



Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool

© Мишинова С. А.¹, Колбин С. А.¹, Вербицкая Е. В.¹, Алексеева Н. П.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», математико-механический факультет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Global Trigger Tool — надёжный метод выявления нежелательных явлений, демонстрирующий положительную прогностическую ценность и значительную чувствительность в том числе среди пациентов с COVID-19.

Цель работы. Создание и применение адаптированного триггерного инструмента на основе Global Trigger Tool для выявления потенциальных нежелательных явлений среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19.

Материалы и методы. Исследование включало анализ литературы, анализ спонтанных сообщений в национальной базе Российской Федерации по показанию COVID-19 за период 2020–2022 гг. ($n=873$) и применение триггерного инструмента в одноцентровом ретроспективном исследовании ($n=329$). Статистическую обработку проводили методом диспропорциональности с определением коэффициента отношения шансов репортирования. Для выявления значимых эффектов воздействия ассоциаций лекарственных средств применяли симптомно-синдромальный метод, основанный на параметризации эффектов взаимодействия при помощи полиномов Жегалкина, для отбора наиболее значимых ассоциаций использовали точный критерий Фишера.

Результаты. Среди триггеров с частотой 10 и выше по уровню смертности ($\geq 80\%$) лидировали отёк лёгких, гипотензия, дыхательная недостаточность, что соответствует симптомам инфекции COVID-19. Диспропорционально высокая частота развития дыхательной недостаточности ассоциирована с применением фавипиравира. Лейкоцитоз ассоциирован с применением тофацитиниба, медикаментозное поражение печени — с применением тоцилизумаба.

Выводы. Выявленные потенциальные риски нежелательных реакций соответствуют современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: фармаконадзор; COVID-19; нежелательные реакции; сигнал; безопасность лекарственных средств; анализ диспропорциональности; количественные методы; лекарственные препараты; когортное исследование; ретроспективное исследование; Global Trigger Tool

Для цитирования: Мишинова С. А., Колбин С. А., Вербицкая Е. В., Алексеева Н. П., Гомон Ю. М. Нежелательные явления лекарственных средств среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):30-44. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-30-44>. EDN: GXECQV

Поступила: 24.01.2024. В доработанном виде: 07.02.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Adverse drug events among hospitalized COVID-19 patients. Experience with the Global Trigger Tool

© Sofya A. Mishinova¹, Aleksey S. Kolbin¹, Elena V. Verbitskaya¹, Nina P. Alekseeva^{1,2}, Yulia M. Gomon¹

¹ — First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian

² — St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. The Global Trigger Tool is a reliable method for detecting adverse events, demonstrating positive predictive value and significant sensitivity among patients with COVID-19.

The objective of this study was to develop and apply an adapted Global Trigger Tool to identify potential adverse events among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19.

Materials and methods. The study included a literature review, analysis of spontaneous reports $n=873$ in the national database of the Russian Federation for the COVID-19 indication for the period 2020–2022, and application of the trigger tool in a single-center retrospective study $n=329$. Statistical processing was performed by the method of disproportionality with the

determination of the odds ratio of reporting. The symptom-syndrome method based on parameterization of interaction effects using Zhegalkin polynomials was used to identify significant effects of drug associations; Fisher's exact test was used to select the most significant associations for occurrence.

Results. Among the triggers with a frequency of 10 or higher in terms of mortality rate ($\geq 80\%$), the leading ones were: pulmonary edema, hypotension, and respiratory failure, which is consistent with the COVID-19 clinical course of the disease. A disproportionately high incidence of respiratory failure was associated with favipiravir use. Leukocytosis associated with tofacitinib use and drug-induced liver damage associated with tocilizumab use.

Conclusions. The identified potential adverse events and their associated mortality risks among patients with moderate to severe COVID-19 allow for compliance with current clinical guidelines for the management of patients with COVID-19.

Keywords: pharmacovigilance; COVID-19; adverse drug reaction; signal; drug safety; disproportionality analysis; quantitative methods; drugs; cohort study; retrospective study; Global Trigger Tool

For citation: Mishinova SA, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Alekseeva NP, Gomom YM. Adverse drug events among hospitalized COVID-19 patients. Experience with the Global Trigger Tool. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):30-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-30-44>. EDN: GXECQV

Received: 24.01.2024. **Revision received:** 07.02.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Нежелательные явления (НЯ) лекарственных средств (ЛС) — основная причина предотвратимого вреда, связанного с оказанием медицинской помощи. Ни один из существующих на данный момент методов текущей системы фармаконадзора, разработанной более 50 лет назад, не является универсальным и зачастую не применим к современным биотехнологическим ЛС.

Инструмент Global Trigger Tool (GTT), разработанный Институтом улучшения здравоохранения США (англ. Institute for Healthcare Improvement; IHI), используют для ретроспективного анализа медицинских записей, оценки и отслеживания частоты НЯ с течением времени. Триггеры — ключевые элементы, помогающие идентифицировать потенциальные НЯ [1]. Например, переливание крови — триггер кровотечения, связанного с установкой катетера или назначением антикоагулянта. GTT демонстрирует многообещающую надёжность [2], положительную прогностическую ценность 30,4% (95% ДИ: 13,3–47,6%), и значительную чувствительность по сравнению с методом спонтанной отчётности [3].

