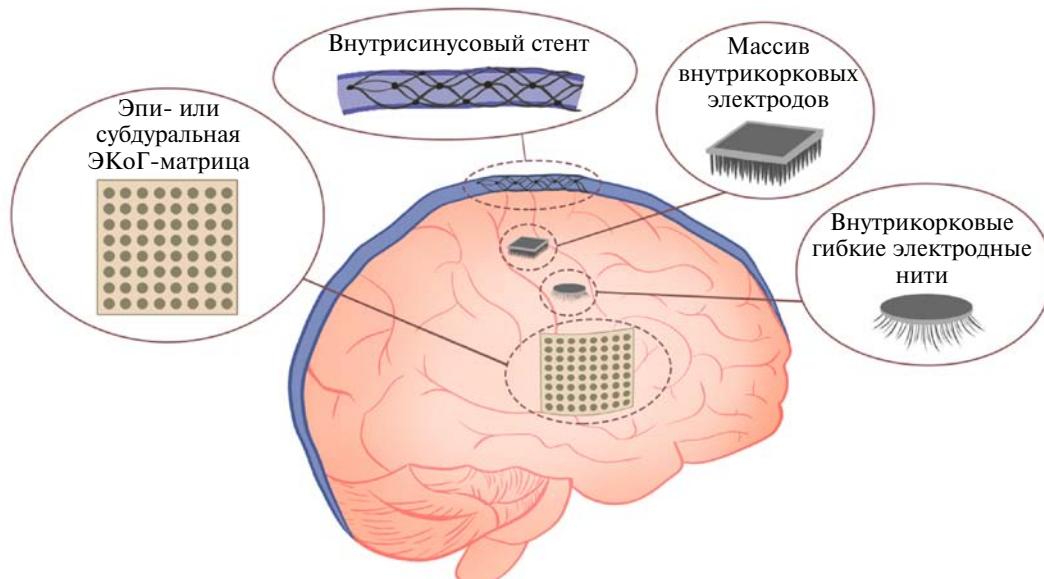


Рис. 1. Основные виды имплантатов инвазивного интерфейса мозг–компьютер, проходящие клинические исследования (схематично)

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинически исследуемых имплантатов иИМК у пациентов с тетрапарезом или анартией

Имплантат, производитель	Основные характеристики	Размещение электродов
Ютовская проба, Blackrock Neurotech, США	Массив 4×4 мм с 96 кремниевыми электродами длиной 1,5 мм	Интракортикально
ЭКоГ-матрица, PMT Corporation / Blackrock Microsystems, США	Матрица 20×40×1 мм с 32 платиновыми электродами диаметром 2 или 3 мм. Матрица 33,1×36,6×0,76 мм с 64 электродами. Матрица 35×67×0,51 мм с 128 электродами. Матрица с 253 электродами диаметром 2 мм с межцентровым расстоянием 3 мм	Субдурально
Уtrechtский нейронный протез (ЭКоГ-полоски Resume II), Medtronic, США—Ирландия	Полоска с 4 электродами диаметром 4 мм, межэлектродное расстояние — 1 см	Субдурально
ЭКоГ-матрица Wimagine, Cea-Leti-Clinatec, Франция	Титановый корпус диаметром 50 мм, толщиной 7–12 мм с 64 платиноиридиевыми электродами диаметром 2 мм	Эпидурально
Стентрод, Synchron, США	Нитиноловый стент 8×40 мм с 16 платиновыми электродами с площадью поверхности 0,3 мм ²	В верхнем сагittalном синусе
N1, Neuralink, США	64 нити с 1024 электродами	Интракортикально

имплантатами [6, 52, 53]. Среди инновационных разработок, еще не исследованных для длительного применения у пациентов, большой интерес представляют малоинвазивные субдуральные электродные системы, содержащие 4096 [52] или 65 536 [53] микроэлектродов.

Основные результаты клинических исследований инвазивных интерфейсов мозг–компьютер с разными имплантатами

В научных публикациях описано около 50 случаев применения иИМК у пациентов с последствиями травмы спинного мозга [9, 10, 20–31, 41, 42, 44, 47, 54], стволового инсульта [8, 16–19, 23, 32, 33, 45], с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) [5, 11, 29, 30, 32, 34–36, 43, 46, 48–50], первичным латеральным склерозом [5], спинальной церебральной атаксией [24, 37, 38] и митохондриальной миопатией [18]. Данные системы позволили парализованным участникам экспериментов пользоваться компьютером или планшетом, управлять многосуставными роботизированными конечностями для самообслуживания, набирать текст и реконструировать речь.

Ютовская проба — массив внутрикорковых электродов. Ютовская проба (в англоязычной литературе — Utah Array, NeuroPort) — наиболее изученный на сегодняшний день нейроимплантат иИМК для применения у человека, считается «золотым стандартом» изделия для регистрации сигнала в контуре иИМК [15]. За 20 лет клинических исследований (с 2004 г.) были продемонстрированы возможности управления иИМК с ютовской пробой у пациентов с давностью тетрапареза до 30 лет [26], управления роботизированной конечностью с 7 [37], 10 [38] или 17 [25] степенями свободы, а также управления двумя руками-роботами (бимануально) [26] или собственными мышцами руки через электростимуляцию [27, 28]. В коммуникационных иИМК с ютовским массивом достигнута скорость набора текста — 90 знаков в минуту (за счет декодирования сигналов из премоторной коры во время представления пациентом процесса написания букв) [10], скорость реконструкции речи — 62 слова в минуту (за счет декодирования сигналов изентральной премоторной коры и зоны Брока при имитации проговаривания) [35].

Особый научный интерес представляют результаты применения двунаправленного интерфейса мозг–компьютер–мозг [20]. В данной системе информация передается не только от двигательной коры к внешнему устройству, но и с тактильных датчиков роботизированной конечности в соматосенсорную кору. Подключение тактильной обратной связи за счет прямой внутрикорковой нейромодуляции соматосенсорной коры позволило существенно улучшить качество и скорость движений управляемой пациентом роботизированной руки.

Большое внимание не только ученых, но и общественности привлекают исследования по декодированию «внутренней» речи — мысленного проговаривания слов, не сопровождающегося работой мышц-артикуляторов [9, 34]. В исследовании [9] с помощью ютовского имплантата и его модификации ученым удалось идентифицировать 6 слов и 2 псевдослова, которые два пациента произносили мысленно, не шевеля губами и не издавая ни звука. Массивы электродов были имплантированы в супрамаргинальную и постцентральную извилины. Несмотря на то что пока не достигнуто высокоточное декодирование внутренней речи из большого словарного запаса, в данном исследовании продемонстрирован потенциал дальнейшего развития разработок в этом направлении.

Профиль безопасности ютовского имплантата описан для 14 пациентов с суммарной длительностью эксплуатации 12 203 дня [55]. Описано 68 нежелательных явлений, связанных с устройством, включая шесть серьезных. Наиболее распространенным побочным эффектом было раздражение кожи вокруг чрескожного порта. Не зарегистрировано летальных случаев, связанных с имплантатом, нейроинфекций или ситуаций, которые потребовали бы преждевременное извлечение массива. Авторы делают вывод о благоприятном соотношении риска и пользы при использовании ютовского имплантата [55].

Длительность функционирования ютовской пробы у некоторых пациентов превышала 5 лет [23, 32, 33], однако проблемы биосовместимости имплантата для более длительного или пожизненного применения остаются актуальными. В настоящее время продолжаются клинические исследования и технические доработки иИМК с ютовской пробой, описаны результаты применения

беспроводного интерфейса для домашнего использования [31].

Субдуральные ЭКоГ-матрицы. В отличие от интракортикальных иИМК, субдуральные ЭКоГ-системы использовались преимущественно в речевых нейропротезах, возможно, из-за их меньшей точности, скорости и стабильности работы, что очень важно для иИМК, управляющих роботизированными конечностями. Впервые возможность применения ЭКоГ у пациента с тетраплегией для управления курсором была продемонстрирована в 2013 г. [41].

В ранних работах применялись ЭКоГ-полоски с небольшим количеством электродов, исходно разработанные для глубокой стимуляции ЦНС, но позволяющие также осуществлять регистрацию сигналов [43, 46]. Так называемый уtrechtский нейрональный протез функционировал у пациентки с БАС в течение более трех лет [46]. За этот период из-за прогрессирующей потери контроля за движениями глаз пациентка отказалась от системы тренинга взгляда, заменив ее в повседневной коммуникации на иИМК, несмотря на ее низкую производительность (на набор одной буквы уходило 33–52 с). Подобный имплант применялся для управления электрической стимуляцией мышц руки у пациента с тетрапарезом в результате травмы спинного мозга [44, 47]. Технология была адаптирована под непрерывное применение в домашних условиях. Производительность декодера оставалась стабильной в течение 22 месяцев с момента имплантации устройства.

В недавно опубликованных работах с целью реконструкции речи использовались многоканальные ЭКоГ-матрицы высокой плотности (128 [8, 48, 49] или 250 [45] электродов), позволяющие регистрировать сигналы с большой площади коры головного мозга, включая участки левой прецентральной извилины, постцентральной извилины, задних средней и нижней лобных извилий и верхней височной извилины. В работе [45] продемонстрирована иИМК система, которая с помощью подхода глубокого обучения декодирует артикуляционную активность коры головного мозга в несколько модальностей: пациент имитирует говорение, а результат распознавания выводится текстом на экран, озвучивается синхронно с движением губ и мимикой аватара лица на том же мониторе. Благодаря этой системе у пациентки со стволовым инсультом давностью 18 лет удалось реконструировать речь со скоростью 78 слов в минуту, а до проведения данного исследования пациентка могла набирать текст лишь со скоростью 14 слов в минуту, используя альтернативную технологию.

Эпидуральная ЭКоГ-матрица. Описаны результаты длительного (более 36 мес) применения иИМК с двумя эпидуральными ЭКоГ-матрицами и управляемым экзоскелетом у пациента с тетрапарезом в результате травмы спинного мозга [40, 42]. Две матрицы, содержащие по 64 дисковидных электрода, были имплантированы над сенсомоторными областями представительств верхних конечностей. Конструкция роботизированного экзоскелета включала четыре конечности с 14 суставами и 14 степенями свободы. Пациент смог управлять роботизированными руками, а также ходьбой на подвесе. В протоколе продолжающегося клинического исследования запланирована имплантация таких же матриц еще для нескольких пациентов [40, 42].

Стентрод — внутрисинусовый стент-электрод. В клинических исследованиях иИМК со стентром, проходящих с 2019 г., показана возможность применения устройства для рутинных цифровых действий, таких как набор тек-

стовых сообщений, использование электронной почты, осуществление покупок в интернете [50]. После короткого периода обучения пациенты смогли использовать систему дома без необходимости вмешательства исследовательской группы, а за 12-месячный период наблюдения не было отмечено ни одного серьезного побочного эффекта, тромбоза или значимой миграции стента внутри венозного синуса [5].

Однако продемонстрированные на сегодняшний день возможности иИМК со стентром во многом уступают результатам применения более инвазивных систем. Согласно описанию четырех клинических случаев, средняя точность распознавания трех разных состояний составила 68%, а пяти — всего 41%, пациенты могли набирать текст со средней скоростью 17 правильных символов в минуту, при этом только одному из них удавалось использовать иИМК без дополнения его системой трекинга взгляда [5].

В целом первичный опыт клинического применения стентрода показал возможность регистрации сигналов головного мозга из верхнего сагittalного синуса и благоприятный профиль безопасности данного устройства, что обосновывает дальнейшее развитие данной технологии для клинического применения [5, 51].

Имплант N1 — внутрикорковые гибкие электродные нити. В 2024 г. началось клиническое испытание иИМК от Neuralink [56]. Имплант N1 включает 64 гибкие нити, содержащие 1024 микроэлектрода. Хирургическая операция по имплантации нитей в кору головного мозга полностью проводится роботом-хирургом с оптической системой, снабженной компьютерным зрением: алгоритмы искусственного интеллекта анализируют операционное поле для определения места имплантации нитей в обход кровеносных сосудов.

Согласно опубликованному протоколу исследования, оно продлится до 2031 г., а оценка возможностей и безопасности технологии для каждого включенного пациента будет проводиться в течение периода наблюдения — до 72 мес.

Этические, правовые и социокультурные риски применения медицинских инвазивных интерфейсов мозг–компьютер

Регуляторные и этические нормы не успевают за темпом развития технологий иИМК. Несмотря на уже имеющийся в практической медицине опыт применения инвазивных нейротехнологий, вопросы обращения иИМК требуют особого внимания, так как эта разработка позволяет человеку реализовывать волевые решения, напрямую взаимодействуя с корой головного мозга, а также обеспечивая прямую регистрацию корковых сигналов. В последние годы активно обсуждаются возможные кратко- и долгосрочные риски более широкого применения технологий иИМК [13, 14] (основные положения сведены в табл. 2).

Долгосрочный профиль безопасности иИМК описан лишь для нескольких десятков пациентов. Для применения технологии необходимо хирургическое вмешательство, а в некоторых ситуациях не одно — для замены устройства, при прекращении его применения. В случае реимплантации внутрикорковых датчиков прежнее место расположения электродов может не подходить из-за локального повреждения ткани и глиоза. Двунаправленные иИМК могут представлять дополнительные риски из-за

Таблица 2. Профиль рисков медицинского применения инвазивных интерфейсов мозг–компьютер, возможные решения по их минимизации

Область риска	Меры по минимизации риска	
	На этапе разработок и испытаний	На этапе клинического применения
Безопасность имплантируемого устройства	Разработка минимально инвазивных имплантатов. Повышение биосовместимости и срока службы имплантата. Изучение долгосрочных эффектов прямой нейромодуляции. Разработка инструментов информирования и получения согласия от пациентов, в том числе особо уязвимых групп. Разработка клинических руководств по применению иИМК с описанием показаний и противопоказаний	Междисциплинарная оценка реабилитационного потенциала, индивидуальной пользы и риска для пациента. Подробное информирование пациента и его близких о технологии и возможных последствиях имплантации, получение их согласия. Информирование пациента об альтернативах иИМК
Автономия пользователя в контроле ИМК	Улучшение показателей точности, надежности и стабильности управления иИМК. Описание принципов распределения ответственности за действия, реализуемые с помощью иИМК. Разработка методов оценки соответствия иИМК опосредованных действий воле пациента	Периодические калибровка системы и тестирование соответствия результатов управления иИМК воле пациента
Защита данных (записей персональных нейросигналов)	Разработка стандартов деперсонализации данных нейрофизиологического происхождения. Разработка механизмов защиты нейроданных на разных этапах их обработки	Соблюдение правил и принципов защиты данных нейрофизиологической природы при их получении, передаче, хранении и уничтожении. Гарантия права на неприкосновенность частной жизни
Конфиденциальность мыслей, эмоций и намерений пользователя	Разработка механизмов защиты мыслей пациента при возможности произвольного воспроизведения внутренней речи с помощью иИМК	Подробное информирование пациента о степени надежности системы в обеспечении конфиденциальности. Гарантия права на неприкосновенность частной жизни
Личностно-психологические последствия	Обеспечение сохранения автономности пользователя, его способности к суждению и осознанному выбору. Изучение влияния на чувство самоидентичности пользователя	Подробное информирование и инструктирование пациента. Привлечение психологов
Справедливое распределение доступа к технологии	Разработка методов оценки реабилитационного потенциала у кандидатов на имплантацию. Разработка телемедицинских технологий иИМК. Удешевление разработки и процесса имплантации. Обоснование правил и условий прекращения применения иИМК по инициативе какой-либо из сторон. Проработка программ финансирования и страхования. Подготовка специалистов по иИМК	Экспертное комплексное определение реабилитационного потенциала пациента. Подробное и качественное информирование и инструктирование пациента. Обеспечение применения технологии после имплантации с привлечением специалистов по иИМК
Общественное мнение	Стандартизация отчетов об исследованиях иИМК. Разработка этических норм создания научно-популярных материалов по теме медицинских иИМК	Ответственное и грамотное взаимодействие со средствами массовой информации. Соблюдение принципов научной и публикационной этики

Примечание. иИМК — инвазивный интерфейс мозг–компьютер; ИМК — интерфейс мозг–компьютер.

возможного повреждения тканей или нейропластических изменений, связанных с долгосрочной нейромодуляцией.

Из-за возможных ошибок в декодировании сигналов в коммуникационных иИМК могут возникнуть юридические проблемы, а в двигательных — риск причинения вреда пользователю или другому человеку. При этом отсутствует распределение ответственности между оператором ИМК и его разработчиками при возникновении подобных инцидентов [13, 14, 57].

Отдельный блок рисков связан с защитой данных, регистрируемых в процессе управления иИМК. Пред-

ложено выделить новый класс прав — нейроправа (neurorights) — для защиты конфиденциальной информации, связанной с высшей нервной деятельностью, недопущения прямых воздействий на нервную систему, изменяющих личность или манипулирующих волей пользователя, а также для защиты пользователя от ошибок алгоритмов, применяющихся в нейротехнологии [6].

Кроме того, выделен риск изменения личности пользователя в связи с киборгизацией на уровне высших отделов ЦНС [14]. Однако пока описан лишь положительный пользовательский опыт медицинского применения

ИМК: пациенты воспринимают себя активными операторами технологии, которая восстанавливает чувство самостоятельности и расширяет возможность социального участия [14].

В связи с высокой стоимостью технологии особое внимание уделяется рискам несправедливого обеспечения доступа к ней. Среди прочего обозначен риск выбора пациентов, кому технология может не помочь, для кого можно подобрать альтернативные реабилитационные средства либо кто не будет ее использовать из-за низкой мотивации или отсутствия содействия ухаживающих людей [13, 14].

Кроме того, адекватному восприятию обществом ИМК может серьезно мешать медийное искажение информации о данной технологии, которое способствует как завышенным ожиданиям, так и ее компрометации [6].

Эксперты склоняются к тому, что основные клинические, этические и правовые принципы применения ИМК должны быть сформированы и развиты до внедрения данных технологий в практическую медицину [13], а разработку соответствующих руководств и нормативных документов необходимо вести на международном уровне с привлечением экспертов из разных стран и разных культур [14].

Заключение

Таким образом, несмотря на довольно длительный период развития и клинических исследований ИМК, очевиден прогресс в разработках нейроимплантатов и результатах медицинского применения данных технологий. Ввиду достаточно большого интереса к данным технологиям со стороны компаний-разработчиков и их инвесторов следует ожидать дальнейшее усовершенствование ИМК и их интеграцию в клиническую практику. Вследствие особенностей технологии и ее назначения для применения в практической медицине потребуется пересмотр критериев реабилитационного потенциала

палиативных пациентов, а также ряда регуляторных правил.

Важно отметить, что ИМК — не только медицинское изделие, позволяющее пациентам с тетраплегией или анартизией взаимодействовать с внешним миром, но и научная технология. С одной стороны, для разработки ИМК используются последние достижения в области информационных технологий, физики, материаловедения и нейробиологии, с другой — научные проекты, направленные на разработку подобных технологий, способствуют развитию сразу нескольких междисциплинарных направлений: робототехники, биофизики, биоматериалов и биоинформатики.

В России существует несколько лабораторий (на базах СПбГУ, Высшей школы экономики, Сколтеха, ДВФУ, МГУ имени М.В. Ломоносова, МИСИС, Научного центра неврологии и др.), которые при партнерстве с другими научными и медицинскими организациями занимаются отдельными вопросами разработок ИМК, например биосовместимостью нейроимплантов или алгоритмами декодирования нейросигналов с инвазивных датчиков [58–60]. Однако на сегодняшний день в Российской Федерации не существует крупного финансируемого проекта разработок ИМК продуктовой направленности. Подобный проект способствовал бы не только государственному технологическому суверенитету в области современных медицинских нейротехнологий, но и ускорил бы развитие сразу нескольких современных междисциплинарных научных направлений.

429

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 122051700017-2.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. BCIsociety.org/bci-definition/ [Internet]. BCI Definition. Available from: <https://bcisociety.org/bci-definition> (accessed: 30.05.2014).
2. Karikari E, Koshechkin KA. Review on brain–computer interface technologies in healthcare. *Biophys Rev.* 2023;15(5):1351–1358. doi: <https://doi.org/10.1007/s12551-023-01138-6>
3. Mokienko OA, Lyukmanov RKh, Bobrov PD, et al. Brain–computer interfaces for upper limb motor recovery after stroke: current status and development prospects (review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2023;15(6):63–74. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.6.07>
4. Mokienko OA. Brain–computer interfaces with intracortical implants for motor and communication functions compensation: review of recent developments. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2024;16(1):78–89. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.1.08>
5. Mitchell P, Lee SCM, Yoo PE, et al. Assessment of safety of a fully implanted endovascular brain-computer interface for severe paralysis in 4 patients: the stentrode with thought-controlled digital switch (switch) study. *JAMA Neurol.* 2023;80(3):270–278. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4847>
6. Drew L. The rise of brain-reading technology: what you need to know. *Nature.* 2023;623(7986):241–243. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03423-6>
7. Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2024. *Nature.* 2024;625(7996):844–848. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00173-x>
8. Moses DA, Metzger SL, Liu JR, et al. Neuroprosthesis for decoding speech in a paralyzed person with anarthria. *N Engl J Med.* 2021;385(3):217–227. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027540>
9. Wandelt SK, Bjånes DA, Pejsa K, et al. Representation of internal speech by single neurons in human supramarginal gyrus. *Nat Hum Behav.* 2024;8(6):1136–1149. doi: <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01867-y>
10. Willett FR, Avansino DT, Hochberg LR, et al. High-performance brain-to-text communication via handwriting. *Nature.* 2021;593(7858):249–254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03506-2>
11. Wandelt SK, Kellis S, Bjånes DA, et al. Decoding grasp and speech signals from the cortical grasp circuit in a tetraplegic human. *Neuron.* 2022;110(11):1777–1787.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.009>
12. Bergeron D, Iorio-Morin C, Bonizzato M, et al. Use of invasive brain–computer interfaces in pediatric neurosurgery: technical and ethical considerations. *J Child Neurol.* 2023;38(3–4):223–238. doi: <https://doi.org/10.1177/08830738231167736>
13. Zhang Z, Chen Y, Zhao X, et al. [Ethical considerations for medical applications of implantable brain–computer interfaces].

- Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2024;41(1):177–183.
doi: <https://doi.org/10.7507/1001-5515.202309083>
14. Soldado-Magraner J, Antonietti A, French J, et al. Applying the ieee brain neuroethics framework to intra-cortical brain–computer interfaces. *J Neural Eng.* 2024;21(2). doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ad3852>
 15. Valeriani D, Santoro F, Ienca M. The present and future of neural interfaces. *Front Neurorobot.* 2022;16:953968. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.953968>
 16. Guenther FH, Brumberg JS, Wright EJ, et al. A wireless brain–machine interface for real-time speech synthesis. *PLoS One.* 2009;4(12):e8218. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008218>
 17. Brumberg JS, Nieto-Castanon A, Kennedy PR, Guenther FH. Brain–computer interfaces for speech communication. *Speech Commun.* 2010;52(4):367–379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.specom.2010.01.001>
 18. Kennedy PR, Kirby MT, Moore MM, et al. Computer control using human intracortical local field potentials. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2004;12(3):339–344. doi: <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2004.834629>
 19. Kennedy PR, Bakay RA, Moore MM, et al. Direct control of a computer from the human central nervous system. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 2000;8(2):198–202. doi: <https://doi.org/10.1109/86.847815>
 20. Flesher SN, Downey JE, Weiss JM, et al. A brain–computer interface that evokes tactile sensations improves robotic arm control. *Science.* 2021;372(6544):831–836. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd0380>
 21. Shah NP, Willsey MS, Hahn N, et al. A brain-computer typing interface using finger movements. *Int IEEE EMBS Conf Neural Eng.* 2023;2023:10.1109/ner52421.2023.10123912. doi: <https://doi.org/10.1109/ner52421.2023.10123912>
 22. Hochberg LR, Serruya MD, Fries GM, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature.* 2006;442(7099):164–171. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04970>
 23. Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature.* 2012;485(7398):372–375. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11076>
 24. Downey JE, Brane L, Gaunt RA, et al. Motor cortical activity changes during neuroprosthetic-controlled object interaction. *Sci Rep.* 2017;7(1):16947. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17222-3>
 25. Aflalo T, Kellis S, Klaes C, et al. Neurophysiology decoding motor imagery from the posterior parietal cortex of a tetraplegic human. *Science.* 2015;348(6237):906–910. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaa5417>
 26. Handelman DA, Osborn LE, Thomas TM, et al. Shared control of bimanual robotic limbs with a brain–machine interface for self-feeding. *Front Neurorobot.* 2022;16:918001. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.918001>
 27. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature.* 2016;533(7602):247–250. doi: <https://doi.org/10.1038/nature17435>
 28. Ajiboye AB, Willett FR, Young DR, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. *Lancet.* 2017;389(10081):1821–1830. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30601-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30601-3)
 29. Pandarinath C, Nuyujukian P, Blabe CH, et al. High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain–computer interface. *Elife.* 2017;6:e18554. doi: <https://doi.org/10.7554/elife.18554>
 30. Nuyujukian P, Albites Sanabria J, Saab J, et al. Cortical control of a tablet computer by people with paralysis. *PLoS One.* 2018;13(11):e0204566. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204566>
 31. Simeral JD, Hosman T, Saab J, et al. Home use of a percutaneous wireless intracortical brain–computer interface by individuals with tetraplegia. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2021;68(7):2313–2325. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3069119>
 32. Jarosiewicz B, Sarma AA, Bacher D, et al. Virtual typing by people with tetraplegia using a self-calibrating intracortical brain–computer interface. *Sci Transl Med.* 2015;7(313):313ra179. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7328>
 33. Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, et al. Neural point-and-click communication by a person with incomplete locked-in syndrome. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(5):462–471. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968314554624>
 34. Chaudhary U, Vlachos I, Zimmermann JB, et al. Spelling interface using intracortical signals in a completely locked-in patient enabled via auditory neurofeedback training. *Nat Commun.* 2022;13(1):1236. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28859-8>
 35. Willett FR, Kunz EM, Fan C, et al. A high-performance speech neuroprosthesis. *Nature.* 2023;620(7976):1031–1036. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06377-x>
 36. Gilja V, Pandarinath C, Blabe CH, et al. Clinical translation of a high-performance neural prosthesis. *Nat Med.* 2015;21(10):1142–1145. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3953>
 37. Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, et al. High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet.* 2013;381(9866):557–564. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61816-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61816-9)
 38. Wodlinger B, Downey JE, Tyler-Kabara EC, et al. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human brain–machine interface: difficulties, solutions, and limitations. *J Neural Eng.* 2015;12(1):016011. doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/016011>
 39. Chadwick EK, Blana D, Simeral JD, et al. Continuous neuronal ensemble control of simulated arm reaching by a human with tetraplegia. *J Neural Eng.* 2011;8(3):034003. doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/3/034003>
 40. Moly A, Costecalde T, Martel F, et al. An adaptive closed-loop ECoG decoder for long-term and stable bimanual control of an exoskeleton by a tetraplegic. *J Neural Eng.* 2022;19(2):026021. doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac59a0>
 41. Wang W, Collinger JL, Degenhart AD, et al. An electrocorticographic brain interface in an individual with tetraplegia. *PLoS One.* 2013;8(2):e55344. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055344>
 42. Benabid AL, Costecalde T, Eliseyev A, et al. An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain–machine interface in a tetraplegic patient: a proof-of-concept demonstration. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1112–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30321-7)
 43. Vansteensel MJ, Pels EGM, Bleichner MG, et al. Fully implanted brain–computer interface in a locked-in patient with ALS. *N Engl J Med.* 2016;375(21):2060–2066. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608085>
 44. Davis KC, Meschede-Krasa B, Cajigas I, et al. Design-development of an at-home modular brain–computer interface (BCI) platform in a case study of cervical spinal cord injury. *J Neuroeng Rehabil.* 2022;19(1):53. doi: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01026-2>
 45. Metzger SL, Littlejohn KT, Silva AB, et al. A high-performance neuroprosthesis for speech decoding and avatar control. *Nature.* 2023;620(7976):1037–1046. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06443-4>
 46. Pels EGM, Aarnoutse EJ, Leinders S, et al. Stability of a chronic implanted brain–computer interface in late-stage amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(10):1798–1803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.020>
 47. Cajigas I, Davis KC, Meschede-Krasa B, et al. Implantable brain–computer interface for neuroprosthetic-enabled volitional hand grasp restoration in spinal cord injury. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab248. doi: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab248>
 48. Angrick M, Luo S, Rabbani Q, et al. Online speech synthesis using a chronically implanted brain–computer interface

- in an individual with ALS. *Sci Rep.* 2024;14(1):9617. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60277-2>
49. Luo S, Angrick M, Coogan C, et al. Stable decoding from a speech BCI enables control for an individual with ALS without recalibration for 3 months. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(35):e2304853. doi: <https://doi.org/10.1002/advs.202304853>
50. Oxley TJ, Yoo PE, Rind GS, et al. Motor neuroprosthesis implanted with neurointerventional surgery improves capacity for activities of daily living tasks in severe paralysis: first in-human experience. *J Neurointerv Surg.* 2021;13(2):102–108. doi: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016862>
51. Brannigan JFM, Fry A, Opie NL, et al. Endovascular brain–computer interfaces in poststroke paralysis. *Stroke.* 2024;55(2):474–483. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.037719>
52. Ho E, Hettick M, Papageorgiou D, et al. The layer 7 cortical interface: a scalable and minimally invasive brain–computer interface platform. *bioRxiv.* 2022; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.02.474656>
53. Jung T, Zeng N, Fabbri JD, et al. Stable, chronic in-vivo recordings from a fully wireless subdural-contained 65,536-electrode brain–computer interface device. *bioRxiv.* 2024;2024.05.17.594333. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.17.594333>
54. Donoghue JP, Nurmikko A, Black M, et al. Assistive technology and robotic control using motor cortex ensemble-based neural interface systems in humans with tetraplegia. *J Physiol.* 2007;579(Pt 3):603–611. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.127209>
55. Rubin DB, Ajiboye AB, Barefoot L, et al. Interim safety profile from the feasibility study of the braingate neural interface system. *Neurology.* 2023;100(11):e1177–e1192. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201707>
56. Clinicaltrials.gov/study/NCT06429735 [Internet]. Study Details. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429735> (accessed: 30.05.2024).
57. Rainey S, Maslen H, Savulescu J. When thinking is doing: responsibility for BCI-mediated action. *AJOB Neurosci.* 2020;11(1):46–58. doi: <https://doi.org/10.1080/21507740.2019.1704918>
58. Petrosyan A, Voskoboinikov A, Sukhinin D, et al. Speech decoding from a small set of spatially segregated minimally invasive intracranial EEG electrodes with a compact and interpretable neural network. *J Neural Eng.* 2022;19(6). doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acale1>
59. Valle G, Katic Secerovic N, Eggemann D, et al. Biomimetic computer-to-brain communication enhancing naturalistic touch sensations via peripheral nerve stimulation. *Nat Commun.* 2024;15(1):1151. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45190-6>
60. Soghoyan G, Biktimirov A, Matvienko Y, et al. Peripheral nerve stimulation enables somatosensory feedback while suppressing phantom limb pain in transradial amputees. *Brain Stimul.* 2023;16(3):756–758. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.04.017>

431

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мокиенко Олеся Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник [*Olesya A. Mokienko*, MD, PhD, Senior Researcher]; **адрес**: 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А [**address**: 5A Butlerova str., 117485, Moscow, Russia]; **e-mail**: Lesya.md@yandex.ru, **SPIN-код**: 8088-9921, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

**В.П. Чигрина¹, И.А. Соломатников¹, О.В. Ходакова¹,
И.А. Деев², О.С. Кобякова¹**

¹Центральный научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация

²Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Особенности применения методики прямой стандартизации при сравнительном анализе демографических показателей в субъектах Российской Федерации

Обоснование. Расчет и сравнение медико-демографических показателей в разрезе субъектов Российской Федерации (РФ) и в целом по стране представляет собой не только научный, но и прикладной инструмент для оценки эффективности мер государственной политики, региональных программ и системы здравоохранения вообще. Использование интенсивных показателей с целью сравнения субъектов РФ некорректно. Более правильно использовать стандартизованные величины, поскольку при этом устраняется влияние различий в половозрастном составе совокупностей на величину сравниваемых интенсивных показателей. Цель исследования — провести сравнительный анализ демографических показателей в субъектах РФ с использованием общих и стандартизованных коэффициентов на примере смертности от основных причин. **Методы.** В настоящей работе применялся метод прямой стандартизации с использованием данных Росстата о среднегодовой численности населения Российской Федерации (таблицы 2РН) и данных о числе умерших от различных причин (таблицы С51) за период 1990–2021 гг. Фактическая структура среднегодовой численности населения при анализе заменялась на стандартизованную, рассчитанную на основании Европейского стандарта структуры населения 2013 г. **Результаты.** Поскольку в настоящее время наиболее близким к возрастной структуре населения Российской Федерации является Европейский стандарт возрастной структуры населения (ESP 2013), именно его рекомендуется применять при расчете стандартизованных коэффициентов. На примере оценок показателей смертности населения в разрезе субъектов РФ первоначально были рассчитаны интенсивные показатели, которые представлены в виде рейтинговой шкалы. При анализе рейтинга субъектов РФ с наибольшими показателями стандартизованной смертности от всех причин в 2022 г. наивысшие ранговые места занимали регионы, которые ранее показывали «мнимое благополучие» (при расчете общей смертности) и детальная оценка которых не требовалась. При расчете показателей общей и стандартизованной смертности населения по причине болезней системы кровообращения с последующим составлением рейтингов субъектов РФ с наибольшими и наименьшими показателями смертности шесть субъектов РФ, находившиеся в рейтинге субъектов по наибольшим показателям общей смертности, после перерасчета на стандартизованные коэффициенты выбыли из него. Аналогичная ситуация наблюдалась и при расчете показателей общей и стандартизованной смертности населения от новообразований с последующим составлением рейтингов субъектов РФ с наибольшими и наименьшими показателями. **Заключение.** Таким образом, использование методики прямой стандартизации на федеральном уровне позволяет сравнивать субъекты РФ между собой по ряду медико-демографических показателей.

Ключевые слова: методика, прямая стандартизация, субъекты РФ, сравнительный анализ

Для цитирования: Чигрина В.П., Соломатников И.А., Ходакова О.В., Деев И.А., Кобякова О.С. Особенности применения методики прямой стандартизации при сравнительном анализе демографических показателей в субъектах Российской Федерации. *Вестник РАМН*. 2024;79(5):432–439. doi: 10.15690/vramn17916

Обоснование

Здоровье населения — важнейшая жизненная ценность как для отдельно взятого человека, так и для государства в целом [1]. Сохранение и укрепление здоровья являются залогом достижения Национальной цели, определенной Указом Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» [2]. Выделяют четыре группы статистических показателей, применяемых для комплексного анализа состояния здоровья населения: медико-демографические, показатели заболеваемости, инвалидности и физического здоровья. К группе показателей, отражающих медико-демографические процессы, относят в том числе смертность населения, выступающую индикатором факторов достижения национальных целей развития на федеральном уровне по показателю «обеспечение устойчивого роста численности населения Российской Федерации» согласно Единому плану по достижению национальных целей

развития Российской Федерации на период до 2024 г. и на плановый период до 2030 г. [3]. Кроме того, снижение данного показателя — ключевая цель национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» [4, 5]. В этой связи расчет и сравнение показателя смертности в разрезе субъектов Российской Федерации (РФ) и в целом по стране представляют собой не только научный, но и прикладной инструмент для оценки эффективности мер государственной политики, региональных программ и системы здравоохранения вообще.

Вместе с тем значение показателя смертности напрямую зависит от половозрастного состава населения, проживающего на различных территориях. Так, регионы с большим удельным весом лиц старше трудоспособного возраста заведомо будут иметь более высокие показатели смертности населения. Данный факт подтверждается результатами ряда отечественных исследований. По данным С.А. Бойцова и соавт. (2014), влияние на показатель смертности возрастного распределения населения при-

водит к значительному изменению рангов уровня смертности в части субъектов РФ [6]. Данные другого исследования того же автора свидетельствуют о существенных различиях между регионами в показателях смертности у мужчин и женщин в возрастной группе 40–59 лет [7].

Таким образом, использование интенсивного коэффициента смертности с целью сравнения субъектов РФ между собой некорректно. Более правильно использовать стандартизованный показатель смертности, поскольку при этом устраняется влияние различий в половозрастном составе совокупностей на величину сравниваемых интенсивных показателей. Однако стоит помнить, что стандартизованные коэффициенты — условные величины, которые применяются исключительно для сравнения [8].

Помимо этого, с позиции организационных технологий названные показатели могут быть использованы при разработке стратегических планов, поскольку только они учитывают динамику и особенности демографических процессов населения на протяжении длительного периода времени, например, демографическое «эхо» Великой Отечественной войны и демографическая «яма» во время экономического кризиса 1990-х годов [9, 10].

Существует несколько методов стандартизации, выбор которых зависит от используемых данных: прямой (известны как состав совокупности, так и распределение явления в нем), косвенный (известен только состав совокупности) и обратный (известен только состав явления) [8].

Цель исследования — провести сравнительный анализ демографических показателей в субъектах РФ с использованием общих и стандартизованных коэффициентов на примере смертности от основных причин.

Методы

В настоящей работе применялся метод прямой стандартизации с использованием данных Росстата о среднегодовой численности населения Российской Федерации (таблицы 2РН) и данных о числе умерших от различных причин (таблицы С51) за период 1990–2021 гг.

Фактическая структура среднегодовой численности населения при анализе заменялась на стандартизованную, рассчитанную на основании Европейского стандарта структуры населения 2013 г. (European Standard Population, ESP 2013). Использование данного стандарта обусловлено тем, что в нем устраниены различия в возрастном составе населения, и поэтому он более правильно отражает соотношение уровней смертности при пространственных или временных сопоставлениях [11].

Результаты

433

При расчете показателей, отражающих медико-демографические процессы, крайне важно учитывать ме-

V.P. Chigrina¹, I.A. Solomatnikov¹, O.V. Khodakova¹, I.A. Deev², O.S. Kobyakova¹

¹Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

²Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Features of the Application of the Methodology of Direct Standardization in the Comparative Analysis of Demographic Indicators in the Subjects of the Russian Federation

Background. The calculation and comparison of medical and demographic indicators in the context of the subjects of the Russian Federation and the country is not only a scientific, but also an applied tool for assessing the effectiveness of public policy measures, regional programs and the health system. The use of intensive indicators for comparing the subjects of the Russian Federation with each other is incorrect. To do this, it is more correct to use standardized values, since this eliminates the influence of differences in the gender-age composition of aggregates on the magnitude of the compared intensive indicators. **Aims** — to conduct a comparative analysis of demographic indicators in the subjects of the Russian Federation using common and standardized coefficients on the example of mortality from the main causes. **Methods.** In this work, the method of direct standardization was applied using Rosstat data on the average annual population of the Russian Federation and data on the number of deaths from various causes for the period 1990–2021. The actual structure of the average annual population in the analysis was replaced by a standardized one calculated based on the European Standard of the population structure of 2013. **Results.** Since the European Standard for the Age Structure of the Population (ESP 2013) is currently the closest to the age structure of the population of the Russian Federation, it is recommended to use it when calculating standardized coefficients. Based on the example of assessing the mortality rates of the population in the context of the subjects of the Russian Federation, intensive indicators were initially calculated, which are presented in the form of a rating scale. When analyzing the rating of the subjects of the Russian Federation with the highest indicators of standardized mortality from all causes in 2022, the highest-ranking places were occupied by regions that previously showed “imaginary well-being” (when calculating total mortality), and a detailed assessment of which was not required. When calculating the indicators of general and standardized mortality of the population due to diseases of the circulatory system, followed by the compilation of ratings of subjects of the Russian Federation with the highest and lowest mortality rates, six subjects of the Russian Federation who were in the rating of subjects for the highest indicators of total mortality, after recalculation on standardized coefficients dropped out of it. A similar situation was observed when calculating the indicators of general and standardized mortality of the population from neoplasms, followed by the compilation of ratings of the subjects of the Russian Federation with the highest and lowest indicators. **Conclusions.** Thus, using the methodology of direct standardization at the federal level allows comparing the subjects of the Russian Federation with each other on several medical and demographic indicators.

Keywords: methodology, direct standardization, subjects of the Russian Federation, comparative analysis

For citation: Chigrina VP, Solomatnikov IA, Khodakova OV, Deev IA, Kobyakova OS. Features of the Application of the Methodology of Direct Standardization in the Comparative Analysis of Demographic Indicators in the Subjects of the Russian Federation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):432–439. doi: 10.15690/vramn17916

няющуюся со временем половозрастную структуру населения, поскольку она может оказывать свое влияние лишь через несколько поколений. Так, при построении графика половозрастной структуры населения за 1991 г. виден демографический провал, приходившийся на население в возрасте 45–50 лет, т.е. на граждан, рожденных в 1940-е годы во время Великой Отечественной войны. Следующий демографический провал на графике симметричен первому, но значительно меньше и располагается примерно через 25 лет — это дети граждан, рожденных во время Великой Отечественной войны.

Наблюдающийся в настоящее время демографический провал лиц в возрасте 20 лет — результат консолидации многих факторов: снижения рождаемости третьего поколения после Великой Отечественной войны и наложившегося экономического кризиса 1990-х годов (рис. 1).

За счет этого средний возраст населения Российской Федерации начиная с 1991 г. увеличился на пять лет — с 34,7 до 40,5 года (рис. 2).

Все перечисленное неизбежно отразилось на уровне интенсивных показателей смертности, рассчитываемых на численность всего населения Российской Федерации. С учетом этого сравнивать медико-демографические показатели между территориями, имеющими разную половозрастную структуру населения, некорректно.

На рис. 3 представлена половозрастная структура населения субъектов РФ, имевших наибольший и наименьший уровни смертности в 2021 г., по пятилетним возрастным интервалам. Так, при относительно сопоставимой численности населения в данных субъектах (592,3 тыс. человек в Субъекте 1 и 515,2 тыс. — в Субъекте 2) наблюдалась их различная структура по полу и возрасту: в Субъекте 1 преобладала доля лиц старше

50 лет, в Субъекте 2 — напротив, превалировали граждане младше 35 лет.

На основании перечисленных особенностей становятся объяснимыми различия в структурах умерших двух субъектов РФ. Так, показатели числа умерших в возрастных группах до 30 лет сопоставимы даже в абсолютных значениях, однако во всех остальных возрастных группах показатели смертности в субъекте с более старшим населением закономерно выше. Таким образом, сравнивать показатели смертности между Субъектом 1 и Субъектом 2 некорректно, так как данные регионы имели различную возрастную структуру умерших (рис. 4).

Стоит отметить, что, если бы возрастная структура представленных субъектов не отличалась, сравнение показателя смертности являлось более корректным. Таким образом, необходимо иметь стандарт, позволяющий сравнивать медико-демографические показатели субъектов РФ. В настоящее время существует ряд стандартов возрастной структуры населения: Мировой стандарт возрастной структуры населения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), который обычно используется для сравнения стран третьего мира; Европейский стандарт ВОЗ 1976 г. (European Standard Population, ESP 1976) и Европейский стандарт ВОЗ 2013 г. (European Standard Population, ESP 2013), к которому возрастная структура населения Российской Федерации приближена больше всего (рис. 5) [11–13].

Для расчета стандартизованного показателя смертности необходимо представить данные о числе умерших по возрастным группам. Далее следует рассчитать удельный вес каждой возрастной группы в общей структуре популяции. Для выявления вклада каждой возрастной группы в общую смертность популяции нужно умножить

434

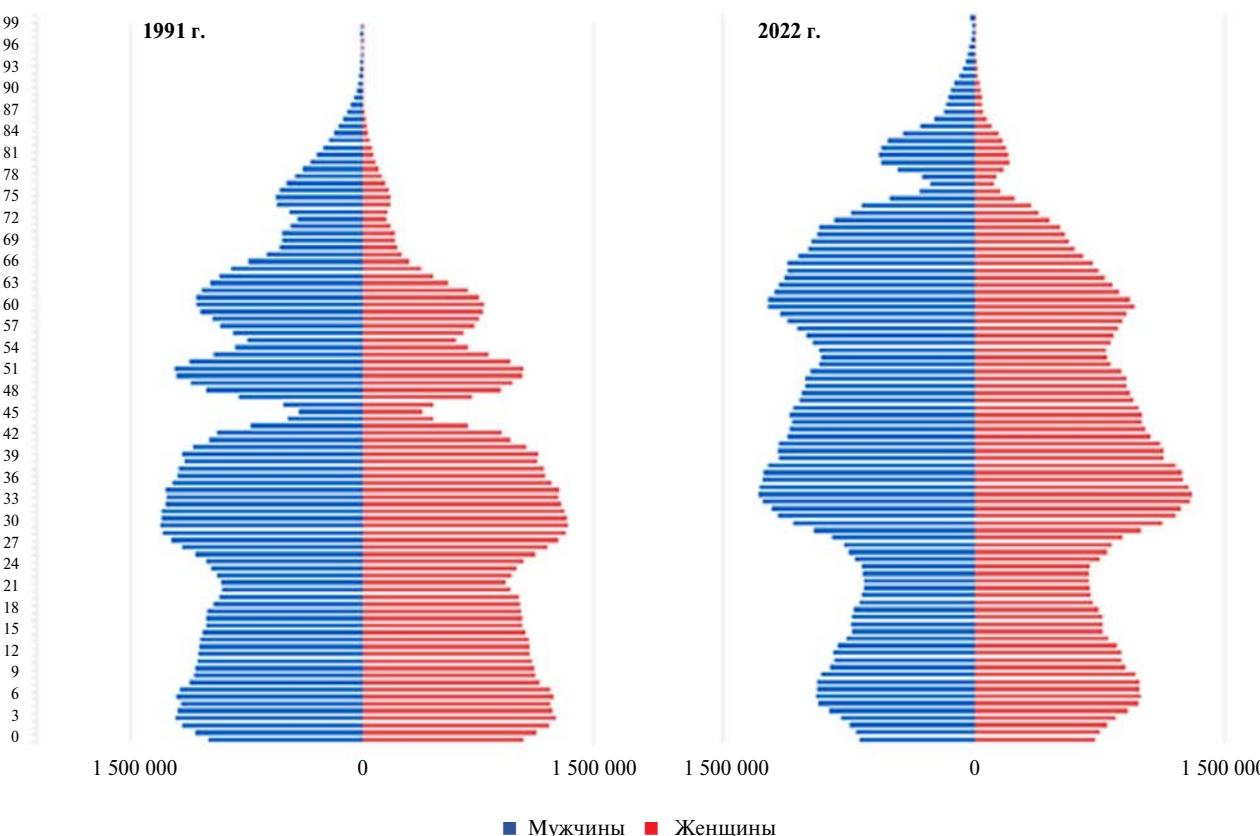


Рис. 1. Половозрастная структура населения Российской Федерации в 1991 и 2022 гг., по данным Росстата

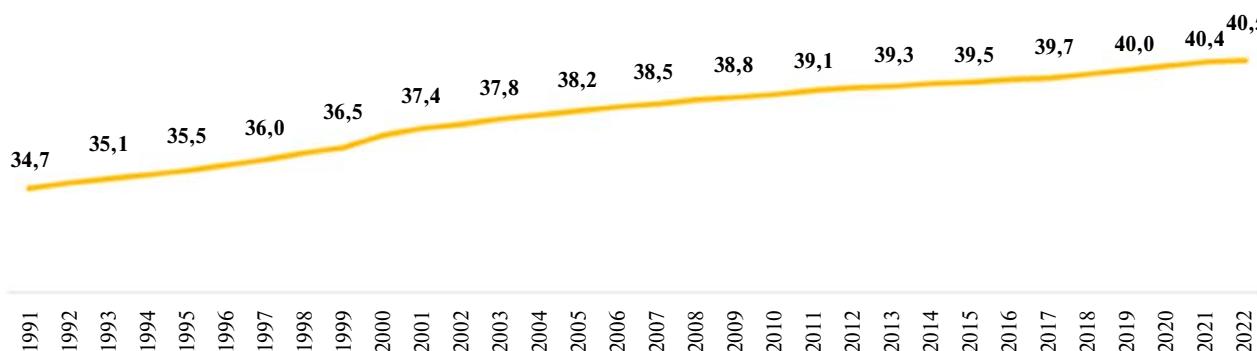


Рис. 2. Средний возраст населения Российской Федерации за 1991–2022 гг., по данным Росстата, лет

полученный удельный вес численности отдельной возрастной группы на возрастной коэффициент смертности. Суммируя эти компоненты, получим итоговый коэффициент смертности.

Методика прямой стандартизации заключается в том, что при расчете стандартизованных показателей производится замена удельного веса возрастных групп на тот, который был принят за стандарт, т.е. фактическое распределение меняется на стандартное. После этого указанные компоненты суммируются и получается условный коэффициент смертности, который показывает, каким бы был показатель в случае возрастного распределения в популяции, соответствовавшего стандарту.

Важно отметить, что прямо использовать результаты данного расчета нельзя, поскольку стандартизованный показатель является условным. Однако именно он позво-

ляет сравнивать районы, терапевтические участки, муниципалитеты, субъекты и страны во времени и пространстве более объективно.

На примере оценки показателей смертности населения в разрезе субъектов РФ первоначально были рассчитаны интенсивные показатели, которые представлены в виде рейтинговой шкалы. Далее произведен расчет стандартизованных показателей смертности с использованием Европейского стандарта ВОЗ 2013 г.

При анализе рейтинга субъектов РФ с наибольшими показателями стандартизованной смертности от всех причин в 2022 г. наивысшие ранговые места занимали регионы, которые ранее показывали «мнимое благополучие» (при расчете общей смертности) и детальная оценка которых не требовалась, в табл. 1 это соответственно Субъект 29, Субъект 79 и Субъект 45. При этом Субъект 1, находившийся на первом месте по общему (нестандар-

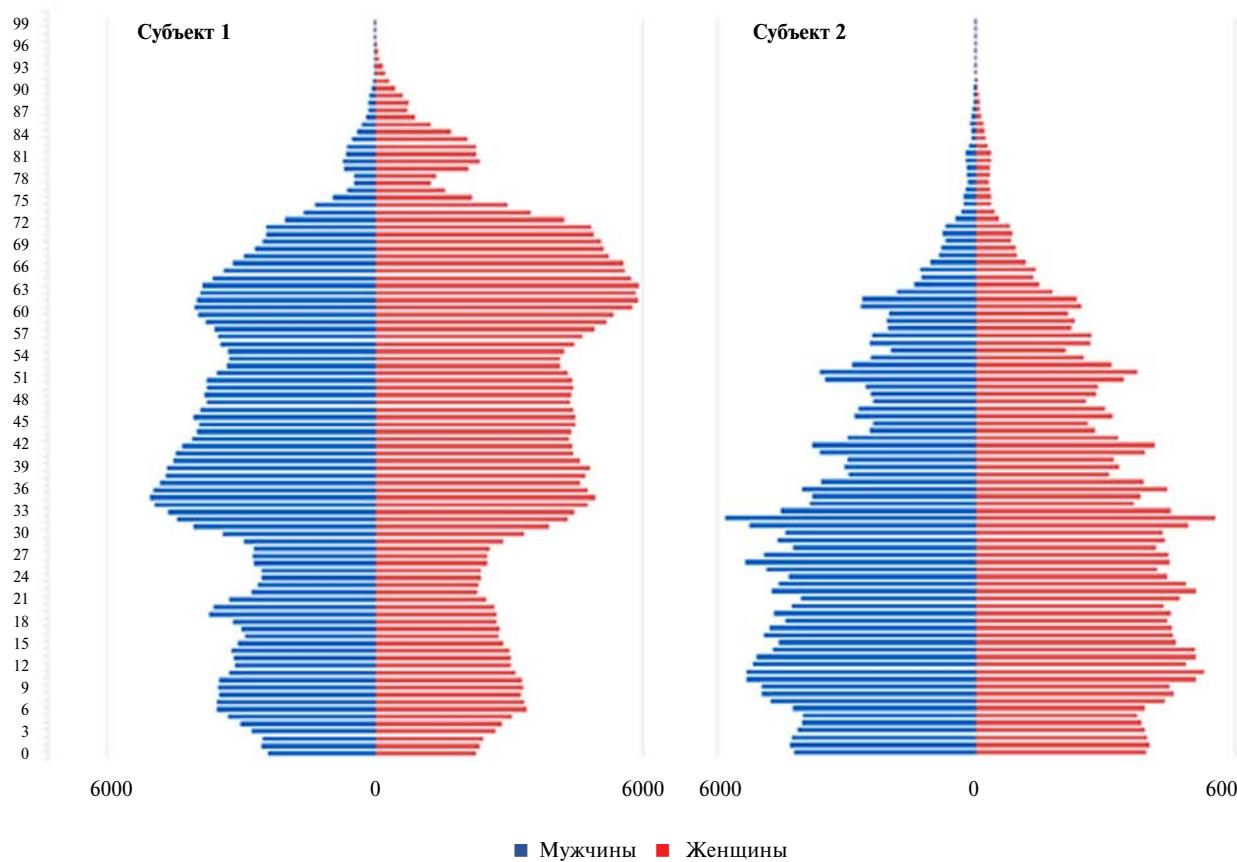


Рис. 3. Различия половозрастной структуры населения между Субъектами 1 и 2, по данным Росстата о среднегодовой численности населения за 2022 г.

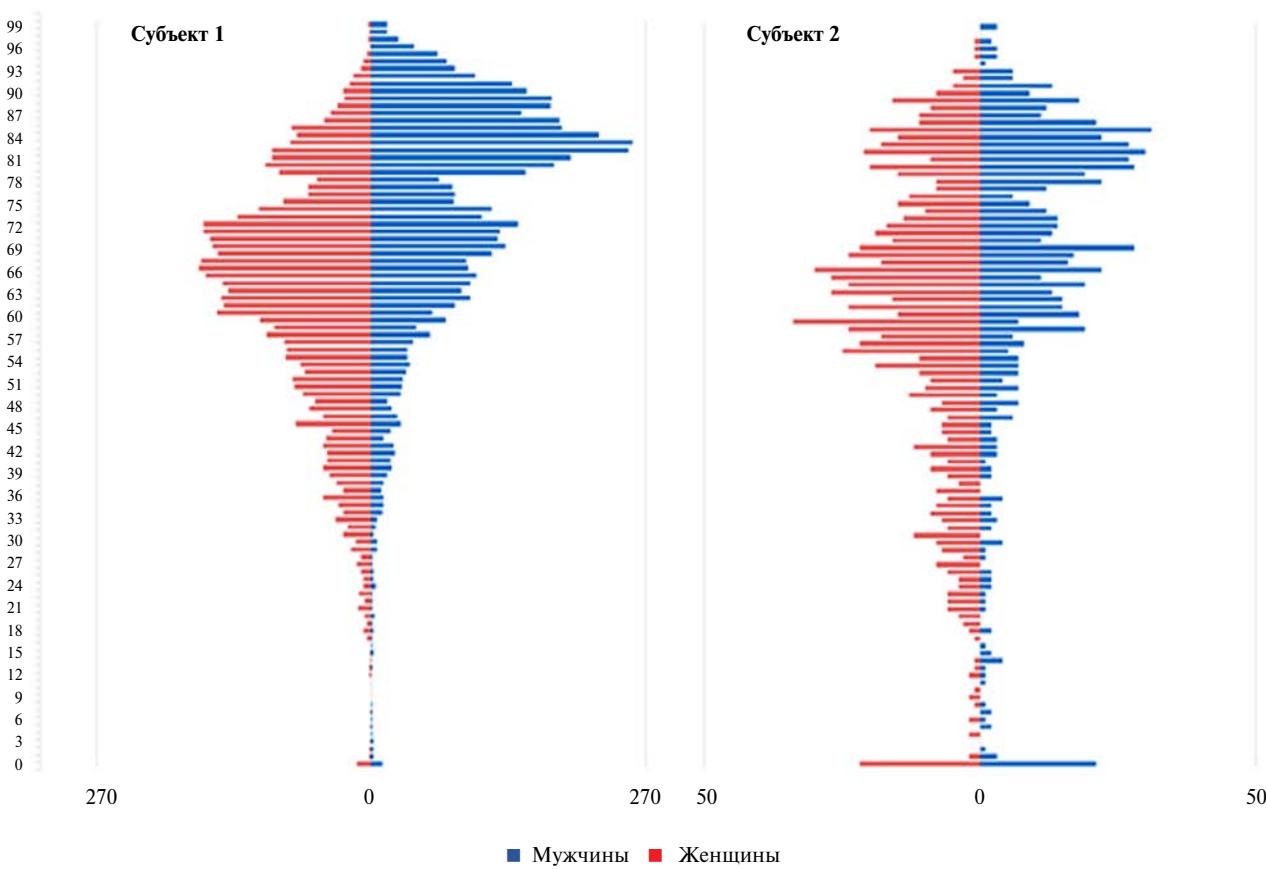


Рис. 4. Различия половозрастной структуры умершего населения между Субъектами 1 и 2, по данным Росстата о числе умерших от всех причин за 2022 г., человек

тизованию) уровню смертности, при перерасчете показателя на стандартизированный коэффициент оказался на шестом ранговом месте; Субъект 2 — на пятом ранговом месте (со второго места).

При расчете показателей общей и стандартизованной смертности населения по причине болезней системы кровообращения с последующим составлением рейтингов субъектов РФ с наибольшими и наимень-

шими показателями смертности видно, что Субъект 1, находившийся на первом ранговом месте, при пересчете на стандартизованные коэффициенты остается на первом месте в рейтинге субъектов с наибольшими показателями смертности вне зависимости от методологии расчета; Субъект 2 оказывается на пятом ранговом месте (со второго места); Субъект 3 — на восьмом (с третьего); Субъект 5 — на девятом (с пятого места).

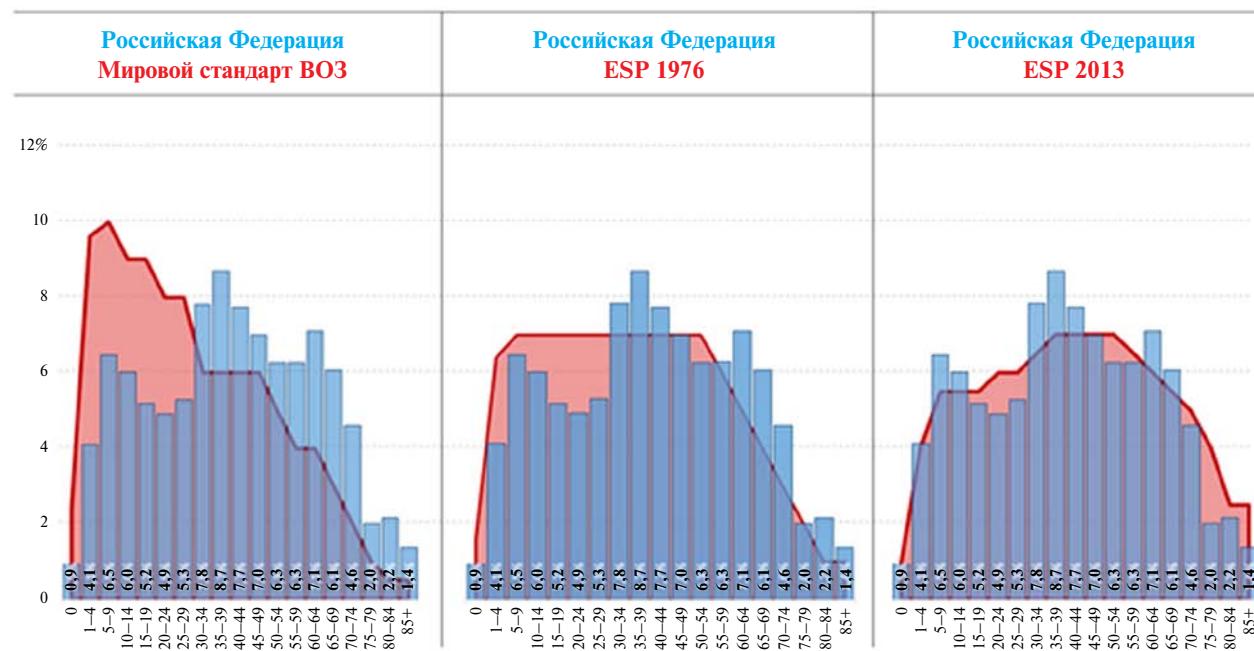


Рис. 5. Стандарты возрастной структуры населения Всемирной организации здравоохранения

Таблица 1. Рейтинг субъектов с наибольшими и наименьшими показателями общей и стандартизованной смертности от всех причин

№ п/п	Субъекты РФ с наибольшими показателями общей смертности от всех причин		Субъекты РФ с наибольшими показателями стандартизованной смертности (ESP 2013) от всех причин	
1	Субъект 1	1830,36	Субъект 29 Субъект 79 Субъект 45 Субъект 24 Субъект 2 Субъект 1 Субъект 57 Субъект 54 Субъект 66 Субъект 17	2234,21
2	Субъект 2	1822,57		2207,76
3	Субъект 3	1788,02		2175,40
4	Субъект 4	1727,18		2097,02
5	Субъект 5	1723,04		2059,22
6	Субъект 6	1705,57		2048,79
7	Субъект 7	1705,55		2041,57
8	Субъект 8	1683,67		2015,77
9	Субъект 9	1678,01		2012,33
10	Субъект 10	1675,73		1984,54

№ п/п	Субъекты РФ с наименьшими показателями общей смертности от всех причин		Субъекты РФ с наименьшими показателями стандартизованной (ESP 2013) смертности от всех причин	
76	Субъект 76	971,58	Субъект 73 Субъект 69 Субъект 71 Субъект 77 Субъект 81 Субъект 82 Субъект 68 Субъект 85 Субъект 83 Субъект 76	1488,90
77	Субъект 77	941,19		1478,29
78	Субъект 78	873,09		1428,41
79	Субъект 79	858,77		1414,80
80	Субъект 80	828,51		1407,47
81	Субъект 81	647,71		1380,08
82	Субъект 82	554,11		1343,86
83	Субъект 83	509,39		1181,20
84	Субъект 84	488,22		1128,65
85	Субъект 85	338,51		1044,44
Российская Федерация		1294,12		1612,9

Таблица 2. Рейтинг субъектов с наибольшими и наименьшими показателями общей и стандартизованной смертности от болезней системы кровообращения

№ п/п	Субъекты РФ с наибольшими показателями общей смертности от болезней системы кровообращения		Субъекты РФ с наибольшими показателями стандартизованной смертности (ESP 2013) от болезней системы кровообращения	
1	Субъект 1	1045,51	Субъект 1 Субъект 21 Субъект 13 Субъект 80 Субъект 2 Субъект 56 Субъект 48 Субъект 3 Субъект 5 Субъект 43	1236,81
2	Субъект 2	911,86		1168,59
3	Субъект 3	885,12		1147,09
4	Субъект 4	871,57		1095,44
5	Субъект 5	871,48		1093,60
6	Субъект 6	838,53		1042,53
7	Субъект 7	820,36		1040,99
8	Субъект 8	816,35		1025,56
9	Субъект 9	785,58		1023,24
10	Субъект 10	775,22		1016,08

№ п/п	Субъекты РФ с наименьшими показателями общей смертности от болезней системы кровообращения		Субъекты РФ с наименьшими показателями стандартизованной (ESP 2013) смертности от болезней системы кровообращения	
76	Субъект 76	373,22	Субъект 59 Субъект 81 Субъект 69 Субъект 85 Субъект 83 Субъект 78 Субъект 71 Субъект 76 Субъект 72 Субъект 79	615,19
77	Субъект 77	360,13		614,09
78	Субъект 78	350,28		612,92
79	Субъект 79	324,65		567,73
80	Субъект 80	302,29		543,21
81	Субъект 81	248,02		536,52
82	Субъект 82	213,55		496,82
83	Субъект 83	208,36		466,17
84	Субъект 84	162,08		450,35
85	Субъект 85	138,78		440,89
Российская Федерация		566,79		738,76

Таблица 3. Рейтинг субъектов с наибольшими и наименьшими показателями общей и стандартизованной смертности от новообразований

№ п/п	Субъекты РФ с наибольшими показателями общей смертности от новообразований			Субъекты РФ с наибольшими показателями стандартизированной смертности (ESP 2013) от новообразований	
1	Субъект 1	259,08		Субъект 40	338,03
2	Субъект 2	254,84		Субъект 23	288,01
3	Субъект 3	253,85		Субъект 41	284,41
4	Субъект 4	252,05		Субъект 28	275,84
5	Субъект 5	250,24		Субъект 27	273,02
6	Субъект 6	245,59		Субъект 68	272,11
7	Субъект 7	240,43		Субъект 5	267,19
8	Субъект 8	238,71		Субъект 11	266,46
9	Субъект 9	236,59		Субъект 34	265,57
10	Субъект 10	234,94		Субъект 32	264,67

№ п/п	Субъекты РФ с наименьшими показателями общей смертности от новообразований			Субъекты РФ с наименьшими показателями стандартизированной (ESP 2013) смертности от новообразований	
76	Субъект 76	123,18		Субъект 8	180,03
77	Субъект 77	115,62		Субъект 58	179,91
78	Субъект 78	113,49		Субъект 81	179,62
79	Субъект 79	113,43		Субъект 29	170,43
80	Субъект 80	102,35		Субъект 62	169,04
81	Субъект 81	99,84		Субъект 77	167,92
82	Субъект 82	99,84		Субъект 73	157,99
83	Субъект 83	86,82		Субъект 2	152,53
84	Субъект 84	76,20		Субъект 78	148,07
85	Субъект 85	51,83		Субъект 70	136,39
Российская Федерация		191,60			215,92

Кроме того, шесть субъектов РФ, находившиеся в рейтинге субъектов по наибольшим показателям общей смертности, после пересчета на стандартизованные коэффициенты выбыли из него (табл. 2).