Пациент, находящийся в отделениях интенсивной терапии в тяжёлом состоянии, подвергается большому риску развития НЯ из-за седации и необходимости использования внутрисосудистых и/или дыхательных устройств [4]. К основным клинически значимым факторам риска НЯ у пациентов с COVID-19 относят длительность пребывания в стационаре, комбинированное противовирусное лечение [5]. Частота развития НЯ у пациентов с COVID-19, которую зафиксировали исследователи с помощью GTT, составила от 37,8 до 74,2% [6].

Цель работы / The objective of this study

Создание и применение адаптированного триггерного инструмента на основе GTT для выявления потенциальных НЯ среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Определение наличия связи между выявленными НЯ и риском смертельного исхода среди пациентов.

Материалы и методы / Materials and methods

Создание адаптированного триггерного инструмента на основе GTT включало анализ литературы в международных базах данных Medline, PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Library [7], анализ спонтанных сообщений ($n=873$) в национальной базе Российской Федерации (АИС РЗН) по показанию COVID-19 за период 2020–2022 гг. [8] и применение триггерного инструмента в одноцентровом ретроспективном исследовании [9], которое было одобрено локальным этическим комитетом при СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (выписка из протокола № 6 от 22.12.2020 г.). Подписание информированного согласия участников не требовалось: отбор карточек пациентов осуществлял местный координатор, с проведением рандомизации по дате выписки.

Адаптированный триггерный инструмент был дополнен небайесовским частотным количественным статистическим методом с определением коэффициента отношения шансов репортирования (англ. reporting odds ratio; ROR) для пар «интересуемое НЯ — интересуемое ЛС» [10, 11]. Для выявления ста-

статистически значимых эффектов воздействия ассоциаций ЛС применяли симптомно-синдромальный метод [12], основанный на параметризации эффектов взаимодействия с использованием полиномов Жегалкина, для отбора наиболее значимых для возникновения НЯ ассоциаций ЛС использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В качестве НЯ рассматривали любой инцидент, причинивший вред с точки зрения пациента, требующий любого мониторинга или вмешательства, даже минимального. Алгоритм выявления потенциальных НР представлен на рисунке.