Аналогичная ситуация наблюдалась и при расчете показателей общей и стандартизованной смертности населения от новообразований с последующим составлением рейтингов субъектов РФ с наибольшими и наименьшими показателями (табл. 3).

Обсуждение

На основании результатов проведенного исследования становится понятно, что общие коэффициенты смертности или интенсивные медико-демографические показатели зависят от возрастной структуры населения и поэтому не могут быть использованы для сравнения стран или регионов с принципиально разными («молодой» и «старой») возрастными структурами населения. Применение методики расчета стандартизованных показателей устраниет влияние различий в возрастных структурах сравниваемых групп (т.е. вносит «поправку на старение») и отражает, какими бы были коэффициенты, если бы возрастная структура сравниваемых групп не отличалась. В связи с перечисленным использование методики расчета стандартизованных показателей позволяет более объективно сравнивать медико-демографические показатели между районами, странами, субъектами, а также во времени. Важное преимущество методики — также то, что стандартизовать можно любые явления, но наиболее часто в системе здравоохранения применяют расчеты стандартизованной заболеваемости и стандартизованной смертности.

Поскольку в настоящее время наиболее близким к возрастной структуре населения Российской Федерации является Европейский стандарт возрастной структуры населения (ESP 2013), именно его рекомендуется применять при расчете стандартизованных коэффициентов.

Поскольку в настоящее время наиболее близким к возрастной структуре населения Российской Федерации является Европейский стандарт возрастной структуры населения (ESP 2013), именно его рекомендуется применять при расчете стандартизованных коэффициентов. После указания на стандартизованный коэффициент в скобках указываются стандарт, который был применен (например, «ESP 2013»), и размерность (например, «на 100 тыс. населения»).

Заключение

Таким образом, использование методики прямой стандартизации на федеральном уровне позволяет сравнивать субъекты РФ по ряду медико-демографических показателей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.П. Чигрина — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; И.А. Соломатников — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи,

анализ и интерпретация данных; О.В. Ходакова — концепция и дизайн исследования, редактирование; И.А. Деев — редактирование; О.С. Кобякова — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 No. 323-FZ "Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossiijskoj Federacii". (In Russ.)]
- Указ Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». [Ukaz Prezidenta RF ot 21.07.2020 No. 474 "O naciona'nyh celyah razvitiya Rossiijskoj Federacii na period do 2030 goda". (In Russ.)]
- Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года. [Edinyj plan po dostizheniyu naciona'nyh celej razvitiya Rossiijskoj Federacii na period do 2024 goda i na planovyyj period do 2030 goda. (In Russ.)]
- Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президентом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). [Pasport naciona'nogo proekta "Zdravooхранение" (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskemu razvitiyu i naciona'nym proektam, protokol ot 24.12.2018 No. 16). (In Russ.)]
- Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президентом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). [Pasport naciona'nogo proekta "Demografiya" (utv. prezidiumom Soveta pri Prezidente RF po strategicheskemu razvitiyu i naciona'nym proektam, protokol ot 24.12.2018 No. 16). (In Russ.)]
- Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности в субъектах РФ: роль возрастной структуры населения // Менеджер здравоохранения. — 2014. — № 4. — С. 13–19. [Bojcov S.A., Samorodskaya I.V. Sravnenie pokazatelej smertnosti v sub'ektaх RF: rol' vozrastnoj struktury naseleniya. Menedzher zdravooхранeniya. 2014;4:13–19. (In Russ.)]
- Бойцов С.А., Самородская И.В. Градиент смертности населения в возрасте 40–59 лет в субъектах Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т. 69. — № 7–8. — С. 106–111. [Bojtsov SA, Samorodskaya IV, Tretyakov VV. Gradient of Mortality of Persons Aged 40–59 in Regions of the Russian Federation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;69(7–8):106–111. (In Russ.)]
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, et al. Stratification for confounding — part 2: direct and indirect standardization. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(4):c322–c325. doi: <https://doi.org/10.1159/000319591>
- Рыбаковский О.Л., Таюнова О.А. Рождаемость населения России и демографические волны // Народонаселение. — 2017. — № 4. — С. 56–66. [Rybakovskij OL, Tayunova OA. Rozhdaemost' naseleniya Rossii i demograficheskie volny. Narodonaselenie. 2017;4:56–66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26653/1561-7785-2017-4-4>
- Коротаев А.В., Зинькина Ю.В., Халтуриной Д.А. Перспективы демографической динамики России. Анализ и моделирование мировой и страновой динамики: методология и базовые модели. — М.: Учитель, 2015. — С. 192–240. [Korotaev AV, Zin'kina YuV, Halturina DA. Perspektivy demograficheskoy dinamiki Rossii. Analiz i modelirovanie mirovoj i stranovoj dinamiki: metodologiya i bazovye modeli. Moscow: Uchitel', 2015. S. 192–240. (In Russ.)]
- European Commission. Eurostat. Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force; 2013th ed. LU: Publications Office; 2013.
- Ahmad OB, Pinto CB, Lopez AD. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. GPE Discussion Paper Series; 2021. No 31. P. 10–12.
- Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J. (eds.) *Cancer incidence: in 5 continents*. Lyon: IARC; 1976. Vol. 3. P. 456.

439

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чигрина Валерия Петровна, ведущий специалист [*Valeriya P. Chigrina*, Leading Specialist]; **адрес**: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [**address**: 11 Dobrolybova str., 127254, Moscow, Russia]; **e-mail**: chigrinap@mednet.ru, **SPIN-код**: 5138-3084, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-5044-4836>

Соломатников Иван Алексеевич, главный специалист [*Ivan A. Solomatnikov*, Main Specialist]; **e-mail**: solomatnikova@mednet.ru, **SPIN-код**: 7071-1095, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-7013-9054>

Ходакова Ольга Владимировна, д.м.н., главный специалист [*Olga V. Khodakova*, MD, PhD, Main Specialist]; **e-mail**: khodakovaov@mednet.ru, **SPIN-код**: 2314-6974, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-8288-939X>

Деев Иван Анатольевич, д.м.н., директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения [*Ivan A. Deev*, MD, PhD, Director of the Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare]; **e-mail**: deevia@mednet.ru, **SPIN-код**: 2730-0004, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н. [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD], **e-mail**: kobyakovaos@mednet.ru, **SPIN-код**: 1373-0903, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

В.И. Стародубов, Н.Г. Куракова,
Р.Л. Кармина, О.В. Черченко

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,
Москва, Российская Федерация

Алгоритм выбора индустриальных партнеров научно-технологических проектов с целью импортозамещения высокотехнологичной медицинской продукции

Обоснование. На сегодняшний день подходы к проектированию и управлению НИОКР, обосновывающие реализацию наиболее перспективных решений, а также к идентификации отечественных компаний, владеющих требуемыми техническими компетенциями, недостаточно хорошо проработаны и применимы на практике в научно-технологической области. Цель исследования — разработка алгоритма идентификации возможных индустриальных партнеров для ускорения реализации проектов полного цикла, имеющих целью создание импортозамещающей продукции. **Методы.** Алгоритм предполагает последовательное выполнение следующих аналитических процедур: 1) определение «дефектурных» товарных позиций с критически высоким уровнем импортозависимости; 2) идентификация зарубежных компаний — технологических лидеров нишевых рынков; 3) анализ портфеля патентных документов зарубежных компаний — технологических лидеров; 4) выделение наиболее перспективных технических решений и подходов в рассматриваемой технологической области; 5) идентификация отечественных компаний — носителей релевантных технических компетенций; 6) выявление потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения полного инновационного цикла на основе непатентной информации. Для апробации предложенного алгоритма выбрана товарная группа 9018 (Приборы и устройства, применяемые в медицине, хирургии, стоматологии или ветеринарии...) в соответствии с товарной номенклатурой внешнеэкономической деятельности (ТН ВЭД). В качестве информационной базы исследования использованы специализированные реестры, нормативно-правовые акты, база данных торговой статистики и патентные информационные ресурсы. **Результаты.** Апробирован алгоритм по выявлению компаний, способных к импортозамещению высокотехнологичных товаров, согласно сформированному ранжированному списку по уровню критичности позиций дефектурных медицинских изделий, посредством применения инструментария патентной аналитики и сбора непатентной информации. **Заключение.** Предложенный алгоритм может быть применен для разработки новых подходов в системе проектирования и управления НИОКР, имеющих целью создание импортозамещающей высокотехнологичной продукции.

Ключевые слова: импортозамещение, медицинские изделия, патентная аналитика, патентные портфолио, механизм приоритизации, тематика НИОКР

Для цитирования: Стародубов В.И., Куракова Н.Г., Кармина Р.Л., Черченко О.В. Алгоритм выбора индустриальных партнеров научно-технологических проектов с целью импортозамещения высокотехнологичной медицинской продукции. *Вестник РАМН.* 2024;79(5):440–452. doi: 10.15690/vramn15998

Обоснование

В условиях санкционного давления недружественных стран возникает необходимость в приоритизации и ускорении реализации проектов полного цикла, имеющих целью разработку импортозамещающей продукции. Решение этой актуальной задачи предполагает разработку новых подходов к системе проектирования и управления НИОКР, обеспечивающих обоснованный выбор наиболее перспективных решений в рассматриваемой технологической области, идентификацию отечественных компаний, владеющих требуемыми техническими компетенциями.

Вопросы определения уровня технологического суверенитета и моделей его быстрого достижения на сегодняшний день недостаточно хорошо разработаны и имплементированы в практику управления развитием научно-технологической сферы.

Достижение целевых показателей развития отечественной экономики предполагает наличие отрегулированного механизма внедрения в производство прорывных научно-технических результатов, формирование тематик НИОКР и их планирование в соответствии с социаль-

но-экономическими потребностями страны. Распространенная на сегодняшний момент модель планирования тематик НИОКР не всегда предусматривает проведение прогнозных разработок, предплановых и патентно-информационных исследований и необходимой экспертной оценки практической применимости ожидаемых результатов НИОКР.

Среди методологических подходов к оценке перспективности научных исследований особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживает использование моделей межотраслевого баланса В.В. Леонтьева как универсального инструмента для анализа и прогнозирования перспективных направлений развития науки и проектов полного цикла, а также их верификации [1]. Наиболее распространенным методом является анализ таблиц «затраты—выпуск». В рамках данного метода учеными проводится оценка критической зависимости от импорта и анализ потенциала импортозамещения, оценка мультиплексивных эффектов, моделирование процессов импортозамещения и т.п.

В числе результатов исследований, в которых был применен данный метод, выделяются следующие:

1) ранжирование отраслей по приоритету в процессе импортозамещения в соответствии с оценкой его потенциала, формированием различных сценариев развития под воздействием изменяемых величин мультиплексивных эффектов через замещение конечной и косвенной импортной продукции на отечественную [2];

2) определение отраслей, наиболее уязвимых к форс-мажорным обстоятельствам в ходе поставок иностранной продукции, посредством анализа уровня импортозависимости российской промышленности и прогноз возможных шоковых эффектов от санкций, торговых соглашений и т.п. [3];

3) определение наиболее зависимых от импорта товарных групп продукции [4].

Недостаток данного метода — отсутствие высокого уровня детализации исходных данных, позволяющих точно идентифицировать необходимые технологические решения. Максимально детализированным итогом применения данного алгоритма является ранжированная перечень обобщенных групп товаров, а не товарных единиц (список изделий) как основы формирования тематики по проектам полного цикла.

Среди других предлагаемых подходов к приоритизации тематик НИОКР также высокую значимость имеют методы, основанные на балльной оценке по различным критериям и показателям отбора, таким как:

1) экономическая эффективность, сроки и стоимость реализации, технический уровень разработки [5];

2) перспективность, новизна, охранимость, ресурсное обеспечение, спрос, наличие аналогичной продукции и т.п. [6];

3) значимость для науки и практики, объективность, сведения о конкурентоспособности работ, возможность импортозамещения, экспорта технологий и разработок и т.п. [7].

Балльная оценка перспективности тематики НИОКР проводится по указанным критериям на основании ус-

редненных мнений нескольких экспертов, которые, однако, не подкрепляются количественными показателями или фактографическими данными, способными характеризовать вклад ожидаемых результатов в достижение технологического суперенитета в той или иной отрасли отечественной экономики. Похожая методика расчета показателей приоритизации НИР на 2023 г. и плановый период 2024–2025 гг. (исх. № МН-15/2175-АМ от 20 июня 2022 г.). была предложена Министерством науки и высшего образования РФ, где предполагаемая оценка критериев основывалась на личном мнении/оценке исполнителя.

Заслуживает внимания алгоритм балльной оценки критичности импортозависимости, предложенный С.С. Шуваловым [8], который позволяет сформировать список приоритетов первой очереди по реализации импортозамещения продуктовых технологий в соответствии с рангом областей критической импортозависимости. Алгоритм основан на анализе данных по объемам внутреннего рынка и планов Минпромторга России по импортозамещению (отраслевые проекты). К сожалению, предлагаемый автором подход также не позволяет достичь высокого уровня детализации данных.

Значительным потенциалом для обоснования выбора практически значимых тематик НИОКР обладает патентно-информационный анализ, который рассматривался как инструмент приоритизации в научно-технологической сфере, в том числе для достижения технологического суперенитета, в целом ряде научных работ [9–11]. Однако ни в одной из перечисленных публикаций не удалось обнаружить методики алгоритмизации управления проектами, имеющими цель создания импортозамещающей продукции.

Проектный офис ФИПС развивает направление «Импортозамещение» [12] с использованием специализированной комплексной методики, включающей не только патентную аналитику, но и маркетинговые исследования,

V.I. Starodubov, N.G. Kurakova, R.L. Karmina, O.V. Cherchenko

Central Research Institute for Health Organization and Informatization, Moscow, Russian Federation

Algorithm for Selecting Industrial Partners of Scientific and Technological Projects for the Purpose of Import Substitution of High-Tech Medical Products

Background. To date, approaches to the design and management of R&D that justify the implementation of the most promising solutions, as well as to identify domestic companies with the required technical competencies, are not well developed and applicable in practice in the scientific and technological field. **Aims** — development of an algorithm for identifying possible industrial partners to accelerate the implementation of full-cycle projects aimed at creating import-substituting products. **Methods.** The algorithm assumes the successive implementation of the following analytical procedures: 1) identification of “defective” commodity items with a critically high level of import dependence; 2) identification of foreign companies, technology leaders in niche markets; 3) analysis of the portfolio of patent documents of foreign companies – technology leaders; 4) highlighting the most promising technical solutions and approaches in the considered technological area; 5) identification of domestic companies holding relevant technical competencies; 6) identification of potential industrial partners for import substitution projects of the full innovation cycle based on non-patent information. To test the proposed algorithm, product group 9018 (Instruments and appliances used in medical, surgical, dental or veterinary sciences...) was selected in accordance with the commodity nomenclature of foreign economic activity. As the information base of the study, specialized registries, legal acts, a database of trade statistics and patent information resources were used. **Results.** An algorithm has been tested to identify companies capable of import substitution of high-tech goods, according to the formed ranked list according to the level of criticality of the positions of defective medical devices, through the use of patent analytics tools and the collection of non-patent information. **Conclusion.** The proposed algorithm can be applied to develop new approaches in the design and management of R&D aimed at creating import-substituting high-tech products.

Keywords: import substitution, medical devices, patent analytics, patent portfolios, prioritization mechanism, R&D topics

For citation: Starodubov VI, Kurakova NG, Karmina RL, Cherchenko OV. Algorithm for Selecting Industrial Partners of Scientific and Technological Projects for the Purpose of Import Substitution of High-Tech Medical Products. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):440–452. doi: 10.15690/vramn15998

технологический аудит и другие решения. По данным на сентябрь 2022 г. трек «Импортозамещение» работал с детальной декомпозицией уже выбранного заказчиком (т.е. предприятием) изделия. Для выбора импортозамещаемого изделия также используется модель предметной области, которая создается совместно с заказчиком в процессе работы над патентным ландшафтом с привлечением инструментария патентной технологической разведки. Заказчиками таких исследований являются предприятия отрасли.

Выполненный обзор предлагаемых подходов и алгоритмов позволяет отметить, что на текущий день не предложено комплексное решение, которое бы одновременно имплементировало в себе формирование списка изделий, в импортозамещении которых нуждается тот или иной сектор отечественной экономики, и методы патентной аналитики, с помощью которых возможно выявление компаний, способных выступить в роли индустриальных партнеров и бенифициаров результатов проектов полного инновационного цикла, направленных на создание импортозамещающей продукции.

Цель настоящего исследования — разработка и апробация алгоритма по выявлению компаний, имеющих подтвержденные данными патентной аналитики технологические заделы для производства высокотехнологичной продукции, замещающей зарубежные аналоги дефектурных медицинских изделий.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) определение вида медицинского изделия согласно списку дефектуры с наиболее высоким уровнем критичности импортозависимости;
- 2) анализ патентных портфолио зарубежных компаний-производителей на примере выбранного медицинского изделия и/или его существенных компонентов;
- 3) поиск российских патентообладателей, предлагающих релевантные технологические решения;
- 4) анализ портфолио российских патентообладателей на предмет применимости существующих заделов в качестве основы для быстрого создания импортозамещающих изделий и технологий;
- 5) выявление потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения полного инновационного цикла на основе непатентной информации.

В качестве источников исходных данных использовались статистические данные по внешнеэкономической деятельности России международной базы торговой статистики Trade Map, патентная база данных Orbit Intelligence [13], платформа Роспатента [14], информационно-поисковая система ФИПС [15], специализированные реестры, нормативные правовые акты и др.

Результаты

Для идентификации потенциальных индустриальных партнеров проектов полного цикла, имеющих целью создание импортозамещающей продукции, разработан алгоритм, предполагающий последовательное выполнение следующих аналитических процедур:

- 1) определение «дефектурных» товарных позиций с критически высоким уровнем импортозависимости;
- 2) идентификация зарубежных компаний — технологических лидеров нишевых рынков;
- 3) анализ портфеля патентных документов зарубежных компаний — технологических лидеров;

4) выделение наиболее перспективных решений и подходов в рассматриваемой технологической области;

5) идентификация отечественных компаний — носителей релевантных технических компетенций;

6) выявление потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения полного инновационного цикла на основе непатентной информации.

Определение «дефектурных» товарных позиций с критически высоким уровнем импортозависимости

Процедура определения «дефектурных» товарных позиций с критически высоким уровнем импортозависимости имеет отраслевую специфику. Для аprobации предлагаемых авторами подходов к проектированию проектов полного инновационного цикла выбрана медицинская промышленность, перед которой поставлена задача создания отечественных критически важных технологий по производству дефектурных (импортозависимых) медицинских изделий.

Набор индикаторов для оценки критически важных импортозависимых продуктов основан на мониторинге и анализе следующих ключевых документов и источников данных по определенным критериям:

- страна-производитель, регистрационное удостоверение — Государственный реестр медицинских изделий [16], реестр клинических исследований медицинских исследований Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [17];
- наличие разрешения на ввоз медицинского изделия из исследуемого перечня дефектуры без согласия правообладателя — приказ Минпромторга России от 19.04.2022 № 1532 (параллельный импорт) [18];
- наличие в планах мероприятий медицинских изделий из исследуемого списка дефектуры (продуктовые технологии, по которым уже ведутся исследования) — отраслевые планы мероприятий по импортозамещению (приказы Минпромторга России от 20.08.2021 № 3273, от 20.07.2021 № 2681, от 31.03.2015 № 655, от 31.03.2015 № 656) [19].

Для расчета итогового показателя использованы статистические данные по внешнеэкономической деятельности России международной базы торговой статистики Trade Map [20] с высоким уровнем детализации (10-значный код товарной номенклатуры внешнеэкономической деятельности (ТН ВЭД)). При этом учитывались положения распоряжения Правительства РФ от 05.03.2022 № 430-р (ред. от 29.10.2022) «Перечень иностранных государств и территорий, совершающих в отношении Российской Федерации, российских юридических лиц и физических лиц недружественные действия» [21].

Для определения критически важных позиций медицинских изделий, которые не производятся на территории Российской Федерации и дружественных государств, проведены два этапа работ:

1) уточнение перечня дефектуры медицинских изделий (постановление Правительства РФ от 01.04.2022 № 552 [22]) согласно набору индикаторов и их мониторинг;

2) ранжирование уточненного перечня дефектуры медицинских изделий по убыванию показателя импортозависимости на основании расчета индекса «чистой» торговли.

Разработанная последовательность действий по приоритизации дефектурных медицинских изделий с критически высоким уровнем импортозависимости аprobована на товарной группе 9018 (Приборы и устройства, приме-

няемые в медицине, хирургии, стоматологии или ветеринарии...). В результате проделанной работы сформирован ранжированный список по уровню критичности позиций дефектурных медицинских изделий, уточненный до наиболее приоритетных на основании показателя «высокая стоимость группы товаров за единицу тоннажа» (табл. 1).

Данные табл. 1 дали основание для выбора в качестве вида медицинского изделия для апробации алгоритма «Стент для коронарных артерий, выделяющий лекарственное средство, полностью рассасывающийся». Как по значению индекса «чистой» торговли ($-0,989$), так и по стоимости на единицу тоннажа (75,74 тыс. руб./кг) данное изделие под кодом 135820 (согласно номенклатурной классификации медицинских изделий по видам Росздравнадзора [23]) занимает первое место в списке дефектуры.

Описание медицинского изделия в соответствии с данными Росздравнадзора выглядит следующим образом: «Рассасывающееся трубчатое или спиралеобразное изделие с лекарственным покрытием, предназначенное для имплантации при помощи катетера для доставки в первично или повторно стенозированную нативную коронарную артерию во время чрескожного коронарного вмешательства для временного поддержания ее проходимости, как правило, у пациентов с симптоматической атеросклеротической болезнью сердца. Лекарственное покрытие предназначено для ингибирования рестеноза

сосудов за счет снижения пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов. Изделие изготавливается из материала, способного разлагаться и поглощаться тканями организма (например, рассасывающегося полимера), и остается в сосуде для обеспечения поддержки при стентозирующем поражении до тех пор, пока изделие не рассосется».

Идентификация зарубежных компаний — технологических лидеров нишевых рынков

Согласно данным государственного реестра медицинских изделий и организаций (ИП), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий [16], анализируемый вид стентов производится двумя иностранными компаниями, зарегистрированными в США («Эбботт Ваксюлар») и в Швейцарии («Биотроник АГ»).

Систему для имплантации саморассасывающегося стентирующего каркаса *ABSORB* производит компания «Эбботт Ваксюлар» (Abbott Vascular, США), входящая в корпорацию Abbott Laboratories. Конструкция стента изготовлена из полимера поли-L-молочной кислоты и покрыта препаратом эверолимус.

Согласно данным патентной БД Orbit Intelligence, в национальном патентном ведомстве России не опубликованы патентные документы, в которых патентообладателем является Abbott Vascular. При этом в 744 патентных семействах, опубликованных в России, патентообладате-

443

Таблица 1. Ранжированный список «дефектуры», сокращенный на основании показателя «высокая стоимость группы товаров за единицу тоннажа»

№ п/п	Код вида медицинского изделия	Наименование кода вида медицинского изделия	Индекс «чистой» торговли	Приоритет по высокой стоимости на единицу тоннажа
1	135820	Стент для коронарных артерий выделяющий лекарственное средство, полностью рассасывающийся	$-0,989$	75,74
2	136900	Биометр оптический для низкокогерентной рефлектометрии	$-0,971$	28,14
3	150660	Анализатор для системы топографии роговицы	$-0,971$	28,14
4	200480	Камера медицинская цифровая универсальная	$-0,971$	28,14
5	262460	Офтальмоскоп непрямой бинокулярный	$-0,971$	28,14
6	264810	Анализатор для систем анализа переднего сегмента глаза	$-0,971$	28,14
7	264860	Анализатор переднего сегмента глаза	$-0,971$	28,14
8	282250	Прибор для диагностики скрытого косоглазия	$-0,971$	28,14
9	171690	Микроскоп офтальмологический	$-0,971$	28,14
10	341980	Фороптер автоматический	$-0,971$	28,14
11	290030	Система оптической когерентной томографии спектральной области офтальмологическая	$-0,971$	28,14
12	296590	Окклюдер сосудистый, одноразового использования	$-0,947$	56,55
13	101800	Наконечник ирригационный для корневых каналов	$-0,817$	30,38
14	256180	Бор стоматологический для установки штифтов	$-0,817$	30,38
15	107660	Анализатор масс-спектрометрический ИВД автоматический	$-0,696$	25,87

Источник: составлено авторами с использованием данных [16–22].

лями являются компании, которые входят в корпорацию Abbott Laboratories.

Так как Abbott Laboratories занимается разработками в достаточно широком спектре медико-технологических направлений, был произведен дополнительный поиск среди найденных 744 патентных семейств по ключевым словам в названиях патентных документов, реферахах и формулах изобретений с использованием следующего поискового образа: ((stent+ OR polymer+) AND (absorb+ OR biocompat+ OR bioresorb+))/TI/AB/CLMS AND (SPA/BNT="Abbott Laboratories-43") AND (RU)/PN.

По релевантному поисковому запросу также не удалось обнаружить патентных семейств, которые было бы возможно однозначно соотнести с анализируемой системой для имплантации. Поиск по названию полимера, из которого изготовлен стент, и лекарственного препарата также не выдал результатов. Поиск по названию предшественника лекарственного препарата (рапамицин) позволил идентифицировать одно действующее патентное семейство (RU2482119 Кристаллические формы аналогов рапамицина), которое лишь косвенно может быть соотнесено с анализируемыми стентами.

Среди найденных 744 патентных семейств обнаружены 22, которые описывают технологии производства окклюдеров (например, заявка на патент на изобретение RU2011113961 Устройство для ограждения дефектов сосудов) и стентов-графтов (например, заявка на патент на изобретение RU2010138545 Стент-графт для укрепления патологически измененных сосудов и соответствующий способ). Такие технологии также не могут быть однозначно соотнесены с анализируемыми. Большая часть патентных документов из найденных патентных семейств (21; 95,5%) в России не перешла далее стадии заявки. При этом формулы изобретений Abbott Laboratories содержат достаточно широкие описания пунктов, в которых могут скрываться технологии создания и производства стентирующего каркаса ABSORB в неявном и тяжело формализуемом виде.

Систему биорассасывающегося стента Magmaris с сиролимусом для коронарных артерий производит «Биотроник АГ» (Biotronik AG, Швейцария) — дочерняя компания Biotronik SE & Co. KG. В основе конструкции стента лежит магниевый биорассасывающийся каркас Magmaris с лекарственным покрытием. Каркас расширяется с помощью баллона и устанавливается на быстросменяемую систему доставки.

В Роспатенте, по данным Orbit Intelligence, опубликованы патентные документы из 4 патентных семейств, патентообладателями в которых является Biotronik AG. По правовому статусу все они действующие и описывают технологии получения, производства и использования магниевых сплавов для биоразлагаемых имплантов, а также способ изготовления баллона для ангиопластики. Эти же данные подтверждаются поиском по цифровой платформе Роспатента.

В реестре клинических исследований Росздравнадзора [17] встречается еще одна разработка. *Систему саморассасывающегося коронарного каркаса, выделяющего сиролимус Fantom Encore*, производит американская компания «РЕВА Медикал Инк» (REVA Medical, Inc.). Fantom Encore — биорезорбируемый каркас, который состоит из полимера тирозина Тугосоре.

В Роспатенте, по данным Orbit Intelligence, опубликованы патентные документы из 11 патентных семейств, патентообладателями которых является REVA Medical,

Inc., из которых два являются действующими в других юрисдикциях, но не в России (патенты на изобретение RU2396289, RU2383558 в Российской Федерации прекратили действие, но могут быть восстановлены). Во всех 11 патентных семействах описываются технологии способов получения и применения мономеров, полимеров для медицинских изделий, а также технологии расширяемых стентов. Два действующих патентных семейства описывают только технологии, связанные с полимерами, а не стентами. Эти же данные подтверждаются поиском по цифровой платформе Роспатента.

Анализ портфеля патентных документов зарубежных компаний — технологических лидеров

Совокупный набор патентных семейств, которые явно соотносятся с технологиями создания и/или производства анализируемых стентов, были опубликованы в России и патентообладателями которых являются REVA Medical, Inc. и Biotronik AG, составил 15 патентных семейств, 6 из которых являются действующими. Первый патентный документ был опубликован в 1999 г., последний — в 2016 г., пик активности патентования пришелся на 2006 г. (4 патентных семейства), т.е. в последние годы (2017–2022 гг.) указанные компании не актуализировали свои стратегии патентования для российского рынка (рис. 1).

Выделение наиболее перспективных решений и подходов в рассматриваемой технологической области

На рис. 2 представлены кластеры тематических концепций, которые извлечены с помощью алгоритмов Orbit Intelligence из текстов патентных документов из 15 патентных семейств REVA Medical, Inc. и Biotronik AG. Наименования концепций соответствуют технологиям, характерным для стентов для коронарных артерий, выделяющих лекарственное средство, полностью рассасывающихся, а именно:

- изготовление и использование магниевого сплава в конструкциях стентов;
- изготовление и использование особых полимеров:
 - формулы, закрывающие широкий пул биорассасывающихся (биорезорбируемых) полимеров;
 - рентгеноконтрастные полимеры;
 - полимеры с амидными группами;
- конструкции стентов:
 - гибкие;
 - обеспечивающие максимизацию просвета сосуда.

Идентификация отечественных компаний — носителей релевантных технических компетенций

На следующем этапе патентного анализа с использованием функции Similarity Search в Orbit Intelligence был произведен поиск патентных семейств, в которых предлагались релевантные технические решения. Удалось идентифицировать 140 патентных семейств, патентные документы из которых были опубликованы в России. В рассматриваемой области техники пик патентной активности (17 патентных семейств) пришелся на 2014 г., после которого последовал спад. Последний патентный документ был опубликован в 2021 г., новые патентные заявки на изобретения, полезные модели в последние несколько лет также не обнаружены (рис. 3).