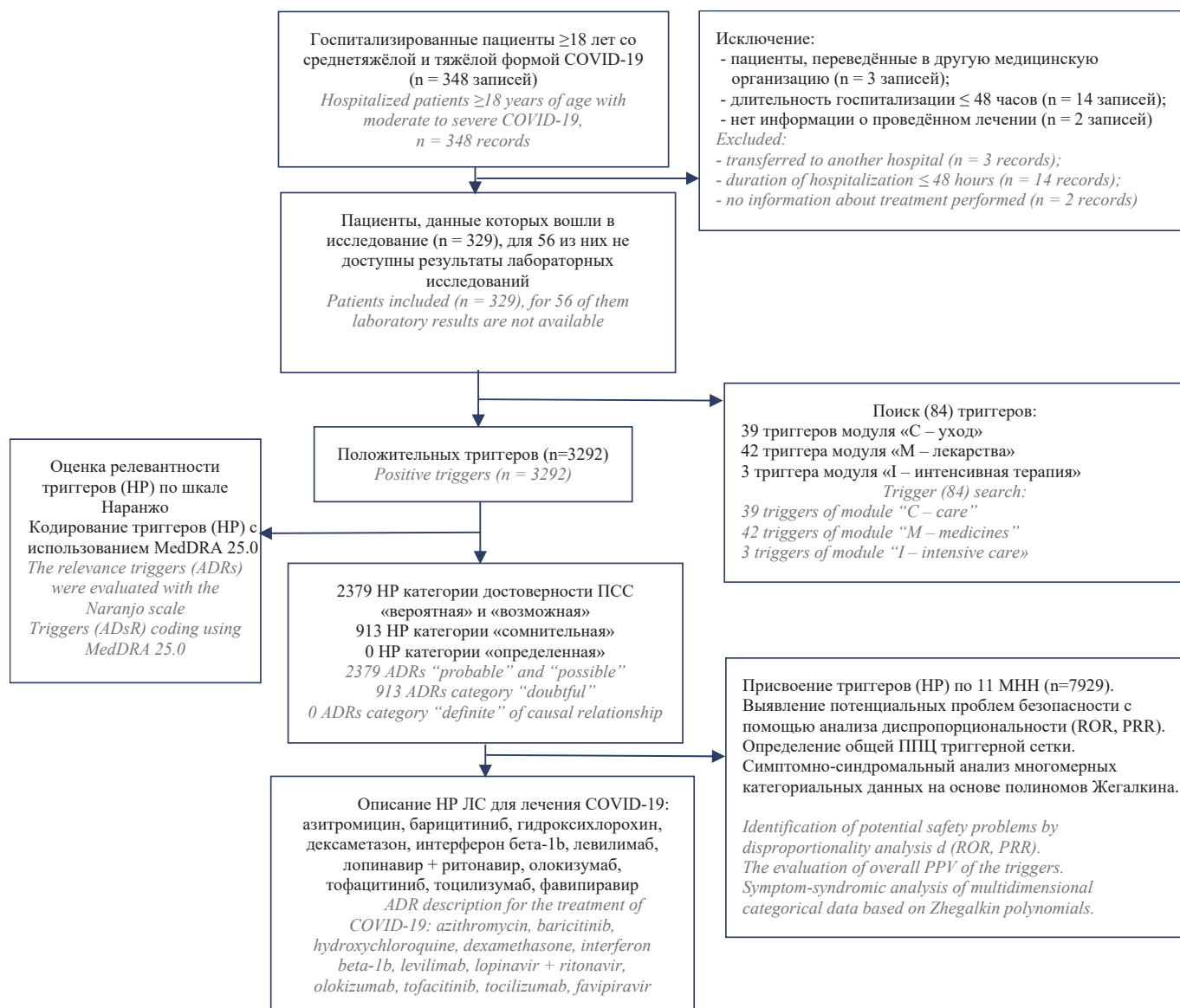


Рис. Алгоритм применения триггерного инструмента среди пациентов с COVID-19

Fig. Algorithm for use of the trigger tool among patients with COVID-19

Примечания: НР — нежелательная реакция; ПСС — причинно-следственная связь; ППЦ — положительная прогностическая ценность; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR — коэффициент отношения шансов репортирования (reporting odds ratio); PRR — коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio).

Notes: ADR — adverse drug reaction; PPV — positive predictive value; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs; ROR — reporting odds ratio; PRR — proportional reporting ratio.

На основании анализа 329 историй болезни было выявлено 3292 положительных триггера, общий по-

ложительный прогностический потенциал данного инструмента был равен 72% (см. табл. 1).

Таблица 1

Распределение триггеров ($n=3292$) среди пациентов ($n=329$) с COVID 19
по основным системно-органным классам MedDRA

Table 1

Distribution of triggers ($n=3,292$) among patients ($n=329$) with COVID-19 by main System Organ Class MedDRA

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Лабораторные и инструментальные данные Investigations	Повышение уровня молочной кислоты в крови $\geq 2,2$ ммоль/л								
	Высокий уровень мочевины в крови ≥ 16 ммоль/л								
	Пониженное содержание эритроцитов $\leq 3,80 \cdot 10^{12}/л$								
	Повышение уровня аланинаминотрансферазы ≥ 80 Ед./л								
	Отклонение от нормы соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса $> 1,75$)								
	Повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке ≥ 200 Ед./л								
	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы ≥ 100 Ед./л								
	Низкий уровень гемоглобина ≤ 100 г/л среди пациентов без анемии в анамнезе	С	51	28	23	55	20	8	71
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме ≥ 500 мс	М	18	15	3	83	12	3	80
	Увеличение АЧТВ > 100 секунд	М	15	11	4	73	11	0	100
	Повышенное международное нормализованное отношение МНО > 6	М	4	3	1	75	2	1	67
Травмы, интоксикации и осложнения процедур Injury, poisoning and procedural complications	Применение препарата по неутвержденным показаниям, не предусмотренное инструкцией	М	306	306	0	100	165	141	54
	Неэффективность при применении по неутвержденному показанию [умерли РНК+ и получали азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, тофацитиниб, тоцилизумаб, интерферон бета-1b]	М	92	90	2	98	89	1	99
	Неправильный путь введения [тоцилизумаб]	М	7	7	0	100	0	7	0

Системно-органные классы по MedDRA <i>System organ classes according to MedDRA</i>	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 <i>Trigger as a lower-level term according to MedDRA</i>	Модуль GTT <i>GTT module</i>	Положительный триггер N=3292 <i>Positive trigger</i>	Связь возможная или вероятная N=2379 <i>Possible or probable connection</i>	Связь сомнительная N=913 <i>Doubtful</i>	ППЦ (%) <i>PPV (%)</i>	Умерли N=178 <i>Died</i>	Выписаны N=151 <i>Discharged</i>	Смертность (%) <i>Mortality (%)</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Лейкоцитоз $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$	С	208	148	60	71	81	67	55
	Лимфопения $\leq 1 \cdot 10^9/\text{л}$	С	230	101	129	44	57	44	56
	Тромбоцитопения $\leq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ (кроме пациентов на химиотерапии)	М	68	49	19	72	41	8	84
	Тромбоцитоз $> 400 \cdot 10^9/\text{л}$	С	54	45	9	83	10	35	22
	Лейкопения $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$	С	60	17	43	28	11	6	65
	Нейтропения $\leq 2 \cdot 10^9/\text{л}$	М	30	13	17	43	9	4	69
	Недостаточность костного мозга: апластическая анемия, эритроциты $\leq 3,80 \cdot 10E^{12}/\text{л}$, лейкоцитов и тромбоцитов	М	22	11	11	50	10	1	91
	Лимфоцитоз $\geq 3,20 \cdot 10E^9/\text{л}$	С	12	9	3	75	2	7	22
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Отек лёгких	С	90	88	2	98	88	0	100
	Дыхательная недостаточность	С	73	62	11	85	62	0	100
	Лёгочная эмболия	С	31	30	1	97	30	0	100
	Острый респираторный дистресс-синдром	С	17	17	0	100	15	2	88
	Бронхоспазм	С	5	4	1	80	0	4	0
Инфекции и инвазии <i>Infections and infestations</i>	Бактериальная инфекция	И	297	102	195	34	59	43	58
	Внутрибольничная инфекция	И	65	57	8	88	46	11	81
	Сепсис	И	11	11	0	100	11	0	100
Нарушения метаболизма и питания <i>Metabolic and nutritional disorders</i>	Гипергликемия: $\geq 11,1$ ммоль/л среди пациентов без СД в анамнезе случайное определение в венозной плазме	М	75	61	14	81	45	16	74
	Гиперкреатинемия: ≥ 177 мкмоль/л	М	50	29	21	58	25	4	86
	Гиперамлаземия превышающая верхнюю границу нормы в три раза, ≥ 330 Ед./л	С	19	18	1	95	18	0	100
	Гипоальбуминемия	С	22	17	5	77	7	10	41
	Гипогликемия: глюкоза < 50 мг/дл (2,778 ммоль/л) среди пациентов без СД в анамнезе случайное определение в венозной плазме	М	17	15	2	88	12	3	80
	Ненамеренное снижение массы тела	М	3	3	0	100	3	0	100
	Гипокалиемия $> 6,5$ ммоль/л	М	5	2	3	40	2	0	100