Релевантность созданной на этом этапе анализа коллекции патентных семейств подтверждена схожестью кластеров тематических концепций, которые были выяв-

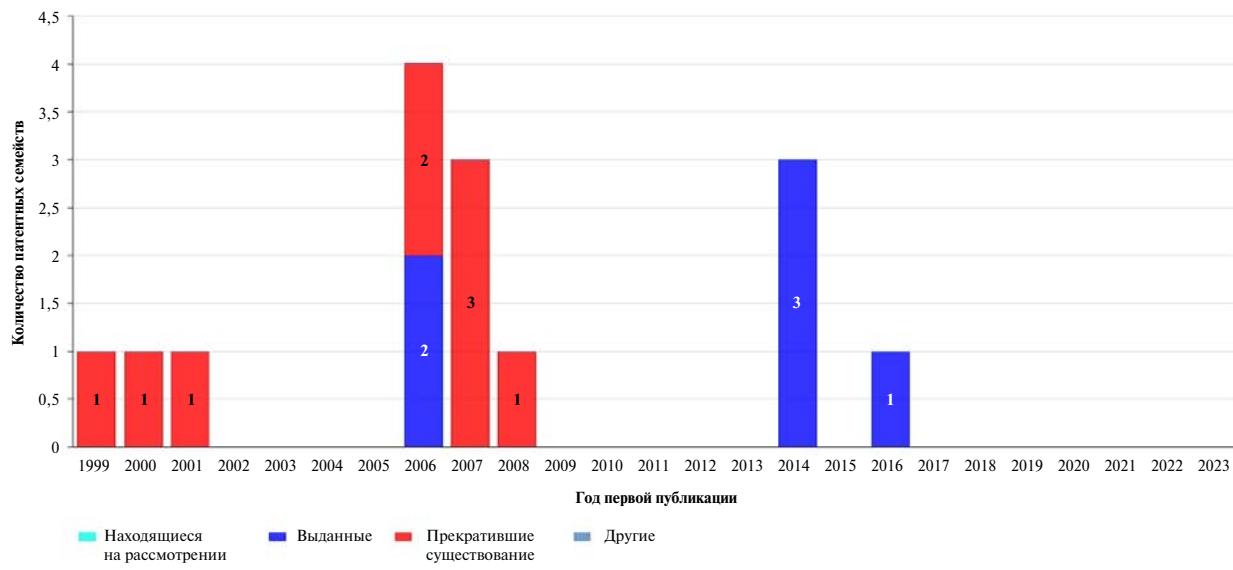


Рис. 1. Распределение патентных семейств, патентообладателями которых являются REVA Medical, Inc. и Biotronik AG (страна публикации — Россия) по году первой публикации и правовому статусу

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 02.02.2023.

445

лены в их текстах с помощью алгоритмов Orbit Intelligence (рис. 4).

Патентообладателями большей части созданной коллекции патентных семейств являются иностранные коммерческие компании: W.L. Gore & Associates, Medinol и др. (рис. 5).

Более предметное изучение технических решений с участием привлеченных экспертов позволило выделить из числа отечественных патентообладателей три юридических лица, обладающих искомыми техническими и технологическими компетенциями, связанными

с достижением особых конструктивных свойств стентов: ООО «ИК «Современные технологии», Томский государственный университет и Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии» Дальневосточного отделения Российской академии наук.

Для поиска российских патентообладателей, предлагающих особые лекарственные композиции для стентов, была сформирована выборка патентных семейств, в которых упоминаются лекарственные средства, используемые в разработках анализируемых стентов: Сиролимус

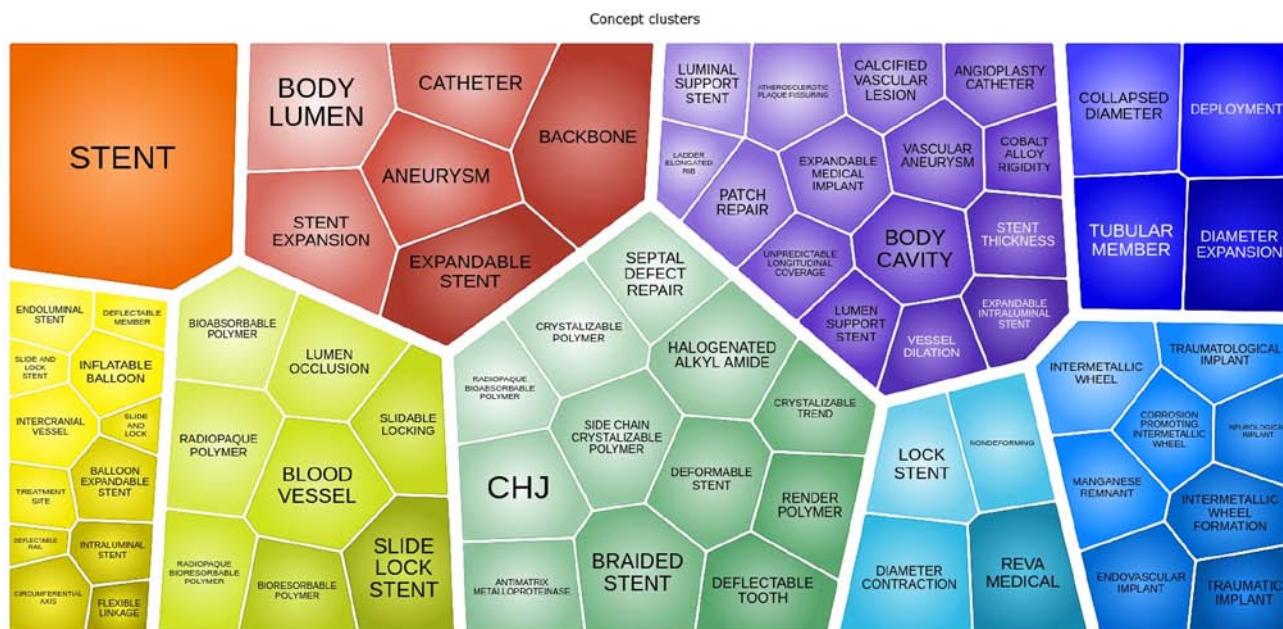


Рис. 2. Распределение патентных семейств, патентообладателями которых являются REVA Medical, Inc. и Biotronik AG (страна публикации — Россия), по кластерам тематических концепций

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 02.02.2023.

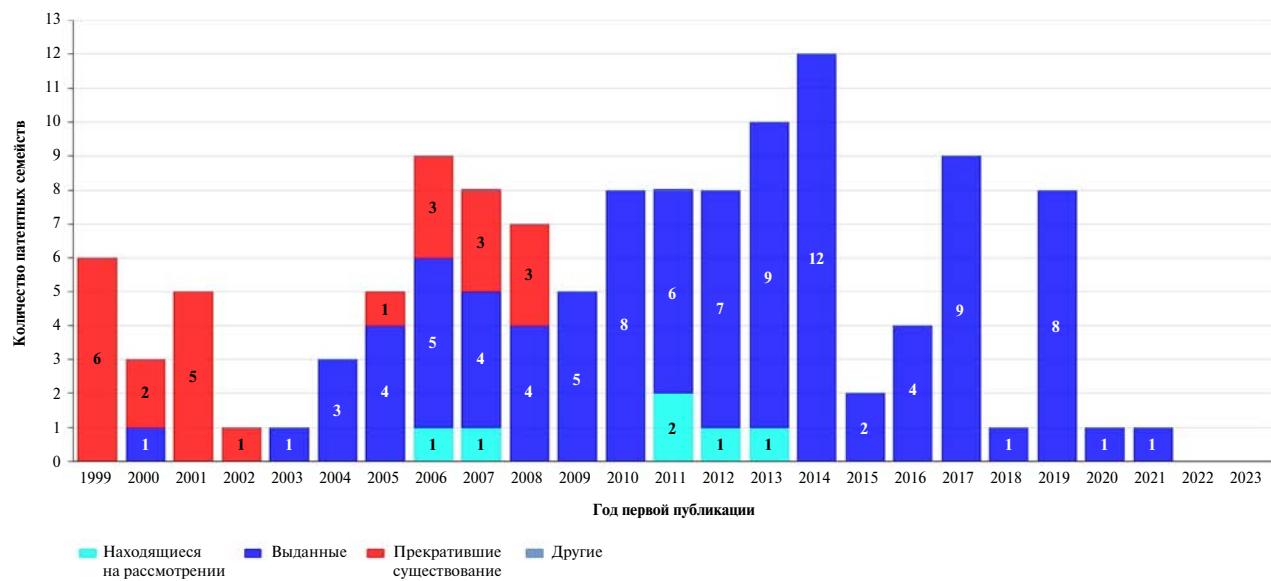


Рис. 3. Распределение патентных семейств (страна публикации — Россия) по году первой публикации и правовому статусу, релевантных техническим решениям компаний REVA Medical, Inc. и Biotronik AG

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 02.02.2023.

(Sirolimusum, Sirolimus, Rapamycin) — иммунодепрессант, противоопухолевое средство — ингибитор протеинкиназ, формула — C51H79NO13, CAS — 53123-88-9; Эверолимус (Everolimus, Everolimusum) — производное сиролимуса, формула — C53H83NO14, CAS — 159351-69-6.

Для патентного анализа в базе данных Orbit Intelligence был создан следующий поисковый образ: (СИРОЛИМУС + OR SIROLIMUS + OR RAPAMYCIN + OR C51H79NO13 + OR 53123-88-9 OR ЭВЕРОЛИМУС + OR EVEROLIMUS + OR C53H83NO14 OR 159351-69-6)/TI/AB/CLMS AND (RU)/PN. С его использованием выявлено 639 патентных семейств начи-

ная с 1992 г. Обращает на себя внимание высокая доля действующих патентных семейств — 80,8% (516 патентных семейств, рис. 6).

Среди топ-30 патентообладателей лидируют крупные международные фармацевтические компании — Novartis International AG, Abbvie, Wyeth (упраздненная дочерняя компания Pfizer, Inc.) (рис. 7).

Среди 15 патентов с российским приоритетом (2,3%) эксперты технической области выделили следующие:

- RU2775427 — Стент с лекарственным покрытием и способ его получения, патентообладатель — ООО «Ангиолайн Ресерч», опубликован в 2022 г.;

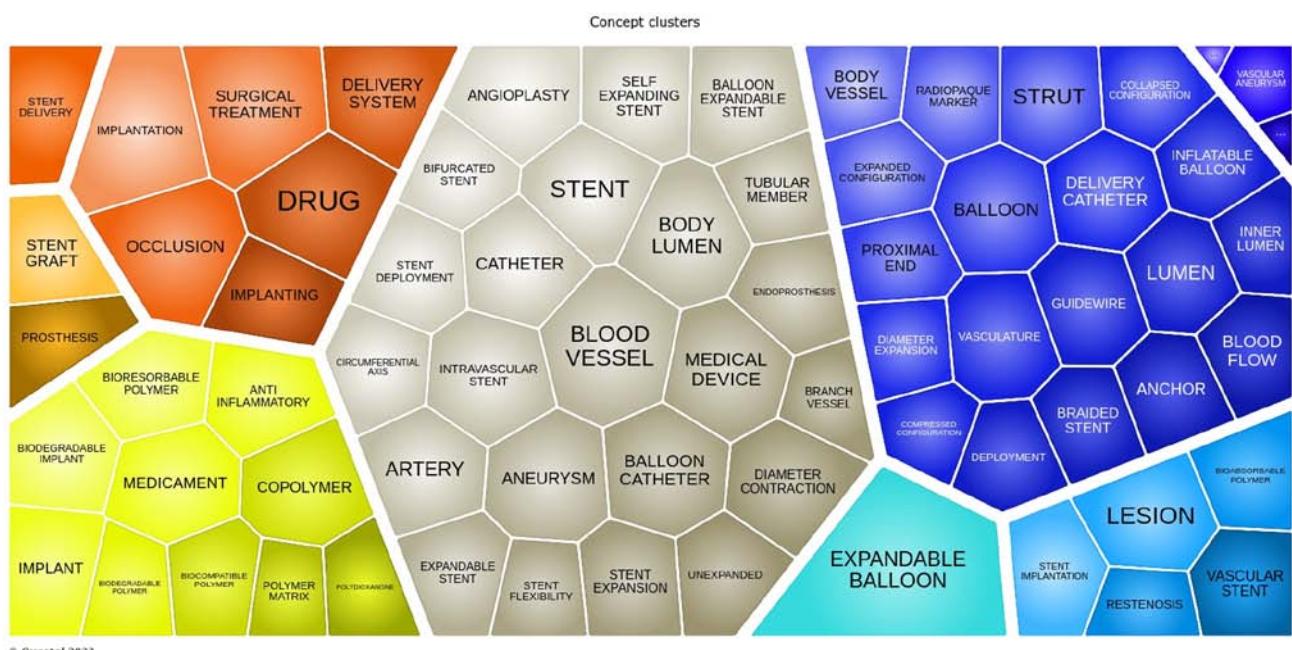
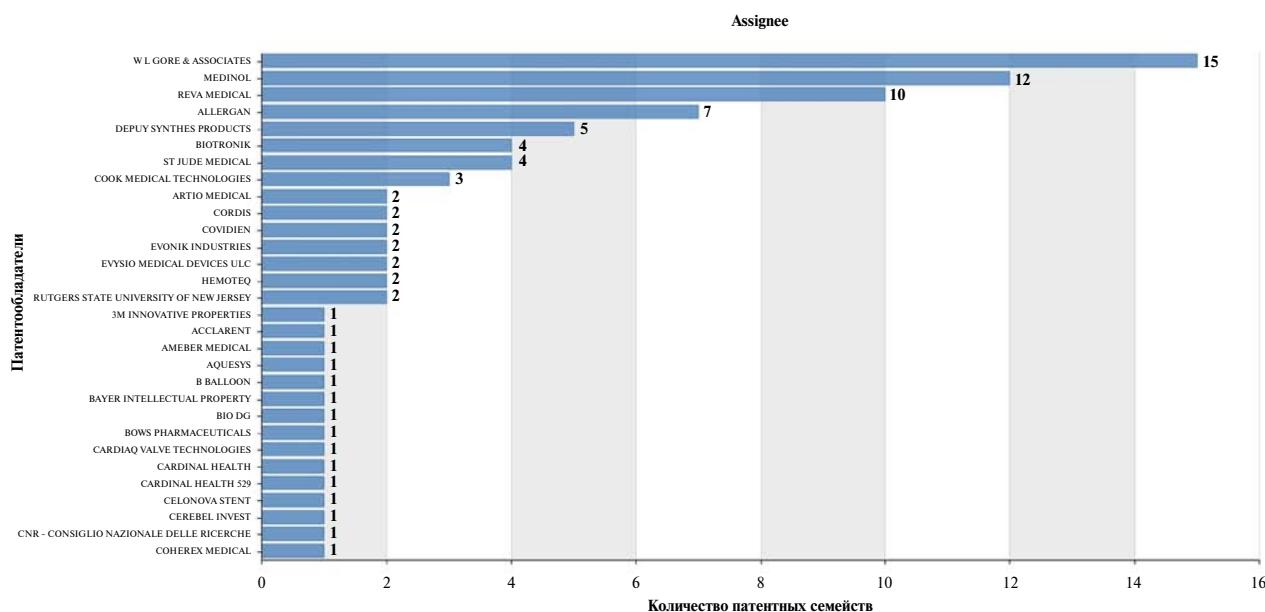


Рис. 4. Распределение патентных семейств (страна публикации — Россия) по тематическим концепциям, релевантных техническим решениям компаний RFVA Medical, Inc. и Biotronik AG

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 02.02.2023.



© Questel 2023

Рис. 5. Распределение патентных семейств, патентообладатели (топ-30) которых охраняют технические решения, релевантные заявленным REVA Medical, Inc. и Biotronik AG (страна публикации — Россия)

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 02.02.2023.

447

- RU2716714 — Новый способ получения эверолимуса, патентообладатель — ЗАО «Биокад», опубликован в 2020 г.

Анализ портфолио российских компаний-патентообладателей

Полученные на предыдущих этапах анализы данные дали основание предполагать наличие в Российской Федерации носителей технических компетенций, способных импортировать не только стенты ведущих зарубежных

производителей, но и лекарственные средства, используемые в них. В качестве примера рассмотрим патентные портфолио потенциальных отечественных производителей стентов.

ООО «Ангиолайн Ресерч» (другое название — ООО «Ангиолайн Интервенционал Девайс», АО «Ангиолайн»). Согласно информации официального сайта (<https://angioline.ru/>), компанией в 2012 г. было инициировано производство коронарных стентов «Калипсо» с биорезорбируемым покрытием, выделяющим сиролимус.

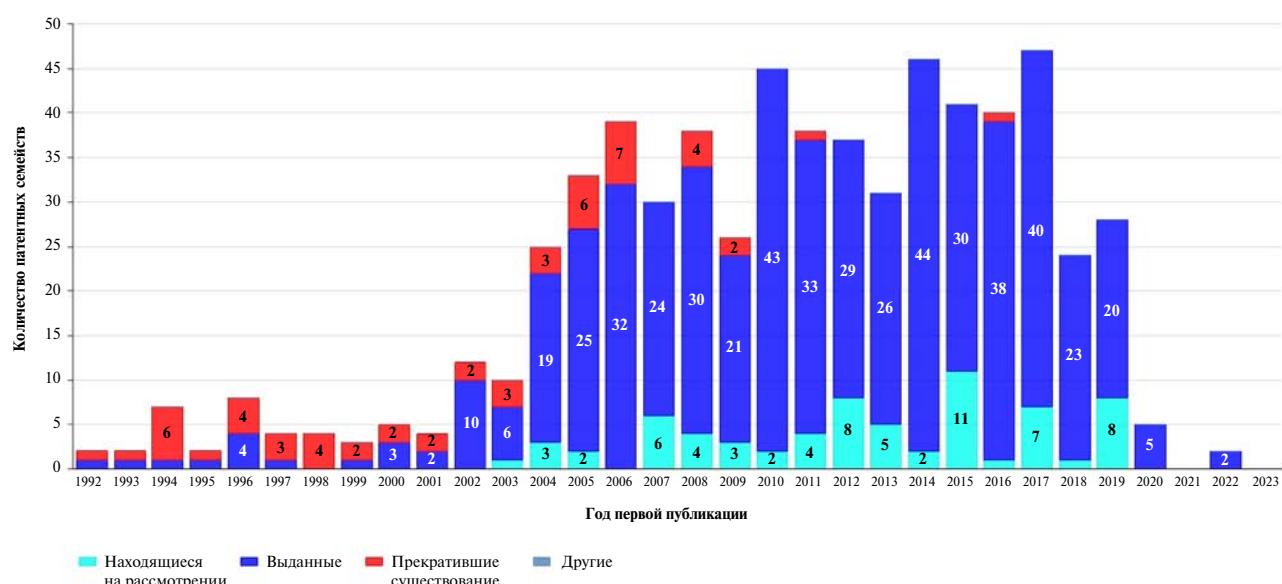


Рис. 6. Распределение патентных семейств по теме сиролимус, эверолимус (страна публикации — Россия) по году первой публикации и правовому статусу

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 09.02.2023.

Патентообладатели

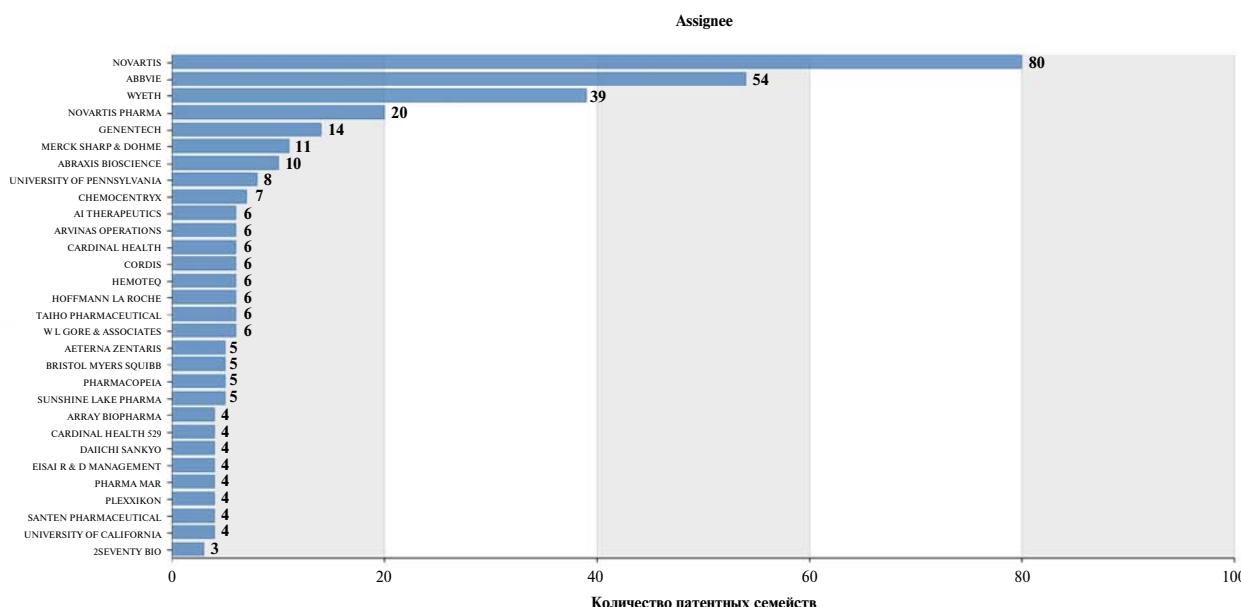


Рис. 7. Распределение патентных семейств по теме сиролимус, эверолимус (страна публикации — Россия) по топ-30 патентообладателей
Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 09.02.2023.

448

В связи с тем, что названия компаний часто искажаются при транслитерации патентных документов в Orbit Intelligence, поиск патентных документов ООО «Ангиолайн Ресерч» производился в информационно-поисковой системе ФИПС по слову «Ангиолайн» в поле «Патентообладатель». В результате такого поиска было выявлено 14 патентных документов:

- патенты на изобретения:
 - RU2784300 Устройство для раздувания медицинских баллонов;
 - RU2784301 Периферический стент и способ его изготовления;
 - RU2766784 Способ закрепления стента на баллоне и система стент-баллон, полученная указанным способом;
 - RU2729439 Устройство и способ удаления тромбов;
 - RU2736747 Эндодюминальный протез и способы его производства;
 - RU2741224 Способ обработки биологической ткани для имплантируемого биопротеза;
 - RU2775427 Стент с лекарственным покрытием и способ его получения;
 - RU2737577 Протез клапана сердца (варианты);
 - RU2663156 Каркас разомкнутого кольца для аннулопластики митрального клапана сердца, способ его изготовления и применение;
 - RU2663157 Каркас кольца для аннулопластики триkuspidального клапана сердца, способ его изготовления и применение;
 - RU2666929 Каркас замкнутого кольца для аннулопластики митрального клапана сердца, способ его изготовления и применение;
- заявка на изобретение — RU2012154712 Окклюдер;
- патенты на полезную модель:
 - RU128101 Окклюдер;
 - RU126593 Расширительное устройство для снижения избыточного внутриглазного давления.

Для дальнейшего анализа проведен поиск по номенклатуре патентных документов в Orbit Intelligence. Первый патентный документ ООО «Ангиолайн Ресерч» опубли-

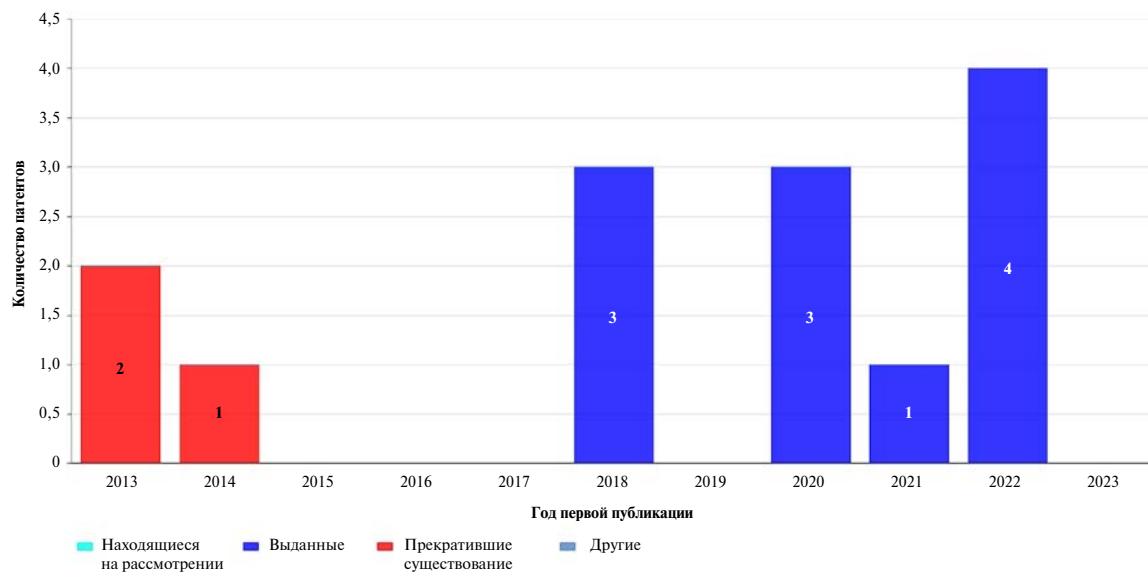
кован в 2013 г., но уже перешел в общественное достояние, в 2014 г. подана заявка на изобретение, которая так и не дошла до стадии регистрации патента. Остальные 10 патентных документов (71,4%) опубликованы с 2018 по 2022 г. и являются действующими (рис. 8). Ни одна разработка ООО «Ангиолайн Ресерч» не была зарегистрирована в каких-либо других юрисдикциях, кроме России.

Автором девяти из десяти патентных документов является руководитель отдела разработок компании ООО «Ангиолайн Ресерч» Дмитрий Требушат. Кроме того, он же автор патентов ООО «КАТЛАБ ТЕКНОЛОДЖИЗ» (RU185411) и ООО «ИНТТЕК» (RU2673638).

Компания ООО «ИК «Современные технологии» создана в 2012 г. Одна из ее разработок — саморастворимый кафа-фильтр, который используется для профилактики тромбоэмболии легочных артерий [24].

По данным информационно-поисковой системы ФИПС и патентной базы данных Orbit Intelligence, ООО «ИК «Современные технологии» является владельцем следующих патентных документов:

- патенты на изобретения:
 - заявка PCT (Patent Cooperation Treaty) WO2019112484 Биоразлагаемый эндоваскулярный стент с памятью формы и способ его изготовления;
 - RU2731318 Биоразлагаемый эндоваскулярный стент с памятью формы и способ его изготовления;
 - US11096808 Biodegradable intravascular shape memory stent;
 - Заявка PCT WO2016010452 Implant vasculaire multifunction — RU2551938 Многоцелевой сосудистый имплант;
- патенты на полезную модель:
 - RU151496 Биодезинтегрируемый интравенозный фильтр;
 - RU174786 Каркас биодезинтегрируемого интравенозного фильтра;
 - RU174969 Каркас биодезинтегрируемого интравенозного фильтра;
 - RU172762 Каркас биодезинтегрируемого интравенозного фильтра;

**Рис. 8.** Распределение патентных семейств ООО «Ангиолайн Ресерч» по году первой публикации и правовому статусу

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 10.03.2023.

449

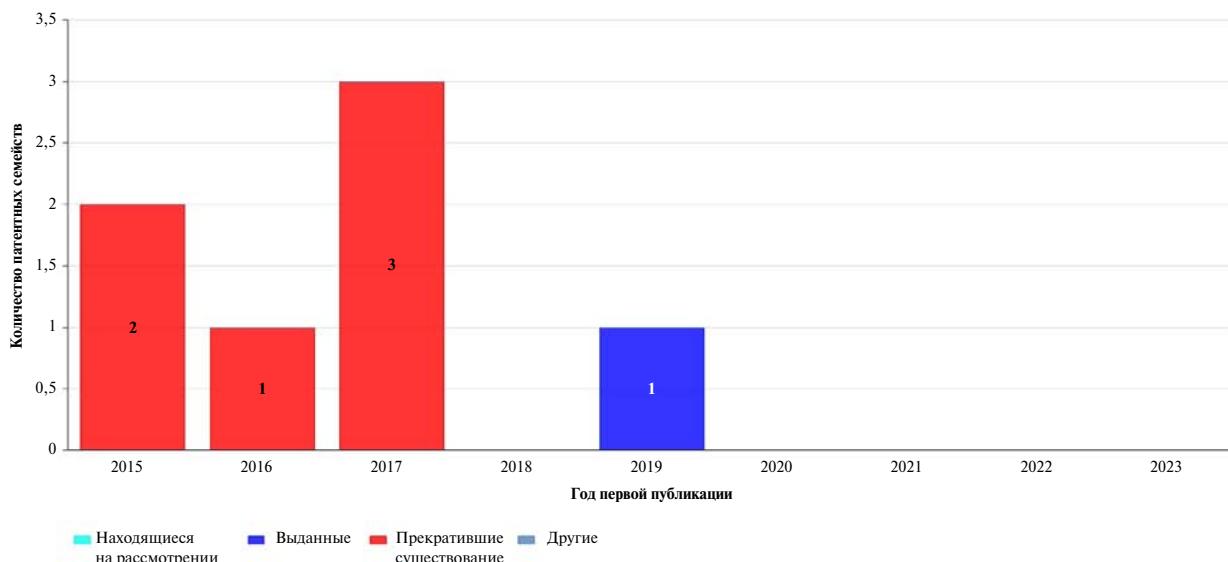
- RU165128 Каркас биодезинтегрируемого интравенозного фильтра.

Патентные документы ООО «ИК «Современные технологии» впервые опубликованы в 2015 г. Единственным действующим на сегодняшний день патентным документом является заявка PCT WO2019112484, которая была опубликована в 2019 г. (рис. 9). На эту разработку получен патент США (US11096808 Biodegradable intravascular shape memory stent).

Носителем технических компетенций, вероятно, является Леонид Витальевич Глущенко, директор компании ООО «ИК «Современные технологии», который выступает как автор всех патентных документов, принадлежащих

данной компании. Кроме того, он автор неподдерживаемых патентов на полезные модели ООО «ИнТехноБиоМед»: RU171036 Каркас стента из биодезинтегрируемого материала; RU137726 Биодезинтегрируемый интравенозный фильтр.

Несмотря на то что анализ патентных данных демонстрирует в качестве основного фокуса разработок ООО «ИК «Современные технологии» создание эндоваскулярных биорезервируемых (т.е. рассасывающихся) стентов, есть основание предполагать наличие у компании компетенций для разработки очень близких по техническим решениям стентов коронарных сосудов.

**Рис. 9.** Распределение патентных семейств ООО «ИК «Современные технологии» по году первой публикации и правовому статусу

Источник: Orbit Intelligence [13], данные на 10.03.2023.

Выявление потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения полного инновационного цикла на основе непатентной информации

Поскольку далеко не все наукоемкие технологические компании России имеют стратегии патентной охраны своих разработок и конечной продукции, формирование перечня потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения не может быть основано исключительно на данных анализа патентной информации. Поэтому завершающим этапом разработанного алгоритма являлся поиск в непатентных информационных источниках [25–28].

Согласно полученным результатам, производством коронарных стентов в России занимаются следующие компании:

- ООО «Стентекс» — локализует технологии немецкой компании Translumina GmbH, производит коронарные стенты с покрытием сиролимусом (технические решения не отражены ни в одном патентном документе);
- ЗАО НПП «Мединж» — компания занимается преимущественно разработкой клапанов сердца (технические решения не отражены ни в одном патентном документе);
- АО «Стентоник» — компания производит нерассасывающиеся стенты (технические решения не отражены ни в одном патентном документе);
- ООО «Наномед» — компания имеет патент на изобретение RU2655531 Окклюдер для врожденных пороков сердца с мембраной из биointегрируемого материала;
- ООО «РК Групп» — компания занимается в том числе производством коронарных стентов с лекарственным покрытием сиролимус (технические решения не отражены ни в одном патентном документе).

Отсутствие патентной информации о технологических заделах перечисленных компаний не следует рассматривать как фактор исключения их из перечня потенциальных индустриальных партнеров.

Заключение

В Российской Федерации в течение прошедшего 20-летия построена развитая инновационная экосистема, имеющая конечной целью создание высокотехнологичных товаров и услуг для новых формирующихся рыночных ниш. Однако возникшие в условиях санкционного давления задачи оперативного импортозамещения критически важной продукции требуют, с нашей точки зрения, внесения определенных коррективов в систему проектирования и администрирования полного инновационного цикла.

Ключевыми этапами реализации таких проектов в каждой отрасли промышленности должны стать, во-первых, создание аргументированного данными таможенной статистики и профильного министерства перечня изделий с наиболее высоким уровнем импортозависимости и, во-вторых, обнаружение российских компаний, обладающих релевантными техническими компетенциями для разработки отечественных аналогов. Именно эти компании — потенциальные индустриальные партнеры проектов импортозамещения и должны выступить в роли заказчиков и авторов технического задания на НИОКР и ОКР.

При этом ускорение реализации инновационных проектов полного цикла происходит за счет того, что уточняется образ высокотехнологичного продукта зарубежного производства, подлежащего замещению, выполняется декомпозиция его технологических свойств и характеристик, идентифицируются отечественные компании, носители релевантных компетенций, которые выступают в качестве заказчиков и индустриальных партнеров для отечественных научных коллективов.

Предложенный алгоритм действий по структуре схож с актуальным на сегодняшний момент инструментом решения проблемы импортозависимости — обратным инжинирингом (реинжиниринг, или обратная разработка). Это научно-технический подход, который основывается на изучении существующих технических решений объектов импортозамещения с целью получения наиболее полной информации о них: принципы работы, конструктивные особенности, взаимосвязь между элементами, способы производства и т.д. [29, 32], чтобы впоследствии их воссоздать. В широком смысле реинжиниринг — это процесс разработки любого изделия, механизма или запчасти в обратном порядке [30].

Следует уточнить, что основной целью рассматриваемого подхода является не воспроизведение уже созданных объектов техники, а использование полученных данных для создания новых, инновационных, охрапоспособных технических решений [29, 31, 32]. Полным набором компетенций, материальной базой и методиками для проведения подобных исследований в большинстве случаев обладают только научно-исследовательские институты или специализированные производственные компании, поиску которых помогает проведение патентно-информационных исследований.

Важно подчеркнуть, что инструменты обратного инжиниринга выделены в качестве одного из механизмов операционного управления научно-технологическим развитием страны в разд. V–IX Концепции технологического развития до 2030 г., утвержденной распоряжением Правительства РФ от 20.05.2023 № 1315-р [33].

В ходе выполнения данного исследования апробирован алгоритм по выявлению компаний, способных к импортозамещению высокотехнологичных товаров, согласно сформированному ранжированному списку по уровню критичности позиций дефектурных медицинских изделий. Применение инструментария патентной аналитики обеспечило практически ориентированное развитие методики определения перечня научно обоснованных предложений по включению в тематику НИОКР до 2025 г. исследований, заключающихся в создании отечественных критически важных технологий по производству дефектурных (импортозависимых) медицинских изделий, предложенной коллективом авторов ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России.

Результаты апробации предлагаемого алгоритма проектирования проекта полного цикла для импортозамещения зарубежных биоразлагаемых коронарных стентов с лекарственным покрытием показали его принципиальную применимость и работоспособность. Определены концепции совокупности технических решений, необходимых для производства замещаемых стентов, выявлены отечественные компании, имеющие релевантные технологические заделы.

Предложенный в настоящей работе алгоритм может послужить развитию модели обратного инжиниринга посредством сбора наиболее полной информации о высокотехнологичном объекте, потенциальных заказ-

чиках-исполнителях (индустриальных партнерах) и т.п., что позволит на стадии запуска проекта удостовериться в получении на выходе ожидаемого продукта с максимальной вероятностью.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России на 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: В.И. Стародубов — концептуальный дизайн исследования; Н.Г. Куракова — формирование плана работ, разработка методологических подходов по определению ранжированного списка по уровню

критичности позиций дефектурных медицинских изделий и выявлению компаний, способных к импортозамещению высокотехнологичных товаров, формулировка обоснования и заключения исследования; Р.Л. Кармина — анализ индикаторов для оценки критически важных импортозависимых продуктов, аprobация подхода по определению вида медицинского изделия согласно списку дефектуры с наиболее высоким уровнем критичности импортозависимости; О.В. Черченко — анализ патентных портфолио зарубежных компаний-производителей, поиск российских патентообладателей, предлагающих релевантные технологические решения, и анализ применимости существующих заделов, выявление потенциальных индустриальных партнеров проектов импортозамещения. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов Н.В. Методология выбора перспективных НИОКР в рамках инновационных стратегий Германии и России // *Научный вестник оборонно-промышленного комплекса России*. — 2017. — № 2. — С. 66–79. [Serov NV. Methodology of a choice of perspective researches and development within innovative strategy of Germany and Russia. *Scientific bulletin of the military-industrial complex of Russia*. 2017;2:66–79. (In Russ.)]
2. Быков А.А., Пархименко В.А. Импортозамещение в белорусской промышленности: потенциал, эффективность, моделирование // *Белорусский экономический журнал*. — 2022. — № 1. — С. 79–96. [Bykau A, Parkhimenka U. Import substitution in the Belarusian industry: potential, efficiency, modeling. *Belarusian Economic Journal*. 2022;1:79–96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.46782/1818-4510-2022-1-79-96>
3. Калинин А.М., Коротеев С.С., Крупин А.А., и др. Технологическая импортозависимость российской экономики: оценка с использованием таблиц «затраты—выпуск» // *Проблемы прогнозирования*. — 2021. — № 1. — С. 83–93. [Kalinin AM, Koroteev SS, Krupin AA, et al. Technological Import Dependence of the Russian Economy: an Assessment Using Input-Output Tables. *Studies on Russian Economic Development*. 2021;1:83–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S107570072101007X>
4. Стрижкова Л.А. Использование таблиц «затраты—выпуск» при оценке зависимости российской экономики от импорта и процессов импортозамещения // *Вопросы статистики*. — 2016. — № 5. — С. 3–22. [Strizhikova LA. Using «input-output» tables in estimating the dependence of russian economy on import and import substitution processes. *Voprosy statistiki*. 2016;5:3–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.34023/2313-6383-2016-0-5-3-22>
5. Зайцев Б.Ф., Лапин Б.А. *Организация научно-технического планирования*. — М.: Экономика, 1970. — 207 с. [Zajcev BF, Lapin BA. *Organizaciya nauchno-tehnicheskogo planirovaniya*. Moskva: Ekonomika; 1970. 207 s. (In Russ.)]
6. Горфан К.Л. Математическое моделирование и совершенствование планирования научных исследований и разработок // *Управление исследованиями, разработками и внедрением новой техники*. — М., 1977. — С. 122–132. [Gorfan KL. Matematicheskoe modelirovaniye i sovershenstvovaniye planirovaniya nauchnyh issledovanij i razrabotok. *Upravlenie issledovaniyami, razrabotkami i vnedreniem novoj tekhniki*. Moskva; 1977. S. 122–132. (In Russ.)]
7. Шарабчиев Ю.Т., Дудина Т.В. Методология экспертизы планируемых и завершенных научно-исследовательских разработок // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. — 2013. — № 6. — С. 141–161. [Sharabchiev YuT, Dudina TV. Metodologiya ekspertizy planiruemyh i zavershennym nauchno-issledovaniyam i razrabotok. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013;6:141–161. (In Russ.)]
8. Шувалов С.С. Импортозамещение: области критической импортозависимости и возможности контрактной системы закупок // *Этап: экономическая теория, анализ, практика*. — 2016. — № 1. — С. 78–91. [Shuvalov SS. Importozameshchenie: oblasti kriticheskoy importozavisimosti i vozmozhnosti kontraktnoj sistemy zakupok. *Etap: ekonomicheskaya teoriya, analiz, praktika*. 2016;1:78–91. (In Russ.)]
9. Иванченко А.Я. Патентная аналитика как инструмент инновационного проектирования // *Образование и право*. — 2023. — № 2. — С. 132–138. [Ivanchenko AYa. Patent analytics as a tool innovative design. *Education and Law*. 2023;2:132–138. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2076-1503-2023-2-132-138>
10. Зубов Ю.С. Содействие формированию технологического суверенитета России — ключевая задача Роспатента // *Вестник ФИПС*. — 2022. — Т. 1. — № 1. — С. 10–15. [Zubov Yu.S. Promoting the formation of Russia's technological sovereignty is a key task of Rospatent. *Bulletin of FIPS*. 2022;1(1):10–15. (In Russ.)]
11. Лопатина Н.В., Неретин О.П., Зубов Ю.С. Современные инструменты определения научно-технологических приоритетов на основе поиска и анализа патентных данных // *Информационные ресурсы России*. — 2017. — № 3. — С. 11–15. [Lopatina N, Neretin O, Zubov Yu. Modern tools determining S&T priorities based on search and analysis of patent data. *Information resources of Russia*. 2017;3:11–15. (In Russ.)]
12. Импортозамещение. Available from: <http://patscape.com/blog/2022/09/24/import-substitution/> (accessed: 21.03.2023).
13. Патентная база данных Orbit Intelligence. Available from: <https://www.orbit.com/> (accessed: 10.03.2023).
14. Государственная информационная система поддержки управленческих решений в сфере интеллектуальной собственности. Available from: <https://searchplatform.rospatent.gov.ru/> (accessed: 10.03.2023).
15. Информационно-поисковая система ФИПС. Available from: <https://www.fips.ru/iiss/> (accessed: 10.03.2023).
16. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (ИП), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Available from: <https://roszdrevnadzor.gov.ru/services/misearch> (accessed: 21.12.2022).
17. Реестр клинических исследований медицинских изделий. Available from: <https://reestrinform.ru/reestr-clinicheskikh-issledovaniy/search.php?str=303370> (accessed: 21.12.2022).

18. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 19.04.2022 № 1532 «Об утверждении перечня товаров (групп товаров), в отношении которых не применяются положения подпункта 6 статьи 1359 и статьи 1487 Гражданского кодекса Российской Федерации при условии введения указанных товаров (групп товаров) в оборот за пределами территории Российской Федерации правообладателями (патентообладателями), а также с их согласия». Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205060001> (accessed: 21.12.2022).
19. Отраслевые планы мероприятий по импортозамещению. Available from: <https://frprf.ru/zaymy/prioritetnye-proekty/?docs=334> (accessed: 21.12.2022).
20. Международная база «Trade Map. Торговая статистика для развития международного бизнеса». Available from: <https://www.trademap.org/> (accessed: 23.11.2022).
21. Распоряжение Правительства РФ от 05.03.2022 № 430-р (ред. от 29.10.2022) «Об утверждении перечня иностранных государств и территорий, совершающих недружественные действия в отношении Российской Федерации, российских юридических и физических лиц». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411064/e8730c96430f0f246299a0cb7e5b27193f98fd8/#dst100008 (accessed: 25.11.2022).
22. Постановление Правительства РФ от 01.04.2022 № 552 «Об утверждении особенностей обращения, включая особенности государственной регистрации, медицинских изделий в случае их дефектуры или риска возникновения дефектуры в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера». Available from: https://goszdravnadzor.ru/wp-content/uploads/pp_552_01_04_2022.pdf (accessed: 15.11.2022).
23. Номенклатурная классификация медицинских изделий по видам. Available from: https://roszdravnadzor.gov.ru/services/mi_reesetr (accessed: 21.12.2022).
24. ИК Современные Технологии. Available from: <https://navigator.sk.ru/orn/1120757> (accessed: 10.03.2022).
25. Коронарные стенты в России. Available from: https://zdravexpert/index.php/Статья: Коронарные_стенты_в_России (accessed: 15.03.2022).
26. Минпромторг продлит на два года преференции отечественным производителям коронарных стентов. Available from: <https://vademec.ru/news/2020/02/05/minpromtorg-rf-prodilit-na-dva-goda-preferentsii-otchestvennym-proizvoditelyam-koronarnykh-stentov/#:~:text=B%20России%20коронарные%20стенты%20и,оценивался%20в%208%20млрд%20рублей> (accessed: 15.03.2022).
27. В России впервые нанесли маркировку «Честный знак» на коронарные стенты. Available from: <https://tass.ru/ekonomika/16823189> (accessed: 15.03.2022).
28. Российские производители. Available from: <https://fakestent.info/rossiyskie-proizvoditeli/> (accessed: 15.03.2022).
29. Николаева Н.И., Башкиров В.А. Обратный инжиниринг как инструмент технологического прогресса. Available from: <https://www.gorodissky.ru/publications/articles/obratnyy-inzhiniring-kak-instrument-tehnologicheskogo-progressa/#2> (accessed: 01.06.2023).
30. Ужнева Д. Реверсный инжиниринг. Available from: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/32920/1/pz_2015_01_28.pdf (accessed: 01.06.2023).
31. Лю К.Е. Реверсный инжиниринг: нарушение прав или развитие технологий? Available from: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/32932/1/pz_2015_02_07.pdf (accessed: 01.06.2023).
32. Рейнжиниринг (обратный инжиниринг). Available from: <https://rospatent.gov.ru/ru/news/telegra-20220809> (accessed: 01.06.2023).
33. Концепция технологического развития до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства РФ от 20.05.2023 № 1315-р. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202305250050> (accessed: 01.06.2023).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кармина Раиса Леонидовна [Raisa L. Karmina]; адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11
 [address: 11 Dobrolyubova str., 127254, Moscow, Russia]; e-mail: karminarl@mednet.ru, SPIN-код: 8093-1122,
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6567-4235>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Starodubov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Куракова Наталья Глебовна, д.б.н. [Natalia G. Kurakova, PhD in Biology]; e-mail: idmz@mednet.ru,
 SPIN-код: 5741-6679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-6420>

Черченко Ольга Владимировна [Olga V. Cherchenko]; e-mail: olya.cherchenko@mail.ru, SPIN-код: 9972-8590,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2669-0885>

Т.А. Морозова, С.М. Пикусова

Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,
Чебоксары, Российская Федерация

Привычно-избыточное напряжение аккомодации: современное состояние проблемы

Нарушения аккомодации в современном мире, где электронные устройства составляют значимую часть жизни человека, получили широкое распространение и играют важную роль в формировании и прогрессировании рефракционных нарушений, а также значительно снижают зрительный комфорт. Среди них можно выделить привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА), которое наблюдается у пациентов начиная с детского возраста, вплоть до формирования пресбиопии, и может иметь различную природу. В данной статье обобщены сложившиеся представления о классификации аккомодационных нарушений, причинах их развития, принципах диагностики и лечения ПИНА. Авторами предложена своя этиопатогенетическая классификация ПИНА, включающая следующие группы: ПИНА при прогрессирующем миопии; ПИНА на фоне некорригированной гиперметропической рефракции и/или астигматизма; ПИНА в предпресбиопическом возрасте; ПИНА у пациентов, принимающих психотропные лекарственные средства; ПИНА как следствие острого цилиарного стресса после кератофефракционных операций; ПИНА на фоне анизометропии; ПИНА у пациентов с кератоконусом. Впервые введено понятие острого цилиарного стресса, характеризующегося острой дисфункцией цилиарной мышцы в раннем послеоперационном периоде кератофефракционных вмешательств вследствие наложения вакуумного кольца. Предложенная классификация не только отражает причины и механизмы развития патологического функционирования аккомодационного аппарата глаза при тех или иных заболеваниях и состояниях органа зрения, но и способствует дифференцированному подходу в выборе методов лечения данного вида аккомодационных нарушений.

Ключевые слова: привычно-избыточное напряжение аккомодации, ПИНА, нарушения аккомодации, кератоконус, пресбиопия, рефракционная хирургия

Для цитирования: Морозова Т.А., Пикусова С.М. Привычно-избыточное напряжение аккомодации: современное состояние проблемы. Вестник РАМН. 2024;79(5):453–462. doi: 10.15690/vramn17955

453

Введение

Распространенность рефракционных нарушений, в частности миопии, с каждым годом неуклонно растет. Согласно современным исследованиям, в мировой популяции частота встречаемости миопии среди взрослых составляет около 28,3% [1]. Повсеместное распространение факторов риска, приводящих к развитию миопии, таких

как наличие миопии у родителей, длительные периоды работы на близком расстоянии, в том числе с электронными устройствами, малое время, проводимое на свежем воздухе вне помещений, женский пол, проживание в городских агломерациях и др., приводят к распространению миопии по всему земному шару [2]. По данным систематических обзоров и метаанализов, к 2030 г. заболеваемость миопией может составить 3361 млн человек

T.A. Morozova, S.M. Pikusova

Cheboksary Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Cheboksary, Russian Federation

Habitual Accommodative Excess: Current State of the Problem

Accommodation disorders play an important role in the formation and progression of refractive errors in the modern world. Habitual accommodative excess is observed in patients starting from childhood up to the age of presbyopia, and may have a different nature. This article summarizes prevailing ideas about etiology, classification, diagnosis and treatment of accommodation disorders. The authors of the article proposed their own etiopathogenetic classification of habitual accommodative excess, which includes following groups: habitual accommodative excess in progressive myopia; habitual accommodative excess in uncorrected hyperopia and/or astigmatism; habitual accommodative excess at pre-presbyopic age; habitual accommodative excess in patients taking psychotropic medications; habitual accommodative excess as a result of acute ciliary stress after refractive surgery; habitual accommodative excess due to anisometropia; habitual accommodative excess in patients with keratoconus. The concept of acute ciliary stress was introduced for the first time. Acute ciliary stress is characterized by acute dysfunction of the ciliary muscle in early postoperative period of refractive surgery due to exposure to a femtosecond laser vacuum ring and microvascular dysfunction. This classification includes not only the causes and mechanisms of development of accommodation disorders, but also includes a differentiated approach in treatment of habitual accommodative excess.

Keywords: habitual accommodative excess, HAE, accommodation disorders, keratoconus, presbyopia, refractive surgery

For citation: Morozova TA, Pikusova SM. Habitual Accommodative Excess: Current State of the Problem. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):453–462. doi: 10.15690/vramn17955

(39,9% мировой популяции), а к 2050 г. — 4758 млн (49,8% мировой популяции), в том числе миопией высокой степени — 938 млн человек (9,8% мировой популяции) [1].

На сегодняшний день известно, что в патогенезе прогрессирующей миопии у детей и подростков большую роль играют аккомодационные нарушения. Еще в 1965 г. профессор Э.С. Аветисов предложил трехфакторную теорию происхождения миопии, компонентами которой являются ослабление аккомодации, наследственная предрасположенность и слабость прочностных свойств склеры [3]. Эта теория не теряет своей актуальности и на сегодняшний день. Однако в возникновении и прогрессировании миопии может участвовать не только слабость аккомодации. В частности, привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) является достоверным предиктором прогрессирования миопической рефракции [4–7].

В связи с высокой распространностью электронных устройств в жизни человека, повышением количества времени, проводимого за работой на близком расстоянии, ростом числа людей, занятых напряженным зрительным трудом, ПИНА в настоящее время повсеместно распространено не только среди детей, но и у взрослых. Понимание процессов патогенеза, ведущих к развитию ПИНА, установление единых критериев диагностики и разработка протоколов и стандартов лечения и профилактики ПИНА могут стать ключевым звеном в повышении эффективности оказания офтальмологической помощи при данной патологии, повышении качества жизни пациентов и их удовлетворенности оказанием медицинской помощи, в том числе кераторефракционных вмешательств, а также позволяют пересмотреть устоявшиеся подходы ведения пациентов с ПИНА в классической офтальмологии.

Цель исследования — на основании анализа профильных научных публикаций и собственного клинического опыта изучить особенности этиопатогенеза ПИНА, выявить сложности, с которыми сталкиваются офтальмологи при диагностике и лечении ПИНА, разработать и предложить собственный подход к классификации и ведению пациентов с ПИНА.

Материал и методы исследования

Анализировались современные источники литературы, полученные из отечественных и зарубежных баз данных, по проблеме этиопатогенеза, диагностики и лечения ПИНА, а также база данных по аккомодографии реф-

ракционно-лазерного отделения Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Поиск источников информации проводился с использованием электронных ресурсов PubMed по ключевым словам «accommodative excess», «spasm of accommodation», «accommodation disorders» и eLIBRARY.RU по ключевым словам «привычно-избыточное напряжение аккомодации», «ПИНА», «нарушения аккомодации». Историческая глубина поиска не ограничивалась. Всего рассмотрено 47 источников, для обзора отобрана 31 релевантная публикация.

Результаты исследования

Согласно классификации нарушений аккомодации, принятой в нашей стране Экспертным советом по аккомодации и рефракции в 2009 г., выделяют следующие виды аккомодационных нарушений [8]:

- ПИНА;
- спазм аккомодации;
- слабость аккомодации;
- парез (паралич) аккомодации;
- аккомодационная астенопия;
- пресбиопия;
- нарушения аккомодации после рефракционных операций.

При этом под ПИНА понимается длительно существующий избыточный тонус аккомодации, вызывающий миопизацию манифестной рефракции и не снижающий максимально корrigированную остроту зрения [8]. Однако текущая классификация не выделяет разновидности ПИНА, которые встречаются в клинической практике.

К критериям постановки диагноза ПИНА относят разницу между манифестной и циклоплегической рефракцией более 0,5 дптр. Данную разницу определяют при сравнении циклоплегической рефракции и рефракции, полученной при субъективной коррекции с узким зрачком или по показаниям одного и того же авторефрактометра [9]. Более точным методом диагностики ПИНА, на наш взгляд, является компьютерная аккомодография, которая позволяет диагностировать ПИНА в большем числе случаев. Для ПИНА при проведении компьютерной аккомодографии характерны преобладание желто-красных тонов аккомодограммы, повышение коэффициента аккомодационного ответа выше 0,65 и коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций более 62 в минуту (рис. 1, табл. 1) [8]. При длительном существовании ПИНА возможно его сочетание со слабостью

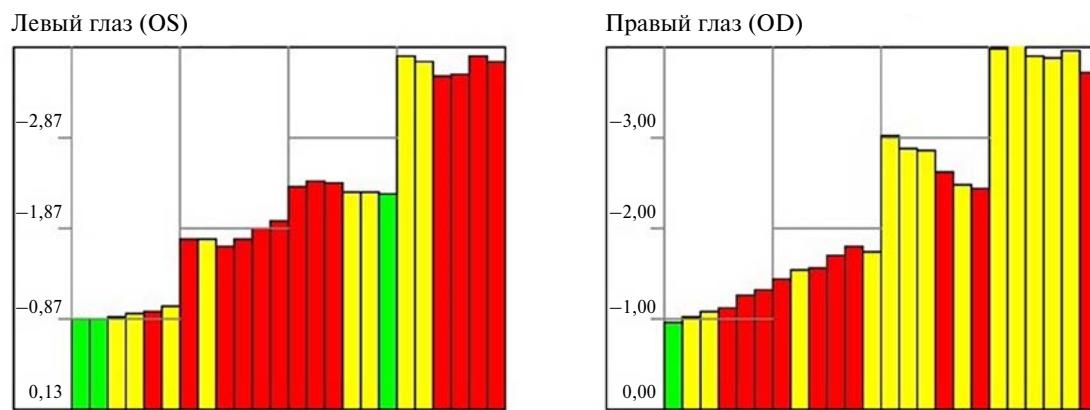


Рис. 1. Акомодограмма при привычно-избыточном напряжении аккомодации. Характерно преобладание желто-красных тонов в сочетании с нарастающим ходом кривой аккомодограммы

Таблица 1. Коэффициенты аккомодограммы у пациента с привычно-избыточным напряжением аккомодации

Коэффициент аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,88	0,25–0,65	0,95
Коэффициент устойчивости	0,19	0,00–0,30	0,24
Коэффициент роста аккомодограммы	0,70	0,60–0,90	0,61
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	64,66	< 62	64,40

аккомодации, когда аккомодограмма характеризуется отсутствием нарастающего хода кривой, преобладанием желто-красной палитры цветов, снижением коэффициента аккомодационного ответа и повышением коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций (рис. 2, табл. 2).

Зарубежный подход к классификации нарушений аккомодации значительно отличается от российского. Американская оптометрическая ассоциация выделяет следующие виды нарушений аккомодации [11]:

- accommodative insufficiency — аккомодационная недостаточность;
- ill-sustained accommodation — аккомодационное утомление;
- accommodative infacility — неспособность к аккомодации;
- paralysis of accommodation — паралич аккомодации;
- spasm of accommodation (accommodative excess) — спазм аккомодации, избыток аккомодации.

Такого понятия, как ПИНА, в классификации Американской оптометрической ассоциации нет, и все случаи с повышенным сокращением цилиарной мышцы в ответ на аккомодационный стимул определяются как спазм аккомодации.

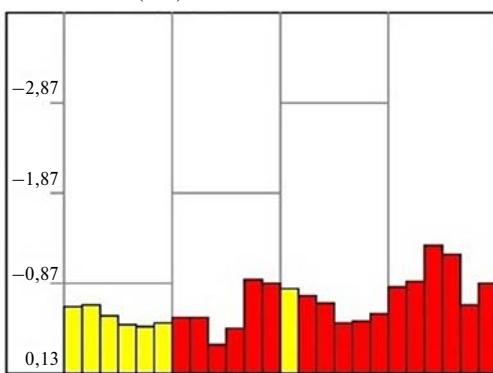
К причинам возникновения ПИНА относят высокий уровень зрительной нагрузки вследствие длительной избыточной работы на близком расстоянии, в результате

которой глазу постоянно предъявляется аккомодационный стимул, цилиарная мышца тонически напряжена и отсутствуют условия для ее расслабления. Хрусталик постоянно находится в состоянии аккомодации и имеет более выпуклую форму. Дальнейшая точка ясного зрения приближена к глазу, объем абсолютной аккомодации и запас относительной аккомодации снижены. Нередки случаи развития ПИНА после чрезмерного эмоционального перенапряжения.

В результате формирования ПИНА передне-задний размер хрусталика увеличен, вследствие чего возникает отрицательная сферическая aberrация, когда лучи, проходящие через центральные отделы хрусталика, преломляются сильнее, чем лучи, проходящие через его периферические отделы. Отрицательная сферическая aberrация создает на периферии сетчатки гиперметропический дефокус, индуцирующий рост глаза и прогрессирование осевой миопии [4, 6, 7].

Среди методов лечения ПИНА наряду с гигиеной зрительных нагрузок и подбором адекватной оптической коррекции зрения широко используются инстилляции мидриатиков, а также методы функционального лечения. Для купирования ПИНА назначают очки, обеспечивающие слабый миопический дефокус, используют положительные линзы для чтения. Широкое распространение получили домашние тренировки аккомодации: упражнение «метка на стекле», занятия на аккомодотренере [8].

Левый глаз (OS)



Правый глаз (OD)

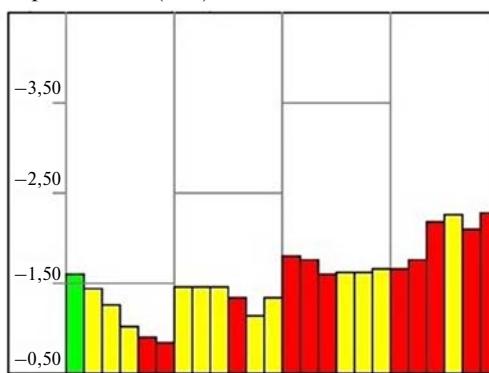


Рис. 2. Акомодограмма при привычно-избыточном напряжении аккомодации в сочетании со слабостью аккомодации. Характерно преобладание желто-красных тонов в сочетании с отсутствием нарастающего хода аккомодационной кривой, аккомодограмма становится «плоской»

Таблица 2. Коэффициенты аккомодограммы у пациента с привычно-избыточным напряжением аккомодации в сочетании со слабостью аккомодации

Коэффициенты аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,14	0,25–0,65	0,29
Коэффициент устойчивости	0,21	0,00–0,30	0,20
Коэффициент роста аккомодограммы	0,48	0,60–0,90	0,48
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	68,28	< 57	65,89

Медикаментозное лечение направлено на снятие длительного перенапряжения меридиональной и циркулярной порций цилиарной мышцы (мышцы Брюкке и Мюллера), а также на стимуляцию радиальной порции цилиарной мышцы (мышцы Иванова). Среди медикаментозного лечения применяются симпатомиметические препараты фенилэфрин 2,5% (или реже 10%) [12–16], М-холиноблокаторы циклопентолат 1%, тропикамид 0,5% и 1%, атропина сульфат 0,5% и 1% [8]. Большинство исследователей рекомендуют назначать комбинированные формы глазных капель, например комбинацию фенилэфрина гидрохлорида 5% с тропикамидом 0,8%, показавшую большую эффективность по сравнению с монотерапией [15, 17]. Сроки назначения медикаментозной терапии широко варьируют от 2 нед до нескольких месяцев в зависимости от клинической ситуации и наличия положительного ответа на проводимое лечение, большинство клиницистов предпочитает назначать терапию в течение 1,0–1,5 мес [18].

Для купирования ПИНА в резистентных случаях применяют функциональное лечение: лазер-стимуляцию цилиарной зоны на аппарате «МАКДЭЛ», аппараты для тренировки аккомодации «Оксис», «Ручек», интраназальный электрофорез спазмолитиков (эуфиллина, папаверина, дротаверина), массаж шейно-воротниковой зоны, иглорефлексотерапию. Пациентам рекомендуют занятия спортом (особенно такими видами, как бадминтон или теннис, способствующими нормализации работы аккомодационного аппарата глаза) [19], пребывание на свежем воздухе, посещение бассейна. Применяются оптико-рефлекторные тренировки аккомодации, включающие в себя тренировки аккомодации по Э.С. Аветисову — К.А. Мац, метод оптического микрозатуманивания по А.И. Дашевскому, метод дивергентной дезаккомодации, метод «раскачки» по В.В. Волкову — Л.Н. Колесниковой, оптико-рефлекторные тренировки на аппарате «Визотроник» [8].

К критериям эффективности лечения ПИНА относят снижение сфeroэквивалента манифестной рефракции по отношению к циклоплегической рефракции, нормализацию показателей аккомодограммы, включающую возвращение коэффициента аккомодационного ответа и коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций к нормальным значениям, улучшение цветовой палинтрии аккомодограммы с преобладанием зеленых тонов с незначительными вкраплениями желтого и красного, повышение запаса относительной и объема абсолютной аккомодации, приближение к глазу ближайшей и от-

далению от него дальнейшей точек ясного видения, повышение некорригированной остроты зрения, а также снижение выраженности астенопических жалоб. Следует сказать, что ПИНА отличается резистентностью к проводимому лечению и склонностью к рецидивированию, поэтому требует многомесячной упорной и разноплановой терапии, которая должна проводиться повторяющимися курсами [8]. Представленное выше лечение является общим для всех пациентов с ПИНА и не дифференцировано по отношению к этиологическому фактору, ставшему его причиной.

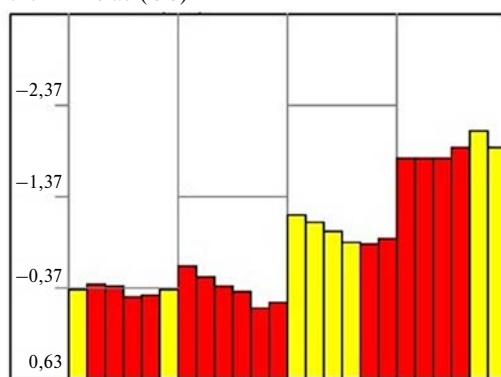
С учетом большого разнообразия этиопатогенетических факторов нарушений работы цилиарной мышцы и собственного клинического опыта мы разработали свою классификацию, согласно которой целесообразно выделить следующие семь вариантов ПИНА:

- 1) в сочетании с прогрессирующей миопией;
- 2) на фоне некорригированной гиперметропической рефракции и/или астигматизма;
- 3) на фоне анизометропии;
- 4) в предпресбиопическом возрасте;
- 5) у пациентов, принимающих психотропные лекарственные средства;
- 6) как следствие острого цилиарного стресса после кератоэффектационных операций;
- 7) у пациентов с кератоконусом.

ПИНА на фоне прогрессирующей миопии чаще встречается в детском и подростковом возрасте [10, 17, 20], однако нельзя исключить прогрессирование миопии и у взрослых при длительном существовании ПИНА [20, 21]. Помимо прогрессирования близорукости, к негативным эффектам данной разновидности ПИНА можно отнести астенопические жалобы, включающие жалобы на головную боль, боли в глазах, снижение некорригированной остроты зрения вдали и вблизи, нарушение стереоизображения, нарушение конвергенции, неправильный подбор средств оптической коррекции зрения на фоне ПИНА (рис. 3, табл. 3).