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Renal and urinary tract disorders	Лейкоцитурия	С	74	56	18	76	37	19	66
	Гликозурия	М	66	50	16	76	31	19	62
	Острая задержка мочи	М	6	3	3	50	1	2	33
	Макрогематурия	М	3	2	1	67	2	0	100
Нарушения со стороны сосудов Vascular disorders	Гипотензия, неуточненная	М	78	73	5	94	73	0	100
	Тромбоз	С	13	11	2	85	7	4	64
	Гематома мягких тканей	С	7	7	0	100	1	6	14
	Носовое кровотечение	М	4	4	0	100	4	0	100
	Артериальная гипертензия	С	3	3	0	100	1	2	33
	Острое нарушение мозгового кровообращения	С	3	3	0	100	3	0	100
	Фибрилляция предсердий	С	60	48	12	80	41	7	85
	Синусовая брадикардия	С	25	22	3	88	5	17	23
	Инфаркт миокарда	С	7	7	0	100	7	0	100
	Внутрижелудочковая блокада	С	9	4	5	44	1	3	25
	Синусовая тахикардия: ЧСС ≥ 100	С	6	4	2	67	2	2	50
	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	С	8	3	5	38	2	1	67
	Трепетание предсердий	С	3	3	0	100	3	0	100
	Полная блокада правой ножки пучка Гиса	С	2	2	0	100	2	0	100
	Токсическая кардиомиопатия	С	2	2	0	100	2	0	100
	АВ-блокада второй степени	С	1	1	0	100	1	0	100
	Стенокардия	С	1	1	0	100	1	0	100
Хирургические и медицинские процедуры Surgical and medical procedures	Переливание препаратов крови и крови	С	35	29	6	83	22	7	76
	Остановка кровотечения	С	20	16	4	80	11	5	69
	Отмена лечения медицинским работником	М	21	11	10	52	4	7	36
	Терапия для нейтрализации антикоагулянта менадиона натрия бисульфит	М	13	11	2	85	10	1	91
	Терапия инсулином у пациента без сахарного диабета в анамнезе	М	19	11	8	58	9	2	82
	Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра	С	1	1	0	100	1	0	100

Системно-органные классы по MedDRA <i>System organ classes according to MedDRA</i>	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 <i>Trigger as a lower-level term according to MedDRA</i>	Модуль GTT <i>GTT module</i>	Положительный триггер N=3292 <i>Positive trigger</i>	Связь возможная или вероятная N=2379 <i>Possible or probable connection</i>	Связь сомнительная N=913 <i>Doubtful</i>	ППЦ (%) <i>PPV (%)</i>	Умерли N=178 <i>Died</i>	Выписаны N=151 <i>Discharged</i>	Смертность (%) <i>Mortality (%)</i>
Нарушения со стороны нервной системы <i>Nervous system disorders</i>	Отёк головного мозга	С	46	45	1	98	45	0	100
	Психомоторное возбуждение	М	25	22	3	88	14	8	64
	Головная боль	М	3	3	0	100	0	3	0
	Головокружение	М	3	3	0	100	1	2	33
Желудочно-кишечные нарушения <i>Gastrointestinal disorders</i>	Антибиотик-ассоциированная диарея	М	28	23	5	82	8	15	35
	Тошнота [домперидон, метоклопрамид]	М	21	18	3	86	12	6	67
	Запор	М	8	8	0	100	6	2	75
	Абдоминальный дискомфорт [дротаверин, папаверина гидрохлорид]	С	8	7	1	88	3	4	43
	Диарея	М	8	7	1	88	3	4	43
	Желудочно-кишечное кровотечение	М	7	5	2	71	3	2	60
	Асцит	С	3	1	2	33	1	0	100
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	Прогрессирование заболевания: отрицательная динамика на КТ и РГ	С	26	24	2	92	14	10	58
	Гипотермия: ≤ 36	М	16	14	2	88	12	2	86
	Полиорганная недостаточность	С	2	2	0	100	2	0	100
Нарушения со стороны иммунной системы <i>Immune system disorders</i>	Аллергия	М	11	11	0	100	6	5	55
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>Hepatobiliary disorders</i>	Медикаментозное поражение печени	М	14	10	4	71	3	7	30
	Билирубинемия общий билирубин ≥120 мкмоль/л	М	3	1	2	33	1	0	100
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Декубитальная язва	С	8	8	0	100	8	0	100

Системно-органные классы по MedDRA System organ classes according to MedDRA	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA N=84 Trigger as a lower-level term according to MedDRA	Модуль GTT GTT module	Положительный триггер N=3292 Positive trigger	Связь возможная или вероятная N=2379 Possible or probable connection	Связь сомнительная N=913 Doubtful	ППЦ (%) PPV (%)	Умерли N=178 Died	Выписаны N=151 Discharged	Смертность (%) Mortality (%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Musculoskeletal and connective tissue disorders	Артралгия	М	1	1	0	100	0	1	0
	Миалгия	М	1	1	0	100	0	1	0

Примечания: PPV — положительная прогностическая ценность; С — модуль «уход»; М — модуль «лекарства»; I — модуль «интенсивная терапия».
Note: PPV — positive predictive value; C — module «care»; M — module «medicines»; I — module «intensive care»; MedDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs.

Как показано в табл. 1, из 2379 триггеров с возможной и вероятной причинно-следственной связью наиболее частыми были: изменение лабораторных и инструментальных показателей (465, 20%); травмы, интоксикации и осложнения процедур (403, 17%), из которых 306 случаев применения ЛС по неутверждённым показаниям; нарушения со стороны крови и лимфатической системы (393, 16%) в том числе лейкоцитоз и лимфопения.

С помощью t-критерия для двух независимых выборок подтвердили влияние патогенетического и этиотропного (противовирусного) лечения на количество обнаруженных триггеров (табл. 2). Среднее количество положительных триггеров на одного пациента в выборке получающих этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 ($n=316$) — составило 10 ± 6 , в выборке без патогенетического и этиотропного (противовирусного) лечения ($n=13$) 6 ± 4 триггеров, $t=3,84$; [$p=0,002$; 95% ДИ 6,736–1,913]. Была обнаружена статистическая значимость между средним количеством триггеров среди пациентов, получающих только 1 ЛС, и пациентов, получающих в качестве патогенетической и этиотропной терапии сочетание трёх и более ЛС 8 ± 3 и 11 ± 5 соответственно ($t=3,5$; $p<0,01$).

Среднее количество триггеров на одного умершего «пролеченного» пациента было больше, чем

среднее количество триггеров на одного выжившего «пролеченного» пациента и равно 13 ± 6 против 7 ± 3 , полученное эмпирическое значение $t=11,1$ находилось в зоне значимости $p<0,01$ и косвенно подтверждало, что количество триггеров коррелирует со смертностью. Как видно из табл. 2, пребывание пациента в ОРИТ влияло на количество выявленных триггеров ($t=9,8$; $p<0,01$), а длительность госпитализации не влияло ($t=1,6$; $p>0,05$).

Для обнаружения потенциальных проблем безопасности рассматриваемых ЛС патогенетической и этиотропной терапии COVID-19 каждый положительный триггер был присвоен конкретному ЛС в листе назначений конкретного пациента. Из 7929 потенциальных триггеров 5328 расценены как имевшие возможную или вероятную причинно-следственную связь с назначением конкретного ЛС. Максимальный удельный вес показал дексаметазон — 1651 потенциальных НР на 230 пациентов, на втором месте гидроксихлорохин — 886 потенциальных НР на 118 назначений, на третьем месте азитромицин — 882 потенциальных НР на 121 назначений, далее фавипиравир — 611, лопинавир+ритонавир — 410, интерферон бета-1b — 367, левилимаб — 280, тофацитиниб — 184, тоцилизумаб — 53, барицитиниб — 4, олокизумаб — 0 НР.

Таблица 2

Патогенетическая и этиотропная терапия COVID-19 как фактор риска нежелательных реакций

Table 2

Pathogenetic and etiotropic therapy COVID-19 as a risk factor for pharmacotherapy safety issues

Лечение <i>Treatment</i>	Исход <i>Outcome</i>	Количество пациентов, N=329			Количество положительных триггеров всех категорий ПСС, N= 3292 <i>Number of positive triggers of all categories of causality</i>
		Всего <i>Total</i>	Есть результаты лабораторных исследований, n= 274 <i>Lab results are available</i>	Нет результатов лабораторных исследований, n= 55 <i>Lab results are not available</i>	
Не получали этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 <i>Did not receive etiotropic and pathogenetic therapy COVID-19</i>	Всего <i>Total</i>	13	9	4	76
	Умерли <i>Dead</i>	7	4	3	45
	Выписаны <i>Discharged</i>	6	5	1	31
Получали этиотропную и патогенетическую терапию COVID-19 <i>Received etiotropic and pathogenetic therapy COVID-19</i>	Всего <i>Total</i>	316	264	51	3216
	Умерли <i>Dead</i>	171	136	34	2216
	Выписаны <i>Discharged</i>	145	128	17	1000
Пребывание в ОРИТ <i>Stay in the intensive care unit</i>	Всего <i>Total</i>	205	162	43	2481
	Умерли <i>Dead</i>	148	117	31	2015
	Выписаны <i>Discharged</i>	57	45	12	466
Не были в ОРИТ <i>Not hospitalized in the intensive care unit</i>	Всего <i>Total</i>	124	112	12	809
	Умерли <i>Dead</i>	30	23	7	244
	Выписаны <i>Discharged</i>	94	88	6	565
<10 дней госпитализации <10 days of hospitalization	Всего <i>Total</i>	110	91	20	1179
	Умерли <i>Dead</i>	91	73	18	1088
	Выписаны <i>Discharged</i>	19	17	2	91