Особой формой функционирования аккомодационного аппарата глаза является ПИНА на фоне гиперметропической рефракции и/или астигматизма. У пациентов с гиперметропией длина передне-задней оси глаза недостаточна по отношению к силе преломляющего аппарата глаза, и фокус параллельных лучей, проходящих через оптическую систему гиперметропического глаза, находится за сетчаткой. Поэтому, чтобы поддерживать фокус лучей на сетчатке и иметь четкое изображение предметов, гиперметропический глаз находится в постоянном ПИНА,

Левый глаз (OS)



Правый глаз (OD)

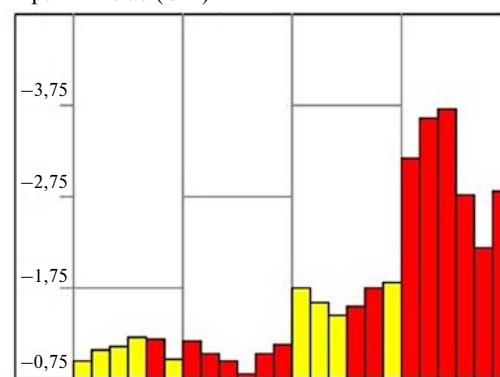


Рис. 3. Аккомодограмма при привычно-избыточном напряжении аккомодации на фоне прогрессирующей миопии. Преобладают желто-красные тона аккомодограммы, неярко выражен нарастающий ход аккомодационной кривой

Таблица 3. Коэффициенты аккомодограммы у пациента с прогрессирующей миопией и привычно-избыточным напряжением аккомодации

Коэффициенты аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,52	0,25–0,65	0,86
Коэффициент устойчивости	0,25	0,00–0,30	0,35
Коэффициент роста аккомодограммы	0,52	0,60–0,90	0,57
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	68,24	< 62	68,95

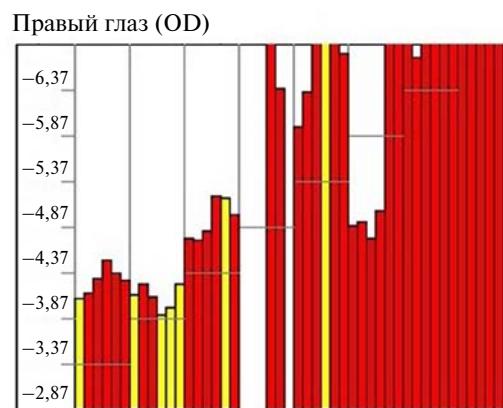
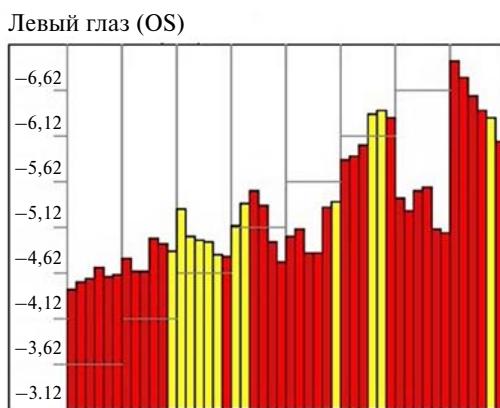
что приводит к некоторой гипертрофии цилиарной мышцы. При некорrigированном астигматизме аккомодационный аппарат глаза также стремится частично компенсировать имеющийся астигматизм, чтобы приблизить фокус лучей к сетчатке. Методом лечения ПИНА у пациентов с гиперметропией и/или астигматизмом является постоянная адекватная оптическая коррекция имеющейся аномалии рефракции, включающая в себя очковую, контактную коррекцию и кераторефракционные операции, что способствует постепенной разгрузке аппарата аккомодации и его нормальному функционированию.

Прослеживается четкая взаимосвязь повышения частоты развития ПИНА с началом развития пресбиопии. В возрасте 35–45 лет вследствие того, что вещество хрусталика становится более плотным и он перестает также легко менять свою кривизну и преломляющую силу при перемещении взгляда на близкое расстояние, как это происходит в более молодом возрасте, цилиарной мышце требуется приложить большие усилия, чтобы изменить кривизну подвергающегося склерозу хрусталика. Кроме того, процесс усугубляется утолщением капсулы хрусталика и снижением ее эластичности, а также развитием возрастных изменений в связочном аппарате хрусталика. Все это наряду с избыточными зрительными нагрузками вблизи может спровоцировать развитие длительного избыточного тонического сокращения цилиарной мыш-

цы — ПИНА (рис. 4, табл. 4). В качестве метода лечения важно рекомендовать гигиену и рациональное планирование зрительных нагрузок, адекватную коррекцию имеющейся аномалии рефракции. Упражнения и методы аппаратного лечения в данном случае будут иметь малую эффективность.

Нередко ПИНА встречается у пациентов, принимающих психотропные лекарственные средства: антидепрессанты, транквилизаторы и др. По данным исследований, люди с эмоционально лабильной нервной системой больше подвержены возникновению ПИНА [22], также отмечена прямая корреляционная связь между частотой встречаемости ПИНА и уровнем стресса [23]. Однако необходимо учитывать прямое влияние психотропных лекарственных средств на работу цилиарной мышцы. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты, в частности имипрамин и миансерин соответственно, обладают способностью блокировать α_1 - и α_2 -адренорецепторы, находящиеся в цилиарной мышце и в радиальной мышце дилататора зрачка радужной оболочки [24]. Как известно, это имеет важное практическое значение в хирургии катаракты, поскольку может привести к развитию интраоперационного синдрома атоничной радужки с прогрессирующими интраоперационными миозом, развитием дряблости стromы радужной оболочки и ее выпадением через операционные разрезы. Вслед-

457

**Рис. 4.** Аккомодограмма у пациента 37 лет с миопией средней степени и привычно-избыточным напряжением аккомодации. Аккомодационная кривая меняется скачкообразно, на правом глазу встречаются «провалы аккомодограммы», свидетельствующие о неустойчивости аккомодации**Таблица 4.** Коэффициенты аккомодограммы у пациента 37 лет с миопией средней степени и привычно-избыточным напряжением аккомодации

Коэффициенты аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,47	0,25–0,65	0,95
Коэффициент устойчивости	0,38	0,00–0,30	0,88
Коэффициент роста аккомодограммы	0,51	0,60–0,90	0,47
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	68,90	< 62	72,65

ствие прямого блокирующего эффекта антидепрессантами α_1 - и α_2 -адренорецепторов цилиарной мышцы их длительный прием может привести к развитию ПИНА. Поэтому, на наш взгляд, с позиции этиопатогенеза схему лечения ПИНА у данной группы пациентов надо дополнять сменой антидепрессантов на препараты другой группы в случаях, когда это представляется возможным, а также инстилляцией симпатомиметиков, в частности препаратов на основе фенилэфрина или имеющих в своем составе фенилэфрин.

По нашим наблюдениям ПИНА нередко диагностируется после рефракционно-лазерных операций. Современные методы кераторефракционной хирургии, такие как клапанные технологии и методы рефракционной экстракции лентикулы, характеризуются наличием периода фемтодиссекции, требующего постановки на глаз вакуумного кольца фемтосекундного лазера. Данный период времени начинается с момента набора вакуума и продолжается до окончания фемтодиссекции, может варьировать в значительных пределах в зависимости от применяемой технологии лазерной коррекции зрения. При методе ЛАЗИК он занимает до 10 с, при ФемтолАЗИК — около 15–25 с, тогда как при технологии рефракционной экстракции лентикулы методом CLEAR — до 75–85 с. Вакуумное кольцо присасывается к глазному яблоку в области лимба, в результате в сосудах глаза возникает кратковременное нарушение микроциркуляции, в том числе в сосудах краевой петлистой сети роговицы. В литературе описаны случаи появления геморрагий в макулярной зоне сетчатки и окклюзии центральной артерии сетчатки, а также развития ишемической оптической нейропатии [25]. Внутриглазное давление при использовании старых моделей микрокератомов повышалось до 60–75 мм рт. ст. [25]. Современные фемтосекундные лазеры вызывают меньший подъем внутриглазного давления во время фемтодиссекции, однако это не исключает его негативное влияние на сосудистую оболочку и цилиарную мышцу. На наш

взгляд, после операции происходит развитие острого цилиарного стресса — острой дисфункции цилиарной мышцы в раннем послеоперационном периоде кераторефракционных вмешательств вследствие наложения вакуумного кольца (рис. 5, табл. 5). Острый цилиарный стресс сопровождается жалобами на нечеткость и затуманенное зрение, боли в глазах, головные боли, снижение остроты зрения вдали и особенно вблизи, объективно может проявляться миопизацией манифестной рефракции и наличием хрусталикового астигматизма, отсутствовавшего до операции. Факторами риска выступают наличие ПИНА в анамнезе, отсутствие адекватной очковой или контактной коррекции до операции, а также длительный период фемтодиссекции с высоким уровнем вакуума, множественные попытки аппланации фемтосекундного лазера. К послеоперационным факторам риска развития данного состояния можно отнести ранние зрительные нагрузки. К методам лечения ПИНА, развившегося на фоне острого цилиарного стресса, необходимо добавить препараты, улучшающие микроциркуляцию, возможно введение в схему лечения метаболических препаратов и антиоксидантов.

Следующий вариант развития ПИНА — напряжение аккомодации на фоне анизометропии. Анизометропия характеризуется наличием разницы в рефракции двух глаз 1 дптр и более [25]. Наличие анизометропии приводит к разобщению работы аккомодационного аппарата двух глаз, в результате чего глаз с меньшей степенью аметропии берет на себя большую аккомодационную нагрузку, чем глаз с большей степенью аметропии. Это также способствует развитию ПИНА. Сначала ПИНА возникает на ведущем глазу, но при длительном его существовании может поражаться и глаз с большей степенью аметропии. Основное место в лечении ПИНА, развившегося на фоне анизометропии, занимает правильная оптическая коррекция имеющейся аметропии. Предпочтение следует отдать контактной коррекции, поскольку контактные линзы не меняют размер изображения на сетчатке и не приводят

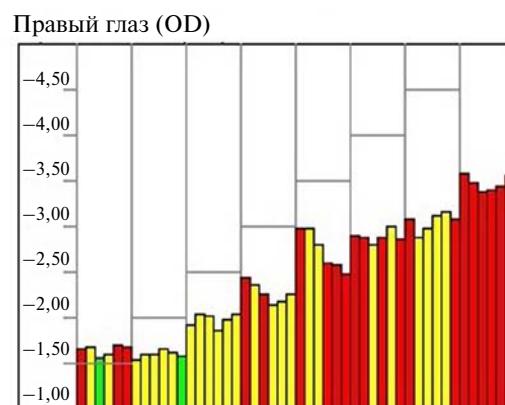
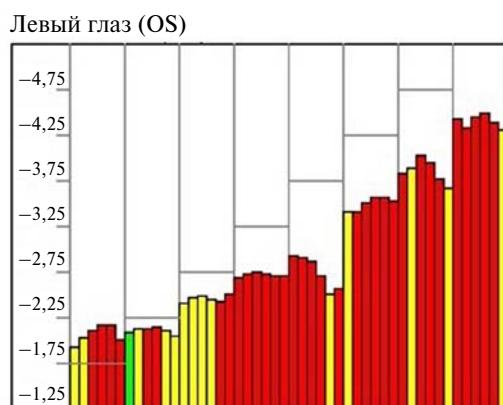


Рис. 5. Аккомодограмма у пациента с привычно-избыточным напряжением аккомодации, развившимся в раннем послеоперационном периоде после CLEAR

Таблица 5. Коэффициенты аккомодограммы у пациента с привычно-избыточным напряжением аккомодации, развившимся в раннем послеоперационном периоде после CLEAR

Коэффициенты аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,67	0,25–0,65	0,55
Коэффициент устойчивости	0,21	0,00–0,30	0,14
Коэффициент роста аккомодограммы	0,60	0,60–0,90	0,55
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	67,13	< 62	64,49

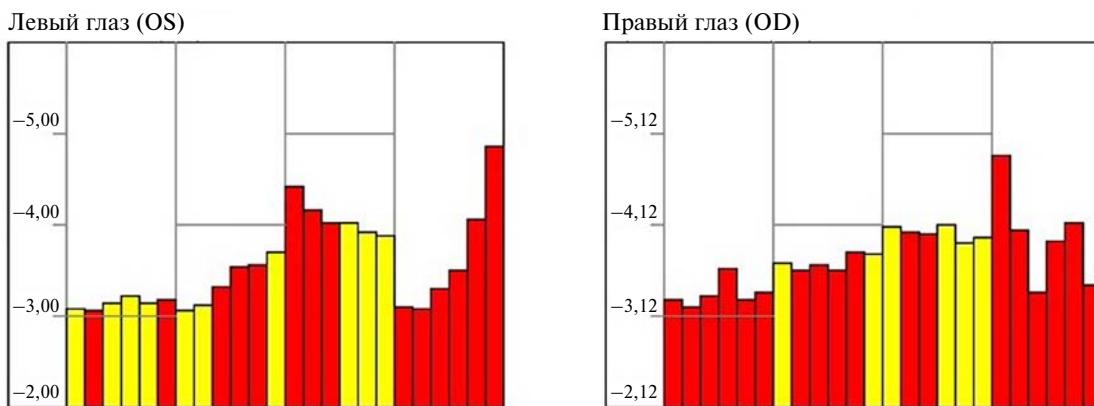


Рис. 6. Аккомодограмма у пациента с кератоконусом II стадии. Преобладают желто-красные тона аккомодограммы, отсутствует ярко выраженное нарастание аккомодационной кривой

Таблица 6. Коэффициенты аккомодограммы у пациента с кератоконусом II стадии

Коэффициенты аккомодограммы	Левый глаз (OS)	Норма	Правый глаз (OD)
Коэффициент аккомодационного ответа	0,22	0,25–0,65	0,21
Коэффициент устойчивости	0,42	0,00–0,30	0,28
Коэффициент роста аккомодограммы	0,57	0,60–0,90	0,52
Коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций	67,37	< 62	68,81

к формированию анизейконии, затрудняющей процесс фузии, поэтому легко переносятся при анизометропии любой степени. Очковая коррекция зрения не способна обеспечить максимальную коррекцию зрения пациента при анизометропии более 2 дптр за счет плохой переносимости вследствие формирования анизейконии. Развитие ПИНА на фоне анизометропии позволяет сделать важный практический вывод для рефракционной хирургии о необходимости одномоментного вмешательства на обоих глазах.

Достаточно часто аккомодационные нарушения, в том числе ПИНА, наблюдаются у пациентов с кератоконусом [26–28]. Кератоконус относится к классу первичных кератэкстазий и характеризуется развитием прогрессирующих дистрофических изменений в роговице невоспалительного характера с развитием ее истончения и формированием иррегулярного астигматизма, причем в большинстве случаев процесс асимметричный и сопровождается развитием рефракционной анизометропии. Чаще всего заболевание развивается у пациентов молодого трудоспособного возраста. Все это наряду с интенсивными зрительными нагрузками, которые присущи данной группе пациентов, способствует формированию ПИНА (рис. 6, табл. 6). На сегодняшний день существует большое количество теорий возникновения кератоконуса. С нашей точки зрения, можно выдвинуть гипотезу, согласно которой кератоконус может быть крайним вариантом прогрессирования рефракционной миопии. Лечение кератоконуса должно включать не только операции, направленные на остановку прогрессирования заболевания, но и правильную оптическую коррекцию имеющейся аметропии, а также лечение ПИНА.

Обсуждение

Следует отметить, что ПИНА является хорошо и давно известным клиницистам состоянием нару-

шения аккомодационного аппарата глаза. Термин «ПИНА» предложен Е.Е. Сомовым еще в 1993 г. Отечественная школа офтальмологов, в отличие от наших зарубежных коллег, выделяет ПИНА как отдельный вид нарушений аккомодации и разделяет понятия «спазм аккомодации» и «ПИНА», поскольку они отличаются не только клиническими проявлениями, но также этиопатогенезом и дифференцированными подходами к лечению. Проблема нарушений аккомодации не теряет своей актуальности и на сегодняшний день, так как с каждым днем появляется все больше пациентов с прогрессирующей миопией не только в детском возрасте, но и во взрослом, когда, казалось бы, рефрактогенез и рост глазного яблока уже должны были завершиться.

Предложенная классификация ПИНА с выделением семи этиопатогенетических форм отличается дифференцированным подходом к лечению этого состояния. Так, лечение ПИНА в предпресбиопическом возрасте в первую очередь должно быть направлено на адекватную очковую коррекцию имеющейся аметропии как для дали, так и для близи. С повышением современного темпа и уровня жизни все больше пациентов пресбиопического возраста желает отказаться от очковой коррекции. В литературе появляются первые сообщения об эффективности глазных капель для коррекции пресбиопии, которые включают в себя две группы препаратов: пилокарпин и его производные, эффект которых основан на миотическом действии, и капли, способствующие восстановлению эластичности хрусталика [29]. Закапывание капель на основе пилокарпина и его производных вызывает сужение зрачка, создающее эффект диафрагмирования, увеличивающий естественную глубину фокуса. Вторая группа включает препараты на основе производных липоевой кислоты. Липоевая кислота является антиоксидантом, разрушающим дисульфидные связи между белками хрусталика, и продуцируется митохондриями всех клеток организма человека. Сама по себе

липоевая кислота при инстилляциях в конъюнктивальную полость отличается низким уровнем проникновения во влагу передней камеры, однако холиновый эфир липоевой кислоты увеличивает ее проникновение через роговицу во влагу передней камеры. За счет разрушения дисульфидных связей волокон хрусталика в клинических испытаниях доказано небольшое увеличение его эластичности [30].

Вызывает настороженность клиницистов рост частоты встречаемости аккомодационных нарушений у пациентов с кератоконусом, а также увеличение случаев заболевания самим кератоконусом. Кератоконус чаще всего манифестирует во второй и третьей декадах жизни и поражает наиболее активные социальные слои населения, вызывая большие экономические потери [31]. С нашей точки зрения, наряду с другими общепризнанными теориями происхождения кератоконуса одним из вариантов его возникновения является крайняя степень прогрессирования рефракционной миопии.

Развитие аккомодационных нарушений вследствие острого цилиарного стресса после рефракционно-лазерных операций требует пересмотра длительности периода фемтодиссекции и уровня вакуума при различных технологиях лазерной коррекции зрения. Решение проблемы должно быть направлено не только на совершенствование самих методов кераторефракционных операций, но также на минимизацию длительности периода фемтодиссекции и минимальный уровень вакуума, позволяющий безопасно провести фемтоэтап без потери вакуума. Все это должно стать возможным с ростом технического прогресса и усовершенствованием фемтосекундного лазерного оборудования, повышением частоты нанесения фемтосекундных импульсов и уменьшением энергии импульсов лазеров. Глубокий анализ происхождения аккомодационных нарушений при различных клинических состояниях требует разных подходов к лечению, особенно у пациентов с кератоконусом и после кераторефракционных операций. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и анализа клинических результатов.

460

Заключение

ПИНА представляет собой сложную медико-социальную проблему, требующую современных подходов к своевременному выявлению и лечению. Предлагаем разделять ПИНА на семь различных вариантов: 1) при прогрессирующей миопии; 2) на фоне некорригированной гиперметропической рефракции и/или астигматизма; 3) на фоне анизометропии; 4) в предпресбиопическом возрасте; 5) у пациентов, принимающих психотропные лекарственные средства; 6) как следствие острого цилиарного стресса после кераторефракционных операций; 7) у пациентов с кератоконусом.

Также предлагаем ввести понятие острого цилиарного стресса, характеризующегося острой дисфункцией цилиарной мышцы в раннем послеоперационном периоде кераторефракционных вмешательств вследствие наложения вакуумного кольца. Предложенная этиопатогенетическая классификация ПИНА позволяет соединить все возможные причины развития данного патологического состояния аккомодационного аппарата глаза, а также подобрать соответствующее лечение в зависимости от вызвавшего его этиологического фактора.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Т.А. Морозова — формирование концепции поисково-аналитической работы, анализ источников литературы, написание и редактирование текста; С.М. Пикусова — формирование концепции поисково-аналитической работы, анализ источников литературы, написание и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036–1042. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- Yu M, Hu Y, Han M, et al. Global risk factor analysis of myopia onset in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291470. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291470>
- Аветисов Э.С., Тарутта Е.П. Патогенетически обоснованное лечение и профилактика прогрессирующей миопии и ее осложнений // *Русский офтальмологический журнал*. — 2000. — № 1 — С. 8–12. [Avetisov ES, Tarutta EP. Patogeneticheski obosnovannoe lechenie i profilaktika progressiruyushchey miopii i ee oslozhnenij. *Russkij oftalmologicheskiy zhurnal*. 2000;1:8–12. (In Russ.)]
- Тарутта Е.П., Проскуринова О.В., Милаш С.В., и др. Индуцированный очками «Perifocal-M» периферический дефокус и прогрессирование миопии у детей // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2015. — Т. 10. — № 2. — С. 33–37. [Tarutta EP, Proskurina OV, Milash SV, et al. Peripheral defocus induced by “Perifocal-M” spectacles and myopia progression in children. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2015;10(2):33–37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/tpoj37658>
- Труфанова Л.П., Балалин С.В. Разновидности привычно-избыточного напряжения аккомодации, слабость аккомодации и внутрглазное давление при миопии // *Офтальмология*. — 2018. — Т. 15. — № 2S. — С. 179–182. [Trufanova LP, Balalin SV. Varieties of Constantly Redundant Tension of Accommodation, the Weakness of Accommodation and Intraocular Pressure in Myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2S):179–182. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-179-182>
- Moore KE, Benoit JS, Berntsen DA. Spherical Soft Contact Lens Designs and Peripheral Defocus in Myopic Eyes. *Optom Vis Sci*. 2017;94(3):370–379. doi: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001053>
- Sapkota K, Gomes J, Franco S. Effect of Accommodation on Peripheral Higher Order Aberrations. *Photonics*. 2022;9(2):64. doi: <https://doi.org/10.3390/photonics9020064>
- Аккомодация: Руководство для врачей / под ред. Л.А. Катаргиной. — М.: Апрель, 2012. [Akkomodaciya: Rukovodstvo dlya vrachej. Ed. by L.A. Katargina. Moscow: Aprel'; 2012. (In Russ.)]
- Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Критерии постановки диагноза привычно-избыточного напряжения аккомодации на основании субъективных и объективных параметров аккомодации // *Российская педиатрическая офтальмология*. — 2013. — № 1. — С. 34–37. [Tarutta EP, Tarasova NA. Kriterii postanovki

- диагноза привычно-избыточного напряжения аккомодации на основании субъективных и объективных параметров аккомодации. *Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2013;1:34–37. (In Russ.)]
10. Балалин С.В., Труфанова Л.П. Офтальмогипертензионный синдром перенапряжения аккомодации как фактор риска прогрессирования миопии // *Национальный журнал Глаукома*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 29–37. [Balalin SV, Trufanova LP. Ophthalmogypertensive syndrome of over-extension accommodation as a factor of risk of progression of myopia. *National Journal Glaucoma*. 2019;18(2):29–37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.02.04>
 11. Jeffrey SC, Carole RB, Susan AC, et al. *Clinical Practice guidelines. Care of the Patient with Accommodative and Vergence Dysfunction*. American Optometric Association [Internet]. St. Louis, MO; 2011. Available from: <https://www.aoa.org/AOA/Documents/Practice%20Management/Clinical%20Guidelines/Consensusbased%20guidelines/Care%20of%20Patient%20with%20Accommodative%20and%20Vergence%20Dysfunction.pdf> (accessed: 22.02.2014).
 12. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л. Эффективность препарата Ирифрин-10% в лечении детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2008. — Т. 9. — № 3. — С. 90–93. [Brzheskij VV, Voroncova TN, Efimova EL. Effektivnost' preparata Irifrin-10% v lechenii detej s privychno-izbytochnym napryazheniem akkomodacii. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008;9(3):90–93. (In Russ.)]
 13. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В. К вопросу об обоснованности применения симпатомиметиков в лечении привычно-избыточного напряжения аккомодации // *Российский офтальмологический журнал*. — 2016. — Т. 9. — № 4. — С. 80–85. [Vorontsova TN, Brzheskij VV. On the validity of using sympathomimetic drops in the treatment of habitually excessive tension of accommodation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(4):80–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-80-85>
 14. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов // *Российский офтальмологический журнал*. — 2016. — Т. 9. — № 2. — С. 18–21. [Vorontsova TN. Results of medication therapy of habitually excessive tension of accommodation in children and higher-school students. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;9(2):18–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21>
 15. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Заяни Н. Наш опыт применения препарата Ирифрин 2,5% в терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей // *Российский офтальмологический журнал*. — 2012. — Т. 5. — № 4. — С. 89–93. [Vorontsova TN, Brzheskij VV, Zayani N. Nash opyt primeneniya preparata Irifrin 2,5% v terapii privychno-izbytochnogo napryazheniya akkomodacii u detej. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2012;5(4):89–93. (In Russ.)]
 16. Пекерская В.Л., Журавлева Е.В. Применение препарата Стелфрин супра (фенилэфрин 2,5%) для лечения детей с нарушениями аккомодации и рефракции // *Офтальмологические ведомости*. — 2021. — Т. 14. — № 2. — С. 85–90. [Pekerskaya VL, Zhuravleva EV. Using Stelfrine supra 2.5% for children with accommodation and refraction disabilities. *Ophthalmology Reports*. 2021;14(2):85–90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/OV71393>
 17. Воронцова Т.Н., Колотушкина Е.Ю. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2015. — № 2. — С. 124–126. [Vorontsova TN, Kolotushkina EYu. Rezul'taty medikamentoznoj terapii privychno-izbytochnogo napryazheniya akkomodacii u detej. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015;2:124–126. (In Russ.)]
 18. Бржеский В.В., Зайцев Н.А. Некоторые аспекты назначения лечебных мероприятий детям с миопией и привычно-избыточным напряжением аккомодации в практике офтальмолога поликлиники // *The EYE GLAZ*. — 2021. — Т. 23. — № 3. — С. 27–37. [Brzheskij VV, Zaitsev NA. Some Aspects of Prescribing Treatment for Children with Myopia and Excessive Tension of Accommodation in the Practice of the Ophthalmologist of the Outpatient Clinic. *The EYE GLAZ*. 2021;23(3):27–37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-3-27-37>
 19. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., и др. Изменение некоторых функциональных и анатомо-оптических параметров глаза у детей с ПИНА и псевдомиопией на фоне регулярных занятий бадминтоном // *Российский офтальмологический журнал*. — 2019. — Т. 12. — № 4. — С. 51–63. [Tarutta EP, Tarasova NA, Markosian GA, et al. Changes in functional, anatomical and optical parameters of the eye in children with habitually excessive accommodation stress and pseudomyopia after regular badminton playing. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(4):51–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-51-63>
 20. Zhang S, Chen Y, Li Z, et al. Axial Elongation Trajectories in Chinese Children and Adults with High Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(2):87–94. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2023.5835>
 21. Bullimore MA, Lee SS, Schmid KL, et al. IMI-Onset and Progression of Myopia in Young Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(6):2. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.2>
 22. Федорищева Л.Е., Еременко К.Ю., Александрова Н.Н. Сравнительная характеристика напряжения аккомодации у школьников младших классов в зависимости от эмоционального состояния // *Офтальмология*. — 2013. — Т. 10. — № 3. — С. 54–57. [Fedorisheva LE, Eremenko KU, Aleksandrova NN. Comparative reference of accommodation tension in schoolchildren of junior classes depending on emotional state. *Ophthalmology in Russia*. 2013;10(3):54–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-3-54-57>
 23. Дыбова А.В., Рагулина М.В. Влияние психологических аспектов общего стресса на привычно-избыточный тонус аккомодации цилиарной мышцы глаза у подростков // *Психологическая наука и практика в современном обществе: реальность и тенденции развития*: сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции, Хабаровск, 25–27 ноября 2020 г. / под ред. Е.Н. Ткач. — Хабаровск: Тихоокеанский государственный университет, 2021. — С. 114–120. [Dybova AV, Ragulina MV. Vliyanie psihologicheskikh aspektov obshchego stressa na privychno-izbytochnyj tonus akkomodacii ciliarnoj myshcy glaza u podrostkov. *Psihologicheskaya nauka i praktika v sovremennom obshchestve: real'nost' i tendencii razvitiya*: cbornik nauchnyh trudov po materialam Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Habarovsk, 25–27 noyabrya 2020 g. / pod red. E.N. Tkach. Habarovsk: Tihookeanskij gosudarstvennyj universitet; 2021. S. 114–120. (In Russ.)]
 24. Gupta A, Srinivasan R. Floppy iris syndrome with oral imipramine: a case series. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(2):136–138. doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.94057>
 25. Балашевич Л.И. *Рефракционная хирургия*. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО; 2002. [Balashovich LI. *Refrakcionnaya hirurgiya*. Saint Petersburg: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2002. (In Russ.)]
 26. Аверич В.В., Аbugova T.D., Aslamazova A.E. Объективное исследование аккомодации при кератоконусе // *The EYE GLAZ*. — 2022. — Т. 24. — № 3. — С. 7–14. [Averich VV, Abugova TD, Aslamazova AE. Objective study of accommodation in keratoconus. *The EYE GLAZ*. 2022;24(3):7–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2022-3-7-14>

27. Аверич В.В., Абугова Т.Д., Асламазова А.Э. Влияние контактной коррекции на состояние аккомодации при кератоконусе // *The EYE ГЛАЗ*. — 2023. — Т. 25. — № 2. — С. 91–98. [Averich VV, Abugova TD, Aslamazova AE. The effect of contact correction on the state of accommodation in patients with keratoconus. *The EYE GLAZ*. 2023;25(2):91–98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2023-2-91-98>
28. Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Тарасова Н.А., и др. Влияние коррекции кератоконуса склеральными контактными линзами на параметры волнового фронта и аккомодации // *Российский офтальмологический журнал*. — 2022. — Т. 15. — № 1. — С. 58–63. [Tarutta EP, Khandzhyan AT, Tarasova NA, et al. The impact of scleral contact lenses correction of keratoconus on wave-front and accommodation parameters.
- Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(1):58–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-58-6>
29. Haghpanah N, Alany R. Pharmacological treatment of presbyopia: A systematic review. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(3):10781. doi: <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10781>
30. Korenfeld MS, Robertson SM, Stein JM, et al. Topical lipoic acid choline ester eye drop for improvement of near visual acuity in subjects with presbyopia: a safety and preliminary efficacy trial. *Eye (Lond)*. 2021;35(12):3292–3301. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01391-z>
31. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263–270. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002150>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пикусова Светлана Михайловна, врач-офтальмолог [*Svetlana M. Pikusova*, MD]; **адрес:** 428028, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10 [**address:** 10 Traktorostroiteley Prospect, 428028, Cheboksary, Russia]; **e-mail:** pikusova_svetlana@mail.ru, **SPIN-код:** 3327-5234, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3999-1369>

Морозова Татьяна Анатольевна, к.м.н. [*Tatiana A. Morozova*, MD, PhD]; **e-mail:** tatmorozova@yandex.ru, **SPIN-код:** 3459-3956, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3320-5366>

А.Э. Эргешов^{1, 3}, М.В. Ерохина^{1, 2}, Е.Н. Павлова²,
Л.Н. Лепеха¹, Р.В. Тарасов¹, Е.К. Тарасова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Российская Федерация

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

Молекулярно-генетическая характеристика туберкулеза легких, ассоциированная с уровнем экспрессии гена *ABCB1* белка множественной лекарственной устойчивости P-gr

Обоснование. Специфическое туберкулезное воспаление опосредовано сложным каскадом молекулярных сигналов, анализ которых дает возможность определить перспективные биомаркеры и мишени для разработки новых диагностических, прогностических и фармакологических подходов по повышению эффективности противотуберкулезной химиотерапии. Определение взаимосвязи между ключевыми цитокинами воспаления, белком множественной лекарственной устойчивости P-gr и активностью специфического воспаления в операционном материале больных туберкулезом легких может оказаться новым инструментом в рамках развития патогенетической терапии и персонализированной медицины. Цель исследования — провести молекулярно-генетическую характеристику туберкулем и выявить гены, которые коррелируют с экспрессией гена *ABCB1* белка P-gr в операционном материале больных туберкулезом легких. Задачи исследования: 1) дать молекулярно-генетическую характеристику туберкулем методом ПЦР в реальном времени и сопоставить ее с активностью специфического воспаления; 2) осуществить корреляционный анализ между экспрессией гена *ABCB1* и ключевыми цитокинами туберкулезного процесса: *IL-6*, *IL-10*, *IFN-γ*, *TGF-β*, *TNF-α*, *IL-1β*. **Методы.** Когортное проспективное исследование проводилось на базе ФГБНУ ЦНИИТ. Объектом исследования являлся операционный материал 35 больных с диагнозом «множественные туберкулемы легких». Для морфологической оценки операционного материала применяли методы гистологического исследования. Для анализа экспрессии генов использовали метод количественной ПЦР в реальном времени. **Результаты.** В результате проведенного исследования выявлено, что ген *ABCB1* белка P-gr демонстрирует наивысший уровень экспрессии в туберкулемах с высокой активностью специфического воспаления, а его экспрессия в наибольшей степени коррелирует с экспрессией гена *IL6* ($p < 0,001$) и умеренно — с экспрессией гена *IL10* ($p < 0,01$). Туберкулемы этой группы также характеризуются более высокой экспрессией генов *TGFB1*, *TNF* и *IL1B* по сравнению с группой умеренной активности специфического воспаления. **Заключение.** Полученные данные указывают, что помимо про-/противовоспалительных цитокинов важную роль в патогенезе туберкулезного воспаления, особенно при его высокой активности, играет белок P-gr. Дальнейшее уточнение роли P-gr при туберкулезном воспалении может быть важным шагом в разработке новых подходов лечения туберкулеза в рамках HDT и персонализированной медицины.

Ключевые слова: P-gr, *ABCB1*, туберкулез легких, цитокины воспаления, ПЦР

Для цитирования: Эргешов А.Э., Ерохина М.В., Павлова Е.Н., Лепеха Л.Н., Тарасов Р.В., Тарасова Е.К. Молекулярно-генетическая характеристика туберкулеза легких, ассоциированная с уровнем экспрессии гена *ABCB1* белка множественной лекарственной устойчивости P-gr. Вестник РАМН. 2024;79(5):463–473. doi: 10.15690/vramn17984

463

Обоснование

По данным Всемирной организации здравоохранения, туберкулез является одной из 10 ведущих причин смертности в мире, и, несмотря на успех антибактериальной терапии, наблюдается рост числа случаев лекарственно устойчивого туберкулеза. С 2014 г. в разных регионах мира растет доля туберкулеза, вызываемого штаммами возбудителей с лекарственной устойчивостью [1], что приводит к ежегодному повышению финансовых расходов на борьбу с туберкулезом [2]. К противотуберкулезному препаратуре претоманиду, одобренному к использованию только в 2019 г., случаи устойчивости были зафиксированы уже в мае 2023 г. [3]. Также зафиксирована устойчивость возбудителя и к одному из современных противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза — бедаквилину [4]. В связи с этим как дополнение к традиционной химиотерапии туберкулеза, направленной на возбудитель, разрабатывается подход, называемый Host-directed therapy (HDT), т.е. терапия, направленная на организм «хозяина» — самого

пациента [5]. HDT рассматривается в качестве актуального направления, посредством которого предполагается повысить эффективность противотуберкулезной терапии [6]. В рамках этого направления осуществляется поиск новых прогностических биомаркеров и перспективных мишней для фармакологического воздействия в клетках «хозяина» при туберкулезе легких [7]. Предполагается, что таким образом можно будет повысить эффективность клеточных механизмов борьбы с патогеном и влиять на регуляцию специфического воспаления. Одним из кандидатов для фармакологического влияния в рамках HDT является белок-транспортер из группы мультилекарственных транспортеров P-гликопротеин (P-gr), кодируемый геном *ABCB1* (*MDR1*).

P-gr относится к семейству АТФ-связывающих белков-транспортеров и обеспечивает экспорт соединений различной химической природы из цитоплазмы во внеклеточную среду. Это препятствует накоплению в клетках лекарственных препаратов, которые являются субстратами для P-gr и число которых, по данным ресурса Drugbank, уже достигает более 400 наименований: к ним

относятся и противотуберкулезные препараты рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин [8]. Предполагается, что P-gp может изменять фармакокинетику противотуберкулезных препаратов, снижая их накопление в легких и инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* макрофагах. Помимо этого, за счет транспорта про-/противовоспалительных цитокинов P-gp является участником и регулятором воспаления [9]. P-gp высокоэкспрессирован в клетках легких, а также в большинстве типов иммунных клеток [10]. Таким образом, P-gp, с одной стороны, выступает как белок-экспорттер, взаимодействующий с противотуберкулезными препаратами, а с другой — может быть участником воспалительного процесса. При этом изменения в экспрессии *ABCB1* и функция P-gp при разной активности туберкулеза не изучены.

Цель исследования — молекулярно-генетическая характеристика туберкулем и выявление генов, которые коррелируют с экспрессией гена *ABCB1* в операционном материале.

Для реализации цели поставлены следующие задачи:

- 1) провести молекулярно-генетическую характеристику туберкулем методом ПЦР в реальном времени и соотнести ее с активностью специфического воспаления;
- 2) осуществить корреляционный анализ между экспрессией гена *ABCB1* и ключевыми цитокинами туберкулезного процесса — IL-6, IL-10, IFN-γ, TGF-β, TNF-α, IL-1β.

464

Методы

Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, когортным, проспективным.

Критерии соответствия

Критериями включения пациентов в основную группу исследования являлись:

- диагноз «множественные туберкулемы легких» («Туберкулема легких» МКБ-10: A15.0);
- возраст — от 25 до 60 лет;
- длительность заболевания до операции — не более 5 лет;
- отсутствие сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний.

Условия проведения

Настоящее исследование выполнено на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (г. Москва) с частичным использованием приборной базы Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва), согласно договору о некоммерческом сотрудничестве от 25 мая 2022 г. № НС-2022/1.

Все больные в предоперационном периоде получали противотуберкулезное лечение, продолжительность которого варьировалась в широких пределах — от 4 мес до 5,5 года. Все исследования одобрены этическим комитетом ЦНИИТ (протокол № 1 от 15 января 2017 г.)

A.E. Ergeshov^{1,3}, M.V. Erokhina^{1,2}, E.N. Pavlova², L.N. Lepekhina¹, R.V. Tarasov¹, E.K. Tarasova¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Molecular Genetic Characteristic of Pulmonary Tuberculosis Associated with *ABCB1* Gene Expression of Multidrugresistance Protein P-gp

Background. *Tuberculous inflammation is mediated by a complex molecular signaling pathway, the analysis of which makes it possible to identify promising biomarkers and targets for the development of new diagnostic, prognostic and pharmacological approaches in order to improve the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy. Determining the relationship between key inflammatory cytokines, the multidrug-resistant protein P-gp and the activity of specific inflammation in the surgical material of patients with pulmonary tuberculosis may prove to be a novel tool in the development of pathogenetic therapy and personalized medicine.* **Aims** — to characterize molecular and genetic profiles of tuberculomas and identify genes that correlate with the expression of the *ABCB1* gene of the P-gp protein in the surgical material of patients with pulmonary tuberculosis. **Research objectives:** 1) to obtain molecular and genetic characteristics of tuberculosis by real-time PCR and compare it with the activity of tuberculous inflammation; 2) to carry out a correlation analysis between the expression of the *ABCB1* gene and key cytokines of the tuberculosis process: IL-6, IL-10, IFN-γ, TGF-β, TNF-α, IL-1β. **Methods.** A prospective cohort study was conducted on the basis of the FSBI CTRI. The object of the study was the surgical material of 35 patients diagnosed with multiple pulmonary tuberculomas. Histological examination methods were used for the morphological assessment of the surgical material. A real-time quantitative PCR method was used to analyze gene expression. Statistical processing was performed using the GraphPad Prism Version 7.04 software package (GraphPad Software, USA). The data is presented as a median with an interquartile range. The nonparametric Mann–Whitney U-test was used to compare the two groups. All p-values were two-sided and p < 0.05 was considered statistically significant. The correlation between the variables was estimated using the Spearman correlation coefficient. The correlation analysis was carried out in the Microsoft Office Excel 2010 Software. **Results.** The study revealed that the highest level of expression of *ABCB1* gene of the P-gp protein is observed in tuberculomas with high activity of tuberculous inflammation, and its expression is correlated with the expression of the *IL6* gene (p < 0.001) and the expression of the *IL10* gene (p < 0.01). Tuberculomas of this group are also characterized by higher expression of the *TGFB1*, *TNF* and *IL1B* genes, compared with the group of moderate activity of specific inflammation. **Conclusions.** The data obtained indicate that in addition to pro-/anti-inflammatory cytokines, the P-gp protein plays an important role in the pathogenesis of tuberculous inflammation, especially with its high activity. Further clarification of the P-gp role in tuberculous inflammation may be an important step for the development of new approaches to treat tuberculosis using methods of HDT and personalized medicine.

Keywords: P-gp, *ABCB1*, pulmonary tuberculosis, cytokines, real-time polymerase chain reaction

For citation: Ergeshov AE, Erokhina MV, Pavlova EN, Lepekhina LN, Tarasov RV, Tarasova EK. Molecular Genetic Characteristic of Pulmonary Tuberculosis Associated with *ABCB1* Gene Expression of Multidrugresistance Protein P-gp. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(5):463–473. doi: 10.15690/vramn17984

и проводились в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. От каждого пациента, участвовавшего в этом исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Продолжительность исследования

Получение образцов операционного материала проводилось с 2018 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Каждому пациенту выполнялось комплексное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, инструментальные исследования: рентгенологические (РГ и КТ ОГК), спирометрию — до и через 3 мес после операции. У всех 35 пациентов операция носила лечебный характер.

На момент поступления в хирургический стационар 12 (34,3%) пациентов получали лечение по I режиму противотуберкулезной терапии; 5 (14,3%) — по II режиму; 11 (31,4%) — по IV режиму; 7 (20%) пациентов — по V режиму.

Всем 35 пациентам в зависимости от размера и расположения образования были выполнены следующие хирургические вмешательства: 26 (74,3%) сегментарных резекций (атипичных и с анатомической обработкой корня), в том числе 1 (2,8%) ререзекция; 2 (5,7%) лобэктомии; 7 (20%) комбинированных резекций. При этом резекция проводилась слева у 17 (48,6%), справа — у 18 (51,4%) пациентов ($p > 0,05$).

Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений, швы были сняты на 14-е сут, больные выписаны из стационара на $15 \pm 3,7$ сут после операции. Сроки лечения после операции — 6–18 мес в зависимости от полученного в операционном материале спектра чувствительности возбудителя.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Образцы операционного материала фиксировали в 10% забуференном формалине («Биовитрум», Россия). Дегидратацию проводили по стандартному протоколу в ряду спиртов от 70 до 96%, затем в изопропиловом спирте на 2 ч. После дегидратации образцы помещали в смесь парафина и хлороформа (1:1) на 2 ч при температуре 56 °C, затем заливали в парафин (Hystomix «Биовитрум», Россия). Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в канадский бальзам.

Для проведения молекулярно-генетического анализа образцы легких (около 25–50 мг) брали во время опера-

ции на расстоянии не более 0,5 см от стенки туберкулемы, так называемой перифокальной области. Образцы немедленно замораживали в азоте и хранили при температуре –70 °C для последующего ПЦР-анализа. Для выделения РНК каждый образец помещали в 1 мл TRIReagent (MRC, Великобритания), добавляли 100 мкл 1-бром-3-хлорпропана (Sigma-Aldrich, США) и инкубировали, периодически встряхивая, в течение 15 мин. Далее смесь центрифугировали на оборотах 12 000 g 15 мин, водную фракцию отбирали, перемешивали с изопропанолом (1:1) и инкубировали 15 мин, после чего центрифугировали 20 мин на 12 000 g при температуре 4 °C. Далее спирт удаляли, оставляя осадок РНК. Преципитат выделенной РНК еще дважды промывали 80% этанолом, высушивали и разводили в воде без РНКаз в объеме 20–30 мкл. Для оценки количества выделенной РНК использовали спектрофотометр Nanodrop 8000 (Thermo Fisher Scientific, США) и для дальнейшего синтеза кДНК брали образцы с соотношением абсорбции на длинах волн 260/280 в диапазоне с 1,9 до 2,1. Целостность РНК дополнительно оценивали с помощью гель-электрофореза, для анализа брали образцы с видимыми полосами 28S и 18S РНК. 1 мкг тотальной РНК обрабатывали с помощью ДНКазы I (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT («Евроген», Россия) в соответствии с предоставленными инструкциями и с использованием случайных гексамерных праймеров. Полученную кДНК использовали для количественного ПЦР-анализа. Для ПЦР в реальном времени использовали коммерческую смесь qPCRmix-HS SYBR и Low-Rox («Евроген», Россия), содержащую полимеразу, буфер и смесь нуклеотидов, согласно инструкции производителя. В реакцию брали 250 нг синтезированной кДНК с последующим добавлением прямого и обратного праймеров в конечной концентрации 1 мКМ.

Методы регистрации исходов

Для световой микроскопии использовали микроскоп ЦКП Института биологии развития РАН Biozero BZ-9000E от Keyence (Keyence, Осака, Япония).

ПЦР в реальном времени для образцов проводили с использованием амплификатора CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с праймерами, перечисленными в табл. 1.

Каждый образец амплифицировали в двух технических повторностях, используя следующий профиль циклов ПЦР: 95 °C — в течение 3 мин; затем 40 циклов при 95 °C — в течение 15 с; 60 °C — в течение 60 с. Относительные уровни экспрессии определяли количественно

Таблица 1. Пары праймеров, использованные для ПЦР в реальном времени

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина продукта, п.о.
B2M	GGGTTTCATCCATCCGACATTG	ACACGGCAGGCATACTCATCTTT	161
ABCB1	TTGCTGCTTACATTAGGTTCA	AGCCTATCTCCTGTGCGATTA	105
IL1B	TTACAGTGGCAATGAGGATGAC	TGTAGTGGTGGTCGGAGATTG	131
IL6	ACTCACCTCTCAGAACGAATTG	CCATCTTGGAAAGGTTAGGTTG	149
IL10	CGCTGTATCGATTCTTCCC	AGAGTCGCCACCCCTGATGTC	185
TNF	TCAGCAAGGACAGCAGAGGA	GTCAGTATGTGAGAGGAAGAGAACC	128
IFNG	TCGGTAACTGACTTGAATGTCCA	TCGCTTCCCTGTTTAGCTGC	93
TGFB1	AACAATTCCCTGGCGATACCTCA	AAGCCCTCAATTCCCCCTCC	125

Примечание. П.О. — пары оснований.

с использованием метода ΔCt , а условные единицы (у.е.) рассчитывали как $2^{-\Delta Ct} \times 10^4$, где ΔCt — разница между пороговыми циклами целевого гена и гена домашнего хозяйства B2M.

Этическая экспертиза

Все исследования были одобрены этическим комитетом ЦНИИТ (протокол № 1 от 15 января 2017 г.) и проводились в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации. От каждого пациента, участвовавшего в этом исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism Version 7.04 (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде медианы с межквартильными размахами. Для сравнения двух групп использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни, а для множественных сравнений — непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc-критерием Данна. Все значения *p* были двусторонними, и *p* < 0,05 считалось статистически значимым. Корреляцию между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Корреляционный анализ проведен в программе Microsoft Office Excel 2010.

466

Результаты

Основные результаты исследования

Гистологическая характеристика туберкулем. Для туберкулемы легкого с признаками умеренной активности воспалительного процесса характерны следующие морфологические особенности: в центре имеется область уплотненного казеозного некроза, который окружен двухслойной капсулой, состоящей из грануляционного (внутреннего) и фиброзного (наружного) слоев (рис. 1, А). Фиброзный слой капсулы хорошо выражен и сформирован компактно расположенными волокнами соединительной ткани. Грануляционный слой может быть фрагментарным, содержит клеточные элементы воспаления, среди которых преобладают макрофаги, лимфоциты, определяются отдельные нейтрофилы, эпителиоидные клетки, клетки Пирогова–Лангханса. В отдельных случаях выявляются эпителиоидно–клеточные гранулемы без некроза (см. рис. 1, А). В перифокальной зоне, на значительном протяжении сохраняющей воздушную паренхиму, определяются немногочисленные эпителиоидно–клеточные гранулемы без некроза (рис. 1, Б), а также очаги казеозного некроза с признаками организации (рис. 1, В). Последние содержат уплотненный казеоз, фрагменты грануляционной ткани, окруженные формирующимися фиброзным слоем.

Для туберкулемы с высокой активностью воспалительного процесса характерно наличие рыхлого казеозного

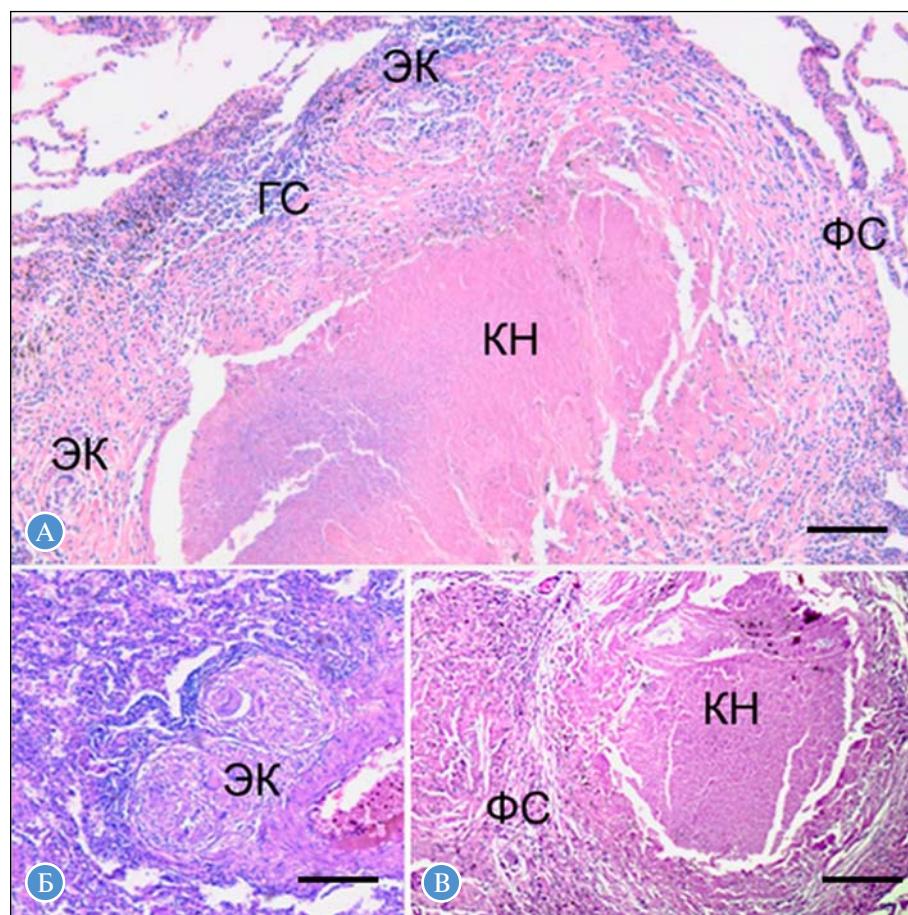


Рис. 1. Туберкулемы с признаками умеренной активности воспалительного процесса: А — общий вид; Б, В — очаги отсева в виде гранулем или казеозного некроза с признаками организации. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок — 100 мкм
Примечание. КН — казеозный некроз; ГС — грануляционный слой; ФС — фиброзный слой; ЭК — эпителиоидно–клеточная гранулема.

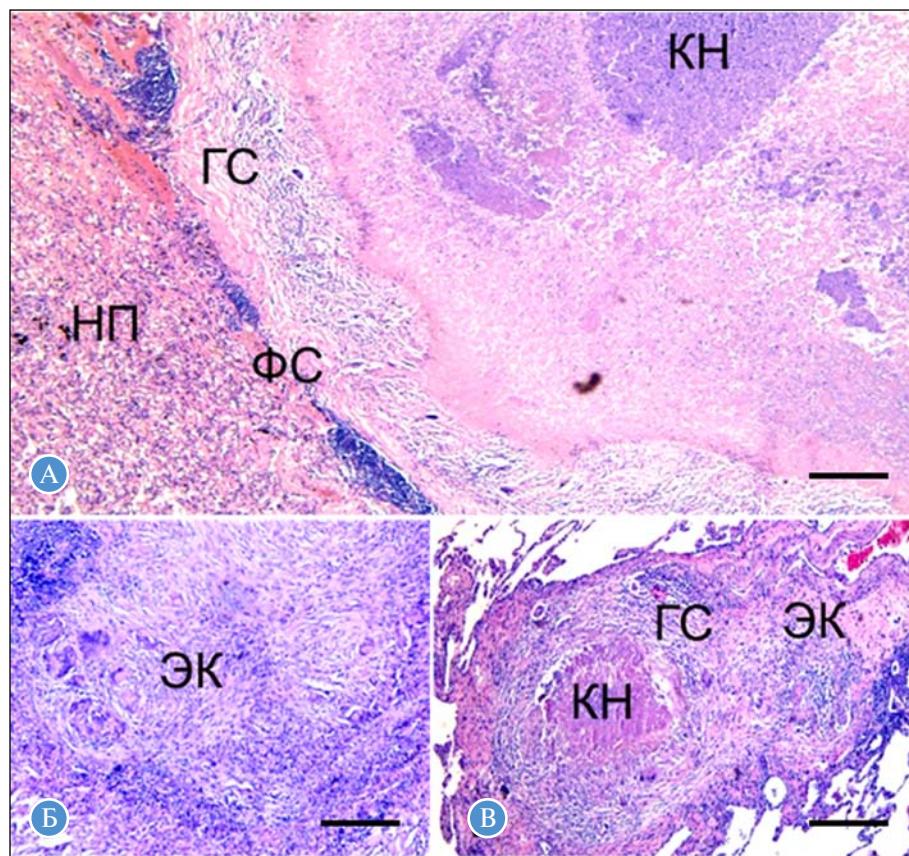


Рис. 2. Туберкулемы легкого с признаками высокой активности воспалительного процесса: А — казеозный некроз с признаками расплавления, окруженный широким слоем грануляционной ткани, содержащей клеточные элементы воспаления и эпителиоидно-клеточные гранулемы; Б — очаг отсева в виде сливающихся между собой эпителиоидно-клеточных гранулом с некрозом и без; В — фокус казеозного некроза, окруженный грануляционной тканью без выраженных признаков организации. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок — 100 мкм

Примечание. КН — казеозный некроз; ГС — грануляционный слой; ФС — фиброзный слой; НП — участок неспецифической пневмонии; ЭК — эпителиоидно-клеточная гранулема.

некроза с признаками расплавления (рис. 2, А). Грануляционный слой широкий, содержит многочисленные клеточные элементы воспаления, в том числе нейтрофилы, а также сформированные эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза (см. рис. 2, А). Наблюдаются клеточная инфильтрация всей толщи капсулы, ее распространение на окружающую легочную ткань и формирование участков неспецифической пневмонии (см. рис. 2, А). На прогрессирование туберкулезного процесса указывает наличие очагов отсева в виде сливающихся между собой эпителиоидно-клеточных гранулом с некрозом и без (рис. 2, Б), а также фокусов казеозного некроза, окруженных грануляционной тканью без выраженных признаков организации (рис. 2, В).

Анализ экспрессии гена *ABCB1* и генов цитокинов *IL6*, *IL10*, *IFNG*, *TGFB1*, *TNF*, *IL1B* в разных группах туберкулем. Сравнение экспрессии генов анализа выявило более высокий уровень экспрессии в группе туберкулем с высокой активностью (ВА) специфического воспаления для генов *ABCB1*, *IL1B*, *TNF*, *TGFB1*, *IL6* по сравнению с группой умеренной активности (УА) (табл. 2). При этом для генов *ABCB1*, *IL1B*, *IL6* в группе ВА показан также и наибольший разброс диапазона данных (рис. 3), что свидетельствует о значительной гетерогенности туберкулем этой группы по данному параметру. Наиболее высокий разброс данных характерен для гена *IL6* — от минимальных значений, сравнимых с группой УА, до мак-

симальных значений в группе ВА, которые возрастают более чем в 400 раз по сравнению с группой УА.

Корреляционный анализ экспрессии генов. Проведенный корреляционный анализ показал, что наибольшее значение коэффициентов положительной корреляции экспрессии выявлено между генами *IL6* и *IL10* ($r = 0,83$) и генами *ABCB1* и *IL6* ($r = 0,78$) (рис. 4). Экспрессия *ABCB1* имеет также положительную умеренную корреляцию с *IL10* ($r = 0,55$) и умеренно отрицательную — с *IFNG* ($r = -0,41$). Слабая корреляция характерна для гена *ABCB1* с генами *IL1B* и *TGFB1* ($r = 0,29$ и $r = 0,34$ соответственно).

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования отсутствовали.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что:

- 1) ген *ABCB1* белка P-gp демонстрирует наивысший уровень экспрессии в туберкулемах с высокой активностью специфического воспаления;
- 2) экспрессия *ABCB1* в наибольшей степени коррелирует с экспрессией гена *IL6*;

Таблица 2. Анализ экспрессии генов в туберкулемах с умеренной и высокой активностью

Ген	Туберкулемы		
	Все образцы	С умеренной активностью	С выраженной активностью
<i>IL1B</i>	23,70 (13,7–67,2)	13,48 (9,86–25,0)	41,98* (21,51–99,9)
<i>IL6</i>	4,94 (1,7–54,7)	2,89 (1,79–6,19)	33,64** (1,6–265,65)
<i>IL10</i>	1,14 (0,67–2,2)	1,01 (0,74–1,73)	1,68 (0,67–4,24)
<i>IFNG</i>	3,84 (2,43–5,68)	3,16 (2,30–5,94)	3,96 (2,83–5,24)
<i>TNF</i>	10,02 (7,40–16,36)	8,03 (5,49–10,24)	11,83* (9,25–18,78)
<i>TGFB1</i>	78,40 (66,9–112,4)	69,20 (52,3–81,95)	86,48* (70,3–128,2)
<i>ABCB1</i>	63,5 (34,25–125,78)	25,00 (23,87–47,95)	102,65* (38,43–148,12)

Примечание. Даны значения медианы и квартилей 1–3 (25–75%). *N* (УА) = 15; *N* (ВА) = 20, где *N* — число пациентов. Статистически значимые различия между группами туберкулем с разной активностью воспаления: * *p* < 0,01; ** *p* < 0,05.

3) группа туберкулем ВА характеризуется большей гетерогенностью значений экспрессии генов анализа, чем группа УА;

4) в группе ВА для гена *IL6* характерен выраженный разброс значений.

Для цитокина IL-6 показано, что его повышенные уровни выявляются в плазме крови у больных туберкулезом, у которых в легких регистрируются обширные зоны туберкулезных очагов [11]. В данной статье авторы не приводят клинические формы туберкулеза легких, а оперируют показателем «площадь поражения легких» по данным рентгенологического исследования. Эти

данные согласуются с нашими данными, что повышенные уровни экспрессии IL-6 характерны для высокой активности воспаления. Повышенный уровень IL-6 характеризует преобладание в зоне специфического воспаления макрофагов, рекрутируемых из макрофагов и продуцирующих IL-6, а не резидентных макрофагов (гистиоцитов). Эти данные были получены методом транскриптомного анализа клеток (single cell RNA seq), выделенных из образцов бронхальвеолярного лаважа у пациентов с туберкулезом легких [12]. Предполагается, что IL-6 является ключевым фактором патогенеза туберкулеза, так как влияет на выработку других ци-

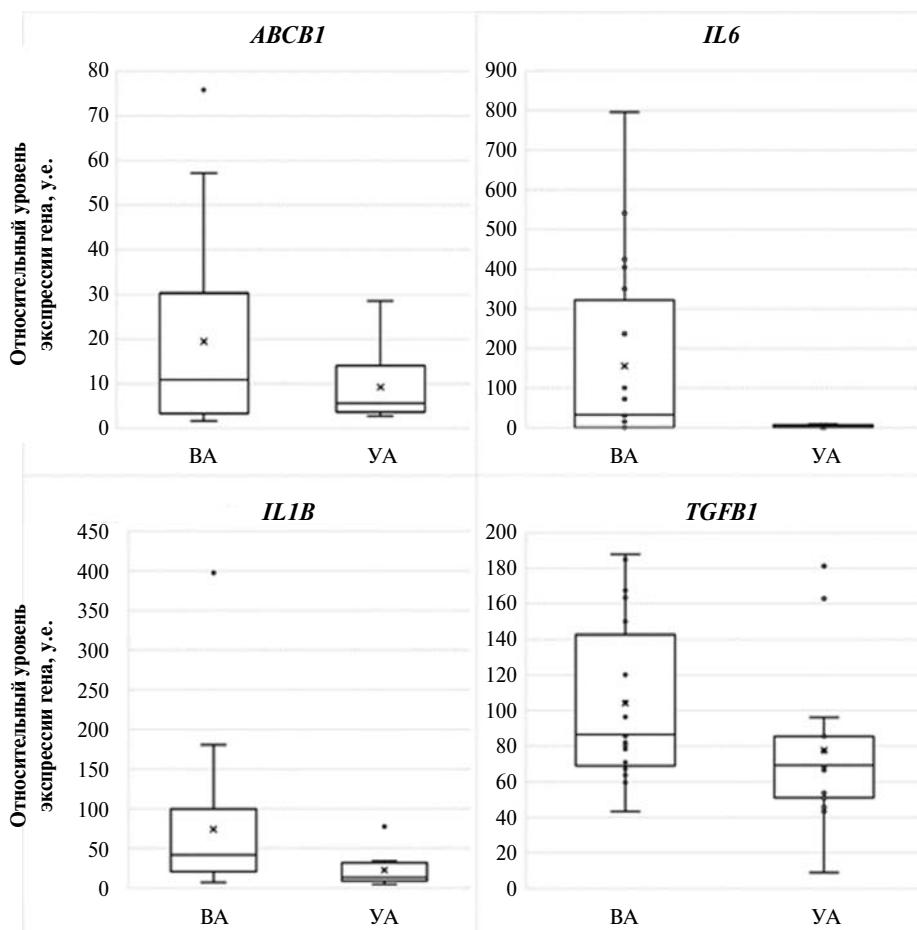


Рис. 3. Гистограммы, демонстрирующие высокий уровень экспрессии генов *ABCB1*, *IL6*, *IL1B*, *TGFB1* в туберкулемах с высокой активностью специфического воспаления

Ген	<i>ABCB1</i>	<i>IL1b</i>	<i>IL6</i>	<i>IL10</i>	<i>IFNg</i>	<i>TNFa</i>	<i>TGFb</i>
<i>ABCB1</i>	1						
<i>IL1B</i>	0,29	1					
<i>IL6</i>	0,78	0,44	1				
<i>IL10</i>	0,55	0,56	0,83	1			
<i>IFNG</i>	-0,41	0,33	-0,29	0,05	1		
<i>TNF</i>	-0,06	-0,04	-0,03	-0,07	0,20	1	
<i>TGFB1</i>	0,34	0,07	0,33	0,27	-0,09	0,27	1

Рис. 4. Матрица значимых коэффициентов корреляции Спирмена (r) между относительными уровнями экспрессии генов в легких больных с диагнозом «множественные туберкулемы»

Примечание. Значение коэффициента $r = 0,2–0,39$ — слабая корреляция; $0,40–0,59$ — умеренная; $0,6–0,79$ — сильная; $0,8–1,0$ — очень сильная корреляция. Цвет ячеек указывает на достоверные различия: $p < 0,01$ — зеленый; $p < 0,001$ — темно-зеленый.

токинов, как провоспалительных, так и противовоспалительных.

Животные с дефицитом IL-6, инфицированные *M.tb*, демонстрируют измененную реакцию Т-хелперов 1-го типа и повышение бактериальной нагрузки, что указывает на важную роль IL-6 в обеспечении защитной реакции организма к инфицированию *M.tb* [13]. Макрофаги, инфицированные *M.tb*, секрецируют IL-6, который подавляет восприимчивость неинфицированных макрофагов к IFN- γ , необходимому для борьбы с возбудителем [14].