Лечение <i>Treatment</i>	Исход <i>Outcome</i>	Количество пациентов, N=329			Количество положительных триггеров всех категорий ПСС, N= 3292 <i>Number of positive triggers of all categories of causality</i>
		Всего <i>Total</i>	Есть результаты лабораторных исследований, n= 274 <i>Lab results are available</i>	Нет результатов лабораторных исследований, n= 55 <i>Lab results are not available</i>	
≥10 дней госпитализации ≥10 days of hospitalization	Всего <i>Total</i>	219	183	36	2111
	Умерли <i>Dead</i>	88	68	20	1171
	Выписаны <i>Discharged</i>	131	116	15	940
≥3 МНН ≥3 INNs	Всего <i>Total</i>	149	124	25	1672
	Умерли <i>Dead</i>	84	69	15	1187
	Выписаны <i>Discharged</i>	65	55	10	485
2 МНН 2 INNs	Всего <i>Total</i>	113	96	17	1104
	Умерли <i>Dead</i>	65	50	15	787
	Выписаны <i>Discharged</i>	48	46	2	317
1 МНН 1 INNs	Всего <i>Total</i>	54	44	10	438
	Умерли <i>Dead</i>	22	17	5	240
	Выписаны <i>Discharged</i>	32	27	5	198
Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ПСС — причинно-следственная связь. Notes: INN — international nonproprietary name; PSS — causal relationship.					

Среди клинических проявлений потенциальных НР лидировали изменения лабораторных и инструментальных показателей (1077 НР, 20% от общего числа выявленных НР), нарушения со стороны крови и лимфатической системы (841 НР, 16%) и нарушения со стороны дыхательной

системы, органов грудной клетки и средостения (474 НР, 9%).

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности статистическим методом анализа диспропорциональности среди пациентов с COVID-19 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты выявления потенциальных сигналов безопасности количественным методом у пациентов с COVID-19 по данным ретроспективного когортного исследования

Table 3

Results of detection of potential safety signals by quantitative method among patients with COVID-19 based on data from a retrospective cohort study

МНН INN	Триггер, как термин более низкого уровня по MedDRA Trigger as a lower-level term according to MedDRA	a	b	c	d	χ^2	p	ROR	ROR (-)	ROR (+)
ТОФА	Лейкоцитоз	20	164	313	4832	6,153	0,013	1,883	1,167	3,037
ТОЦИ	Медикаментозное поражение печени	2	51	20	5256	7,609	0,006	10,306	2,347	45,251
ФАВИ	Дыхательная недостаточность	35	577	108	4609	24,396	0,000	2,589	1,751	3,827

Примечания: ТОФА — тофацитиниб; ТОЦИ — тоцилизумаб; ФАВИ — фавипиравир; a — число пар «интересуемая нежелательная реакция — подозреваемый лекарственный препарат»; b — число пар «другие нежелательные реакции — подозреваемый лекарственный препарат»; c — число пар «интересуемая нежелательная реакция — другие лекарственные препараты»; d — число пар «другие нежелательные реакции — другие лекарственные препараты»; χ^2 — значение критерия χ^2 Пирсона; p — уровень значимости; ROR — коэффициент отношения шансов репортирования (odds ratio of reporting); ROR (—) — нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ); ROR (+) — верхняя граница 95% ДИ.
Notes: TOFA — tofacitinib; TOCI — tocilizumab; FAVI — favipiravir; a is the number of pairs “the adverse reaction of interest — the suspected drug”; b — number of pairs “other adverse reactions — suspected drug”; c — the number of pairs “the adverse reaction of interest — other drugs”; d — number of pairs “other adverse reactions — other drugs”; χ^2 — Pearson’s χ^2 test value; p — p-value; ROR — odds ratio of reporting; ROR (—) — lower limit of the 95% confidence interval (CI); ROR (+) — the upper limit of the 95% CI.

Критериям статистических сигналов безопасности соответствовали 527 пар «интересуемая НР — подозреваемый ЛС». Обращает на себя внимание сравнительно высокая частота таких НР, как дыхательная недостаточность [ROR=2,59; 95% ДИ: 1,75–3,82], ассоциированная с применением фавипиравира; лейкоцитоз [ROR=1,88; 95% ДИ: 1,17–3,03], ассоциированный с применением тофацитиниба, и медикаментозное поражение печени [ROR=10,30; 95% ДИ: 2,35–45,25] при приёме тоцилизумаба (табл. 4).

Рассматриваемые противовирусные ЛС по-разному влияли на уровень смертности среди пациентов низкого и высокого риска неблагоприятного исхода (табл. 4).

Как видно из табл. 4, высокий уровень смертности был характерен для МНН: азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, фавипиравир, интерферон бета-1b. Напротив, применение барицитиниба, олокизумаба, тоцилизумаба, левилимаба, тофацитиниба имеет положительное влияние.

Важно уточнить, что в качестве терапии COVID-19 пациенты получали различные комбинации из 11 рассмотренных МНН, в среднем по 2±1,

что затрудняет выделение подгрупп пациентов для контроля клинической безопасности проводимой терапии COVID-19 традиционным методом. Использование параметризации ассоциаций МНН полиномами Жегалкина позволило организовать поиск наиболее значимо влияющих на смертность сочетаний ЛС, в том числе ассоциированных с показателем смертности, превышающим 80% (табл. 5.)

Включение в терапию одного из ЛС (олокизумаб, барицитиниб, тоцилизумаб) было связано со снижением риска отёка лёгкого ($p=0,037$) и повышением риска антибиотик-ассоциированной диареи ($p=0,001$). Применение наиболее часто используемой пары фавипиравир в комбинации с дексаметазоном было связано с статистически значимым повышением уровня тромбоцитов ($p=0,002$), креатинфосфокиназы ($p<0,001$), частоты возникновения внутрижелудочковой блокады ($p=0,006$), лейкоцитурии ($p=0,011$) и гипотермии ($p=0,034$). Назначение тройной схемы фавипиравир+левилимаб+дексаметазон приводило к статистически значимому снижению уровня глюкозы ($p=0,004$) и альбумина ($p=0,024$) и, наоборот, повышению уровня аланинаминотрансферазы ($p=0,017$) и тромбоцитов ($p=0,002$).

Таблица 4

Смертность в группах риска

Table 4

Mortality in risk groups

МНН	Общая смертность (%)		Смертность в группе низкого риска (%)		Смертность в группе высокого риска* (%)	
	Без лечения	С лечением	Без лечения	С лечением	Без лечения	С лечением
Азитромицин	51,4	58,7	39,2	52	85,5	90,5
Барицитиниб	54,6	0	44,8	0	-	-
Гидроксихлорохин	56,4	50	45,1	43	86,2	88,9
Дексаметазон	54,5	53,9	45	43,9	94,7	84,2
Левелимаб	54,8	50	45,6	36,1	87,1	85,7
Лопинавир+ритонавир	51,9	63,5	41,2	57,1	87,1	85,7
Олокизумаб	54,3	0	-	-	88	0
Тофацитиниб	56,1	32,1	46,3	22,7	88,6	66,7
Фавипиравир	50,4	63,7	43,1	48,3	83,7	90,9
Тоцилизумаб	55,3	0	45,3	0	88	0
Интерферон бета-1b	52	64,3	41,4	58,1	87,3	84,6

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; * — новообразования (C00 — D48), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушениями обмена веществ (E00 — E90), болезни нервной системы (G00 — G99), болезни системы кровообращения (I00 — I99), болезни органов дыхания (J00 — J99), комбинация ≥ 3 хронических заболеваний, возрасте ≥ 65 лет, госпитализация в ОРИТ.

Notes: INN — international nonproprietary name; * — neoplasms (C00 — D48), diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders (E00 — E90), diseases of the nervous system (G00 — G99), diseases of the circulatory system (I00 — I99), diseases of the respiratory system (J00 — J99), combination of ≥ 3 chronic diseases, age ≥ 65 years, hospitalization in the ICU.

Таблица 5

Приращение триггеров с высокой смертностью при действии сочетания трёх лекарственных средств

Table 5

The increment of triggers with high mortality during the action of a combination of three drugs

Триггеры	Количество положительных триггеров	d. plus	Ассоциация	p. plus
Отек лёгких	88	39,441	Фавипиравир без дексаметазона и без тофацитиниба	0,041
Гипотензия	73	31,073	Азитромицин+фавипиравир без гидроксихлорохина	0,018
Уровень мочевины в крови ≥ 16 ммоль/л	65	21,678	Сочетание левелимаба с фавипиравиром без тофацитиниба	<0,0001
Отклонение от нормы соотношения АСТ/АЛТ	51	44,154	Гидроксихлорохин в сочетании с фавипиравиром без левелимаба	0,022
Отек головного мозга	45	20,272	Фавипиравир без тофацитиниба и левелимаба	0,003
Повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке ≥ 200 Ед./л	42	54,647	Гидроксихлорохин+ фавипиравир	0,044

Триггеры	Количество положительных триггеров	d. plus	Ассоциация	p. plus
Лёгочная эмболия	30	52,323	Тофацитиниб+фавипиравир без левелимаба	0,041
Гиперкреатинемия ≥ 177 мкмоль/л	29	92,620	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без лопинавир+ритонавира	0,006
Гиперамилаземия ≥ 330 Ед./л	18	17,785	Азитромицин+дексаметазон без фавипиравира	0,014
Гипогликемия <50 мг/дл	15	44,796	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без азитромицина	0,018
Удлинение интервала QT ≥ 500 мс	15	38,509	Фавипиравир без дексаметазона и без левелимаба	0,029
Гипотермия	14	22,078	Азитромицин +гидроксихлорохин+дексаметазон	0,005
Недостаточность костного мозга	11	66,077	Тофацитиниб+Фавипиравир без левелаба	0,003
Терапия для нейтрализации антикоагулянта	11	62,023	Гидроксихлорохин+интерферон бета-16 без азитромицина	$<0,0001$
Увеличение АЧТВ >100 секунд	11	27,708	Дексаметазон+интерферон бета-16 без азитромицина	$<0,0001$
		26,117	Дексаметазон+лопинавир+ритонавир без азитромицина	$<0,0001$

Примечания: d. plus — положительная разность между процентом триггеров при наличии указанной ассоциации МНН и без нее; p. plus — значимость отклонения от нуля этой разности.

Notes: d. plus — the positive difference between the percentage of triggers with and without the specified INN association; p. plus — the significance of the deviation from zero of this difference.

Заключение / Conclusion

Выявление факторов риска НР представляет практический интерес в отношении прогнозирования их развития в реальной клинической практике [5]. К подтверждённым клинически значимым факторам, увеличивающим риск НР у пациентов с COVID-19, отнесены наличие этиотропной и патогенетической терапии, особенно комбинированной в количестве 3 и более ЛС, пребывание пациента в ОРИТ.