Заржение *M.tb* мышей с нокаутными генами белков IL-1 α и IL-1 β или их рецептора IL-1R1 выявило высокий уровень их смертности, сопровождавшийся увеличением бактериальной нагрузки и обширными повреждениями легких [15]. Повышенные концентрации цитокинов IL-6, IL-1 β и IL-11 в легких в значительной степени коррелируют с прогрессированием туберкулеза у генетически восприимчивых мышей [16]. Это позволяет предположить, что и у человека совместное действие IL-6 и IL-1 β способствует развитию более активного специфического воспаления, так как в нашей работе была обнаружена повышенная экспрессия обоих цитокинов, которая также имела умеренную корреляцию между собой.

Основными источниками IL-1 β являются клетки врожденного иммунитета: моноциты, макрофаги и дендритные клетки усиливают выработку IL-1 при аэрозольном инфицировании мышей *M.tb* [17]. Нейтрофилы также проникают в легкие и фагоцитируют *M.tb*, но их вклад в выработку IL-1, по-видимому, значительно ниже. Альвеолярные макрофаги также продуцируют IL-1 β *in vivo* при инфицировании *M.tb* [18].

Терапевтическая блокада IL-1 связана с риском развития туберкулеза, что подтверждает защитную роль IL-1 при этом заболевании [19]. Однако было показано, что повышенные уровни IL-1 β и соотношения IL-1 β /IL-1RA связаны с некрозом тканей и образованием полостей у больных туберкулезом [20].

У больных туберкулезом с двусторонним или кавернозным поражением легких наблюдались достоверно более высокие уровни цитокинов TNF- α и IL-1 β в плазме крови по сравнению с больными с односторонними или некавернозными поражениями [21]. Это свидетельствует о высоких уровнях данных цитокинов при активном туберкулезном процессе и согласуется с обнаруженной нами повышенной экспрессией генов *IL1B* и *TNF* у больных с высокой активностью воспале-

ния по сравнению с больными с умеренной активностью воспаления.

Секреция IL-1 β может модулироваться также и самим возбудителем. Было обнаружено, что белок *M.tb*, кодируемый геном *zmp1*, предотвращает активацию инфламмасом и выработку IL-1 β в макрофагах мышей. Мыши, инфицированные нокаутными по *zmp1* микобактериями, демонстрировали более высокие уровни выработки IL-1 β , более низкую бактериальную нагрузку на легкие и более быстрое абацилирование, что приводило к положительному исходу заболевания [22]. Как у нечеловекообразных приматов, так и у восприимчивых к инфицированию мышей применение ингибитора IL-1 β анакирна через 2 нед после их зарождения *M.tb* в качестве дополнения к лечению линезолидом уменьшило интенсивность воспаления и повреждений тканей легких, вызванных этим антибиотиком [23].

Морфологическая картина, характерная для высокой активности воспаления, согласуется с обнаруженным повышенным уровнем экспрессии *IL1B* в образцах. Возможно, что повышенная экспрессия *IL1B* обуславливает преобладание провоспалительных реакций, которые в итоге приводят к повреждению тканей легких. Повреждения, индуцированные избыточным провоспалительным действием цитокина, могут также быть усилены действием возбудителя заболевания и способствовать нарушению регуляции воспалительных механизмов, приводящему в итоге к неблагоприятному исходу.

IL-10 — продукт клонов Т-хелперов 2-го типа после стимуляции антигеном, который блокирует выработку цитокинов клонами Т-хелперов 1-го типа. IL-10 подавляет способность макрофагов и дендритных клеток активировать Т-хелперы 1-го типа [24]. IL-10 вырабатывается не только Th2-клетками, но и большинством, если не всеми, CD4+T-клеточными субпопуляциями, включая Т-хелперы 17, В-клетки, нейтрофилы, макрофаги и некоторые субпопуляции дендритных клеток [25]. Регуляторные Т-клетки (Treg) в контексте инфекционных заболеваний также служат основным источником IL-10 [25]. Индукция IL-10 при туберкулезе может быть не просто реакцией, инициируемой организмом с целью ограничить распространение патогена. Данные, полученные при вирусных инфекциях, таких как вирус Эпштейна–Барр, свидетельствуют о том, что выработка IL-10 приводит к ослаблению иммунного ответа и развитию хронического воспаления. Как и в случае с вирус-

сами, эти наблюдения также были отмечены при туберкулезной инфекции [24].

Предполагается, что выработка IL-10 макрофагами после фагоцитоза микобактерий происходит как ответ организма-хозяина на инфицирование или может быть индуцирована бактериями, так как IL-10 блокирует созревание фаголизосом, что способствует внутриклеточному выживанию возбудителя внутри органеллы [22].

Было показано, что у больных туберкулезом легких уровень IL-10 повышен в клетках тканей легких, выделенных из образцов мокроты, плазме [26] и сыворотке крови [27].

При исследовании бронхоальвеолярного лаважа пациентов с туберкулезом легких обнаружено, что уровни IL-10 и TGF- β повышены [26, 28]. Также наблюдалось повышение уровня IL-10 в мокроте пациентов с туберкулезом легких [29]. Опираясь на сильные противовоспалительные свойства IL-10, стоило бы ожидать повышение его экспрессии в группе с умеренной активностью воспаления. Однако в нашей работе уровень экспрессии гена *IL10* статистически значимо не отличался в группах с высокой и умеренной активностью воспаления. Подобное наблюдение может быть связано с нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Согласно данным, полученным на больных COVID-19, повышение соотношения IL-6/IL-10 в сторону первого говорило о более негативном прогнозе и высокой вероятности летального исхода [30].

Среди полученных нами результатов также необходимо отметить высокую корреляцию между экспрессией *IL6* и *IL10*, что также может свидетельствовать в пользу того, что при специфическом туберкулезном воспалении важно учитывать соотношение значений экспрессии их генов или цитокинов в организме пациента.

Передача сигналов IL-6 в основном осуществляется по пути JAK/STAT, преимущественно через STAT3 [31]. Ранее нами было показано, что STAT3 также является ключевым геном, связанным с экспрессией гена *ABCB1* [32]. Наличие общих сигнальных каскадов может объяснить их высокую корреляцию между собой в туберкулемах и ставит вопрос о роли и значимости STAT3 при туберкулезе легких, что требует дальнейшего исследования.

Как IL-6, так и IL-10 активируют STAT3 и повышают экспрессию SOCS3 в макрофагах. SOCS3, в свою очередь, ингибирует передачу сигналов IL-6 посредством связывания с gp130. Таким образом, активация STAT3 через IL-6 является кратковременной. В то же время SOCS3 не блокирует активацию STAT3 через IL-10, который индуцирует длительную активацию STAT3. Считается, что IL-6, вызывающий кратковременную активацию STAT3, отвечает за его провоспалительный ответ, в то время как IL-10 индуцирует длительную активацию STAT3. Длительная активация STAT3, в свою очередь, ингибирует воспалительные реакции в макрофагах [33, 34].

На сегодняшний день данных о роли белка P-gp (ген *ABCB1*) в туберкулезном воспалении исключительно мало. Показано, что экспрессия гена *ABCB1* в легких больных туберкулезом по сравнению с генами других белков множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) находится на более высоком уровне [32]. Экспрессия *ABCB1* возрастает в макрофагах человека при инфицировании штаммами *M.tb* [35], действии провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF- α [36] или противотуберкулезного препарата рифампицина [37]. При этом информация о влиянии других противотуберкулезных пре-

паратов именно на экспрессию гена *ABCB1* отсутствует или требует уточнения.

Непосредственно субстратами P-gp являются противотуберкулезные препараты рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин [8]. Для бедаквилина на инфицированных *M.tb* мышах показано, что ингибирование P-gp верапамилом приводит к значительному снижению бактерицидной концентрации препарата [38]. Эти данные указывают на роль P-gp в снижении эффективности действия бедаквилина, хотя в настоящее время нет данных о его прямом взаимодействии с P-gp. Ингибиторы P-gp верапамил и резерпин демонстрируют снижение бактериальной нагрузки и повышение чувствительности *M.tb* к рифампицину в инфицированных *M.tb* мышах [39], что также указывает на важность разработки подходов для ингибирования P-gp при туберкулезном воспалении.

С другой стороны, сам P-gp может регулировать иммунный ответ: мыши с нокаутом по генам *Mdr1a/Mdr1b* характеризуются сниженной секрецией провоспалительных цитокинов и меньшим количеством иммунных клеток в зоне воспаления по сравнению с контролем [40]. P-gp также участвует в транспорте цитокинов из иммунных клеток: фармакологическое ингибирование P-gp снижает секрецию TNF- α , IL-2, IL-4, IL-12, INF- γ [41]. А именно эти цитокины играют важную роль в патогенезе туберкулеза.

Наиболее подробно экспрессия *ABCB1* и функции P-gp изучены в рамках исследования происхождения и развития злокачественных опухолей, их резистентности к противоопухолевой терапии и при некоторых других заболеваниях.

В экспериментах *in vitro* с использованием клеточной линии adenокарциномы НСТ-8 и лимфоцитов периферической крови здоровых доноров было показано, что в присутствии ингибиторов P-gp (верапамил) секреция клетками IL-12 прекращается [41]. Также авторы отмечают этот феномен и для других цитокинов — IL-2, IFN- γ и IL-1 β . IL-12 необходим для выработки IFN- γ дендритными клетками, а выработка IL-12 во время Т-клеточных реакций, индуцированных дендритными клетками, может влиять на индукцию ими иммунного ответа Th1 или Th2, что, в свою очередь, может быть причиной наблюдавшегося снижения уровней IFN- γ . Эти данные напрямую свидетельствуют о способности P-gp транспортировать цитокины, что может являться причиной наблюдавшегося в нашей работе дисбаланса в экспрессии *IL6* и *IL10*.

Проведенный на здоровых мышах линии C57BL/6 эксперимент продемонстрировал, что экзогенное введение мышьего IL-6 подавляет экспрессию ABC-переносчиков, в том числе *ABCB1*, в клетках печени [42]. В материале утверждается, что опосредованное IL-6 подавление экспрессии ABC-транспортеров в клетках печени может происходить посредством активации NF- κ B с помощью STAT3. Однако обнаруженная в нашей работе корреляция между экспрессией *IL6* и *ABCB1* является положительной, что может говорить о нарушении иммунной регуляции в случае специфического туберкулезного воспаления.

Методом секвенирования РНК в образцах adenокарциномы молочной железы было обнаружено, что экспрессия мРНК *ABCB1* коррелировала с метастазированием в лимфатические узлы и низкой выживаемостью пациентов с раком молочной железы. Высокая экспрессия *ABCB1* коррелировала с повышенной экспрессией *IL6*, *CSF1*, *CSF3* [43]. Полученные авторами данные о корреляции экспрессии *IL6* и *ABCB1* согласуются с нашими и гово-

предает в пользу присутствия влияния P-gp на экспрессию цитокинов при воспалении, в том числе продуктивном, к которому можно отнести туберкулезное воспаление и патологии молочной железы.

В исследованиях, посвященных роли *ABCB1* в развитии нейродегенеративных заболеваний, показано, что блокирование P-gp во время индуцированной дендритными клетками активации Т-клеток предотвращало специфическую пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, которая сопровождалась снижением секреции провоспалительных цитокинов TNF- α и IFN- γ [44]. Это согласуется с наблюдениями, полученными в нашей работе, так как экспрессия *IL10* — гена противовоспалительного цитокина — значимо не отличалась в группах с разной активностью воспаления.

Другие наблюдения, полученные на опухолевых моделях, проясняют роль *ABCB1* в формировании лекарственной устойчивости соматических клеток. В эксперименте *in vitro* клетки гепатоцеллюлярной карциномы развивали резистентность к ленватинибу путем активации EGFR и стимуляции нисходящего сигнального пути EGFR–STAT3–*ABCB1*, что сопровождалось нарушением метаболизма холестерина и активацией липидного рафта. *ABCB1* активировался EGFR липидзависимым образом, что значительно усиливало экзоцитоз ленватиниба, опосредуя резистентность [45].

В эксперименте на клеточных линиях карциномы легкого исследование показало, что бутират натрия, применяемый для терапии злокачественных опухолей легких, может усиливать экспрессию белка MDR P-gp в клетках рака легких. Бутират натрия индуцировал экспрессию STAT3, которая впоследствии запускала активацию транскрипции *ABCB1* [46].

Функциональная активность P-gp также может зависеть от присутствия в гене *ABCB1* одноклеточные полиморфизмы (SNPs). Самым изученным в контексте туберкулеза легких является rs1045642 (C3435T), синонимичная замена в 26-м экзоне гена *ABCB1*. Имеются данные, что этот SNP влияет на всасываемость лекарств в кишечнике при пероральном приеме и на их фармакокинетику [47]. При этом данные о клинической значимости полиморфизма rs1045642 (C3435T) при химиотерапии туберкулеза легких достаточно противоречивы [48], подчеркивается необходимость увеличения размеров выборок [49] и дополнительных исследований, чтобы установить влияние полиморфизма *ABCB1* на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов. Открытым также остается вопрос о взаимосвязи между полиморфизмом *ABCB1* и активностью туберкулезного воспаления у больных туберкулемами или другими формами туберкулеза легких.

Суммируя результаты нашего исследования и данные литературы, мы полагаем, что проведенный ПЦР-анализ операционного материала позволяет нам выделить экспрессию генов *ABCB1*, *IL6* и *IL10* как наиболее перспективных для оценки активности специфического воспаления и его тенденции к прогрессированию или заживлению. Мы предполагаем, что в группе ВА высокие уровни экспрессии гена *IL6* могут свидетельствовать о прогрессировании воспаления, а низкие — о снижении активности воспаления и тенденции к зашиванию. Мы предполагаем, что эта панель генов может быть биомаркером активности туберкулезного воспаления в рамках разработки подходов для персонализированной медицины у больных туберкулемами легких. Требуется дальнейший анализ экспрессии этих генов

и сопоставление с данными уровней цитокинов IL-6 и IL-10 в операционном материале. Следует отметить, что использование ингибиторов IL-6 изучается для борьбы с цитокиновым штормом при туберкулезе [50] и предотвращения рецидивов туберкулеза у больных ревматоидным артритом [51]. Отдельно следует отметить возможность фармакологического ингибирования активности P-gp. В настоящее время разрабатывается новое поколение специфичных ингибиторов P-gp, в том числе и для повышения действия препаратов химиотерапии, которые являются субстратами для P-gp. Так как высокий уровень корреляции между *ABCB1* и *IL6*, *IL10* и *IL6* указывает на их совместное участие в туберкулезном воспалении и общие сигнальные пути, то таким перспективным подходом может быть использование ингибиторов STAT3 [36].

Заключение

Принимая во внимание рост числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, противотуберкулезная терапия нуждается в повышении эффективности. Подход HDT как часть патогенетической терапии позволяет изменить ход клеточных механизмов собственно больного в процессе борьбы с патогеном, приводя к более положительному исходу заболевания. Глубокое понимание механизмов, лежащих в основе специфического воспаления, необходимо для разработки оптимальных стратегий терапии, направленной на пациента.

Наша работа расширяет имеющиеся данные о развитии туберкулезного воспаления и задействованных в нем молекулярных механизмах. В операционном материале больных туберкулезом легких нами была обнаружена положительная корреляция между экспрессией генов ключевых про-/противовоспалительных цитокинов и *ABCB1*. Зависимость экспрессии от активности воспаления и корреляция с ведущими цитокинами туберкулезного воспаления, особенно при его высокой активности, указывает на важную роль белка P-gp в патогенезе туберкулеза легких и регуляции активности воспаления. Дальнейшее уточнение функций P-gp при туберкулезном воспалении может быть важным шагом в разработке новых подходов к лечению туберкулеза в рамках HDT и персонализированной медицины.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы «Влияние противотуберкулезных препаратов на белки множественной лекарственной устойчивости клеток человека (МЛУ-СКМ) при туберкулезе легких», рег. № 122041100257-9. Рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.Э. Эргешов — осуществление общего руководства работой, прочтение и одобрение рукописи для публикации; М.В. Ерохина — руководство исследованием, дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи; Е.Н. Павлова — дизайн исследования, проведение молекулярно-генетического исследования биоматериала, статистическая обработка данных, обсуж-

дение полученных результатов, прочтение и одобрение рукописи для публикации; Л.Н. Лепеха — морфологический анализ операционного материала, прочтение и одобрение рукописи для публикации; Р.В. Тараков — проведение хирургических операций, сбор операционного материала, обсуждение полученных результатов; Е.К. Таракова — анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание статьи. Все авторы внесли значимый

вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность руководителю ЦКП Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН д.б.н. Е.Е. Воронежской за возможность использования приборной базы для получения микрофотографий гистологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Tuberculosis Report. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (accessed: 25.06.2023).
- Стерликов С.А., Русакова Л.И., Обухова О.В. Методология оценки расходов на выявление, диагностику и лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // *Менеджер здравоохранения*. — 2019. — № 1. — С. 56–63. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Obukhova OV. Methodology for estimating the costs of identifying, diagnosing and treating tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. *Manager Zdravoochranenia*. 2019;1:56–63. (In Russ.)]
- Koehler N, Andres S, Merker M, et al. Pretomanid-resistant tuberculosis. *J Infect*. 2023;86(5):520–524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.01.039>
- Ismail NA, Omar SV, Moultrie H, et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):496–506. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00470-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00470-9)
- Cubillos-Angulo JM, Nogueira BMF, Arriaga MB, et al. Host-directed therapies in pulmonary tuberculosis: Updates on anti-inflammatory drugs. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:970408. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.970408>
- Ahmed S, Raqib R, Guðmundsson GH, et al. Host-Directed Therapy as a Novel Treatment Strategy to Overcome Tuberculosis: Targeting Immune Modulation. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(1):21. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010021>
- Wallis RS, Ginindza S, Beattie T, et al. Lung and blood early biomarkers for host-directed tuberculosis therapies: Secondary outcome measures from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(2):e0252097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252097>
- Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(Database issue):D668–72. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkj067>
- van der Deen M, Timens W, Timmer-Bosscha H, et al. Reduced inflammatory response in cigarette smoke exposed Mrp1/Mdr1a/lb deficient mice. *Respir Res*. 2007;8(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-49>
- Ерохина М.В., Лепеха Л.Н. Участие белков МЛУ клеток легкого в снижении эффективности действия противотуберкулезных препаратов // *Вестник ЦНИИТ*. — 2020. — № 1. — С. 5–20. [Erokhina MV, Lepekha LN. The impact of MDR associated proteins of lung cells on reducing effectiveness of TB drugs. *Bulletin of the Central Research Institute of Telecommunications*. 2020;1:5–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S258766782001001X>
- Báez-Saldaña R, López-Arteaga Y, Bizarrón-Muro A, et al. A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(11):e78926. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078926>
- Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*. 2020;181(7):1475–1488.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006>
- Saunders BM, Frank AA, Orme IM, et al. Interleukin-6 induces early gamma interferon production in the infected lung but is not required for generation of specific immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*. 2000;68(6):3322–3326. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.68.6.3322-3326.2000>
- Nagabhushanam V, Solache A, Ting LM, et al. Innate inhibition of adaptive immunity: *Mycobacterium tuberculosis*-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma. *J Immunol*. 2003;171(9):4750–4757. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.9.4750>
- Bohrer AC, Tocheny C, Assmann M, et al. Cutting Edge: IL-1R1 Mediates Host Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* by Trans-Protection of Infected Cells. *J Immunol*. 2018;201(6):1645–1650. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800438>
- Lyadova IV, Tsiganov EN, Kapina MA, et al. In Mice, Tuberculosis Progression Is Associated with Intensive Inflammatory Response and the Accumulation of Gr-1dim Cells in the Lungs. *PLoS One*. 2010;5(5):e10469. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010469>
- Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol*. 2011;4(3):252–260. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2011.13>
- Cohen SB, Gern BH, Delahaye JL, et al. Alveolar Macrophages Provide an Early *Mycobacterium tuberculosis* Niche and Initiate Dissemination. *Cell Host Microbe*. 2018;24(3):439–446.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.001>
- He D, Bai F, Zhang S, et al. High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(6):842–847. doi: <https://doi.org/10.1128/cvi.00049-13>
- Tsao TCY, Hong Jh, Li LF, et al. Imbalances between tumor necrosis factor- α and its soluble receptor forms, and interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis. *Chest*. 2000;117(1):103–109. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.103>
- Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, et al. Plasma Proinflammatory Cytokines Are Markers of Disease Severity and Bacterial Burden in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):ofz257. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz257>
- Master SS, Rampini SK, Davis AS, et al. Mycobacterium tuberculosis Prevents Inflammasome Activation. *Cell Host Microbe*. 2008;3(4):224–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.03.003>
- Winchell CG, Mishra BB, Phuah JY, et al. Evaluation of IL-1 Blockade as an Adjunct to Linezolid Therapy for Tuberculosis in Mice and Macaques. *Front Immunol*. 2020;11:891. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00891>
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19(1):683–765. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
- Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170–181. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2711>
- Almeida AS, Lago PM, Boechat N, et al. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *J Immunol*. 2009;183(1):718–731. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801212>
- Verbon A, Juffermans N, Van Deventer SJ, et al. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(1):110–113. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00783.x>
- Bonecini-Almeida MG, Ho JL, Boéchat N, et al. Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor beta (TGF-beta) and analysis of TGF-beta receptors I and II in active tuberculosis. *Infect Immun*. 2004;72(5):2628–2634. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.72.5.2628-2634.2004>

29. Huard RC, Chitale S, Leung M, et al. The mycobacterium tuberculosis complex-restricted gene cfp32 encodes an expressed protein that is detectable in tuberculosis patients and is positively correlated with pulmonary interleukin-10. *Infect Immun.* 2003;71(12):6871–6883. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.12.6871-6883.2003>
30. Azaiz MB, Jemaa AB, Sellami W, et al. Deciphering the balance of IL-6/IL-10 cytokines in severe to critical COVID-19 patients. *Immunobiology.* 2022;227(4):152236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152236>
31. Tanaka T, Narasaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
32. Pavlova EN, Lepetka LN, Rybalkina EYu, et al. High and Low Levels of ABCB1 Expression Are Associated with Two Distinct Gene Signatures in Lung Tissue of Pulmonary TB Patients with High Inflammation Activity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14839. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241914839>
33. Niemand C, Nimmesgern A, Haan S, et al. Activation of STAT3 by IL-6 and IL-10 in primary human macrophages is differentially modulated by suppressor of cytokine signaling 3. *J Immunol.* 2003;170(6):3263–3272. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.6.3263>
34. Wang H, Laffil F, Kong X, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in liver diseases: a novel therapeutic target. *Int J Biol Sci.* 2011;7(5):536–550. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.536>
35. Wu Q, Hossfeld A, Gerberick A, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis Enhancement of Macrophage P-Glycoprotein Expression and Activity on Intracellular Survival During Antituberculosis Drug Treatment. *J Infect Dis.* 2019;220(12):1989–1998. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz405>
36. Liu J, Zhou F, Chen Q, et al. Chronic inflammation up-regulates P-gp in peripheral mononuclear blood cells via the STAT3/Nf- κ b pathway in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis mice. *Sci Rep.* 2015;5:13558. doi: <https://doi.org/10.1038/srep13558>
37. Pavlova EN, Erokhina MV, Rybalkina EYu, et al. The Effect of Rifampicin on the Induction of MDR1/P-gp Activity in Proinflammatory Human Macrophages. *Antibiot Khimoter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(3–4):16–22. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-16-22>
38. Gupta S, Tyagi S, Bishai WR. Verapamil increases the bactericidal activity of bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):673–676. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.04019-11>
39. Louw GE, Warren RM, Gey van Pittius NC, et al. Rifampicin reduces susceptibility to ofloxacin in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis through efflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):269–276. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1924OC>
40. van der Deen M, Timens W, Timmer-Bosscha H, et al. Reduced inflammatory response in cigarette smoke exposed Mrp1/Mdr1a/1b deficient mice. *Respir Res.* 2007;8(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-49>
41. Drach J, Gsur A, Hamilton G, et al. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. *Blood.* 1996;88(5):1747–1754.
42. Abualsunun WA, Sahin C, Cummins CL, et al. Essential role of STAT3 dependent NF- κ B activation on IL-6-mediated downregulation of hepatic transporters. *Eur J Pharm Sci.* 2020;143:105151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105151>
43. Chen HK, Chen YL, Wang CY, et al. ABCB1 Regulates Immune Genes in Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2023;15:801–811. doi: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S421213>
44. Kooij G, Backer R, Koning JJ, et al. P-Glycoprotein acts as an immunomodulator during neuroinflammation. *PLoS One.* 2009;4(12):e8212. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008212>
45. Hu B, Zou T, Qin W, et al. Inhibition of EGFR Overcomes Acquired Lenvatinib Resistance Driven by STAT3–ABCB1 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* 2022;82(20):3845–3857. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-4140>
46. Zhao L, Bin S, He HL, et al. Sodium butyrate increases P-gp expression in lung cancer by upregulation of STAT3 and mRNA stabilization of ABCB1. *Anticancer Drugs.* 2018;29(3):227–233. doi: <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000588>
47. Woodahl EL, Ho RJ. The role of MDR1 genetic polymorphisms in interindividual variability in P-glycoprotein expression and function. *Curr Drug Metab.* 2004;5(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200043489108>
48. Naidoo A, Chirehwa M, Ramsuran V, et al. Effects of genetic variability on rifampicin and isoniazid pharmacokinetics in South African patients with recurrent tuberculosis. *Pharmacogenomics.* 2019;20(4):225–240. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0166>
49. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenetics Genomics.* 2011;21(3):152–161. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283385a1c>
50. Boni FG, Hamdi I, Koundi LM, et al. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infect Genet Evol.* 2022;97:105166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105166>
51. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8909834. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8909834>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ерохина Мария Владиславовна, д.б.н., доцент [*Maria V. Erokhina*, PhD in Biology, Associate Professor];
адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2 [address: 2 Yauzskaya alleya, 107564, Moscow, Russia];
e-mail: masha.erokhina@gmail.com, SPIN-код: 8033-0860, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7256-4679>

Эргешов Атаджан Эргешович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Atadzhhan E. Ergeshov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: cniit@ctrri.ru, SPIN-код: 8372-1666, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Павлова Екатерина Николаевна, к.б.н. [*Ekaterina N. Pavlova*, PhD in Biology]; e-mail: guchia@gmail.com, SPIN-код: 8311-7260, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5662-3715>

Лепеха Лариса Николаевна, д.б.н., профессор [*Larisa N. Lepetka*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: lep3@yandex.ru, SPIN-код: 6228-8382, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6894-2411>

Тарасов Руслан Вячеславович, к.м.н. [*Ruslan V. Tarasov*, MD, PhD]; e-mail: etavnai@yandex.ru, SPIN-код: 4245-1560, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Тарасова Екатерина Константиновна, магистр биол. наук [*Ekaterina K. Tarasova*, Master of Biology]; e-mail: shalioto6@gmail.com, SPIN-код: 5661-8640, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0438-7233>

Григорий Григорьевич Кармазановский



474

11 августа 2024 г. ушел из жизни Григорий Григорьевич Кармазановский, заведующий отделом лучевых методов диагностики Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

В 1982 г. Григорий Григорьевич окончил с отличием Одесский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, и далее с 1984 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского он прошел путь от старшего лаборанта отделения компьютерной томографии до заведующего отделением (с 1995 г.), заведующего отделом лучевых методов диагностики.

Академик Г.Г. Кармазановский являлся пионером отечественной компьютерной томографии, одним из ведущих ученых в области лучевой диагностики. Получили широкую известность его уникальные технологии для диагностики злокачественных новообразований печени и желчных протоков, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, заболеваний сердечно-сосудистой системы, их дифференциальная диагностика.

Под руководством Г.Г. Кармазановского внедрены методики трехмерного моделирования хирургических операций, компьютерной томографии всего тела, КТ/МРТ-патоморфологических сопоставлений, программы обследования пациентов с применением низкодозовой МСКТ и технологии комплексного применения нерентгеновской диагностики (МРТ с гепатоспецифи-

ческими контрастными веществами в сочетании с МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, УЗИ с контрастным усиливанием). Последние несколько лет он посвятил внедрению радиомики, радиогеномики и искусственного интеллекта в лучевую диагностику. Научные исследования, проводимые под его руководством, стали первыми в мире и создали основу использования радиомики при диагностике новообразований гепатопанкреато-дуodenальной зоны и других локализаций.

Г.Г. Кармазановский — создатель одной из крупных школ специалистов лучевой диагностики в абдоминальной хирургии и онкологии в нашей стране, под его руководством защищено 50 кандидатских и 11 докторских диссертаций. Он автор более 850 публикаций в области клинической медицины, 36 монографий и руководств для врачей, 2 авторских свидетельств и 2 патентов. Лауреат нескольких государственных премий и наград, в том числе удостоен звания «Заслуженный деятель науки».

Профессиональный и жизненный путь Григория Григорьевича неразрывно связан с Центром хирургии им. А.В. Вишневского. Он отдал Центру 40 лет своей жизни. Здесь он состоялся как врач и как ученый. Он был одним из ярких его представителей. Его ум и эрудиция, неординарное мышление и собственное мнение обо всем, что происходило вокруг него, сделали его одним из лидеров, определяющих вектор развития Центра.

Перестало биться сердце этого удивительного человека, но в наших сердцах всегда будет жить светлая память о нем! Мы искренне скорбим вместе с его родными и близкими!

Валерий Иванович Сергиенко



19 августа 2024 г. ушел из жизни большой ученый, академик РАН Валерий Иванович Сергиенко.

Он был выпускником 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, учеником, соавтором и соратником академика Ю.М. Лопухина.

Валерий Иванович посвятил себя теоретической и прикладной медицине и сумел достичь выдающихся успехов в различных сферах. В.И. Сергиенко — создатель целого направления — биомедицинской электрохимии. Много лет он посвятил исследованиям процессов окислительной детоксикации, уделив особое внимание механизмам окисления компонентов крови. В.И. Сергиенко разработал аппарат для получения гипохлорита натрия — дезинфицирующего средства, широко используемого сегодня в медицинской практике. За это изобретение в 1996 г. он был удостоен Премии Правительства РФ.

В 1989 г. Валерий Иванович получил Государственную премию РСФСР за вклад в разработку новых методов диагностики и лечения атеросклероза.

Под руководством академика Сергиенко и при его участии разработаны и внедрены: препарат «Панавир» (премия Правительства РФ 2013 г.); глазные капли «Севитин» для лечения заболеваний глаз, сопровождающихся нарушениями метаболизма и деструкцией различных тканей; создана уникальная диагностическая система «ТБ-тест» для обнаружения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

С 2006 по 2015 г. В.И. Сергиенко руководил НИИ физико-химической медицины (ныне — ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России), до последнего дня оставался научным руководителем Центра.

Заслуги академика В.И. Сергиенко отмечены Государственной премией РСФСР, премиями Правительства

РФ, орденами, званиями и медалями. В этом году за особые заслуги в научно-исследовательском и практическом здравоохранении он получил свою последнюю прижизненную награду — орден Александра Невского.

В.И. Сергиенко вел большую общественную и научно-организационную работу: был членом бюро Отделения медицинских наук РАН, заместителем академика-секретаря секции медико-биологических наук ОМН РАН, членом Президиума РАН. С 2006 г. В.И. Сергиенко являлся председателем Комитета ТПП РФ по предпринимательству в здравоохранении и медицинской промышленности. В марте 2016 г. был избран в состав Совета Торгово-промышленной палаты Российской Федерации, был членом Общественного совета при Минздраве России, Рабочей группы по здравоохранению Экспертного совета при Правительстве РФ, Экспертного совета по развитию медицинской промышленности при комитете Государственной Думы РФ, председателем Экспертной комиссии РАН по направлению «Медицина».

Большое внимание академик В.И. Сергиенко уделял пропаганде физико-химической медицины, являясь членом редколлегий журналов «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», «Вестник РАМН».

Академик Сергиенко — автор более 60 изобретений, его перу принадлежат фундаментальные монографии и учебные пособия, по его учебникам сегодня учатся студенты медицинских вузов страны. Под его руководством защищено 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Помимо науки Валерий Иванович всерьез увлекался фотографией, прекрасно знал историю, был крайне интересным и эрудированным собеседником. Нам его будет очень не хватать.