Лидеры по числу спонтанных сообщений в АИС РЗН «нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей» в данном исследовании встречались редко ($n=11$), как и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта ($n=69$).

Среди триггеров, встречавшихся с частотой 10 и выше, по уровню смертности ($\geq 80\%$) лидировали: отёк лёгких, гипотензия, дыхательная недостаточность, что соответствует представлениям о кли-

ническом течении заболевания COVID-19. Диспропорционально высокая частота развития дыхательной недостаточности, ассоциирована с применением фавипиравира. Лейкоцитоз был ассоциирован с применением тофацитиниба, а медикаментозное поражение печени — с применением тоцилизумаба.

Выявленные с помощью адаптированного триггерного инструмента потенциальные НР и связанные с ними риски смертельного исхода среди пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19 позволяют заключить неудовлетворительный уровень безопасности, характерный для МНН: азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, фавипиравир, интерферон бета-1b. Напротив, применение барицитиниба, олокизумаба, тоцилизумаба, левелимаба, тофацитиниба имеет положительное влияние на частоту значимых потенциальных НР и исход госпитализации, что соответствует современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Мишинова С. А.* — концепция исследования, написание текста рукописи; *Колбин А. С.* — концепция исследования, редактирование текста рукописи; *Вербицкая Е. В.* — статистический анализ данных; *Алексеева Н. П.* — симптомно-синдромальный анализ многомерных категориальных данных на основе полиномов Жегалкина; *Гомон Ю. М.* — концепция ретроспективного исследования, местная координация на базе исследовательского центра.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено на заседании локального независимого этического комитета при СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», протокол заседания № 6, 22.12.2020 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

РИНЦ SPIN-код: 3719–8737

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Вербицкая Елена Владимировна — к. б. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

РИНЦ SPIN-код: 4701–8118

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Mishinova SA* — study concept, manuscript writing; *Kolbin AS* — study concept, manuscript editing; *Verbitskaya EV* — statistical analysis of data; *Alexeeva NP* — Symptom-syndromal analysis of multivariate categorical data based on Zhegalkin polynomials; *Gomon JM* — retrospective study concept, local coordination on the basis of the research center.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Ethics approval

The Bioethics Committee at the Local Independent Ethics Committee at St. George's City Hospital of St. George the Great Martyr, Minutes of Meeting No. 6, 22.12.2020.

ABOUT THE AUTHORS

Sofya A. Mishinova — Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

RSCI SPIN code: 3719–8737

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

RSCI SPIN code: 7966–0845

Elena V. Verbitskaya — PhD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

RSCI SPIN code: 4701–8118

Алексеева Нина Петровна — к. ф.-м. н., доцент, Санкт-Петербургский Государственный Университет, математико-механический факультет, Российская Федерация, Санкт-Петербург

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-6739>

РИНЦ SPIN-код: 2478–2746

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

РИНЦ SPIN-код: 1839–9558

Nina P. Alexeyeva — PhD, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, St. Petersburg State University, Faculty of Mathematics and Mechanics, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8837-6739>

RSCI SPIN code: 2478–2746

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

RSCI SPIN code: 1839–9558

Список литературы / References

- Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009. (Available on www.IHI.org).
- Sharek PJ. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *AHRQ WebM&M*. 2012;2012(5):120.
- Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM, et al. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Health Care*. 2009 Aug;21(4):301-7. doi: 10.1093/intqhc/mzp027.
- Dillner P, Eggenschwiler LC, Rutjes AWS, et al. Incidence and characteristics of adverse events in paediatric inpatient care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf*. 2023 Mar;32(3):133-149. doi: 10.1136/bmjqs-2022-015298.
- Крюков А.В., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В., и др. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):326-344. [Kryukov AV, Zhiryakova AS, Shevchuk YuV, et al. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: a literature review. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):326-344. (In Russ.)]. doi: [10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344).
- Alshehail B, Al Jamea Z, Chacko R, et al. Incidence and risk factors of adverse drug reactions in patients with coronavirus disease 2019: A pharmacovigilance experience utilizing an ADR trigger tool. *Saudi Pharm J*. 2022 Apr;30(4):407-413. doi: 10.1016/j.jsps.2022.01.021.
- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О. Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):314-329. [Syraeva GI, Mishinova SA, Kolbin AS, Eremenko EO. Safety profile assessment of drug products used for the pathogenetic treatment of COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(3):314-329. (In Russ.)]. doi: [10.36488/cmhc.2021.3.314-329](https://doi.org/10.36488/cmhc.2021.3.314-329).
- Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., и др. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):26-33. [Mishinova SA, Syraeva GI, Kolbin AS, et al. Report of the Russian database on adverse drug reactions for COVID-19-related drugs with a focus on favipiravir. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):26-33. (In Russ.)]. doi: [10.36488/cmhc.2023.1.26-33](https://doi.org/10.36488/cmhc.2023.1.26-33).
- Мишинова С.А., Гомон Ю.М., Колбин А.С., и др. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2023;(1):34-46. [Mishinova SA, Gomon YuM, Kolbin AS, et al. Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(1):34-46. (In Russ.)]. doi: [10.37489/2588-0519-2023-1-34-46](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46).
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(4):315-21. doi: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483-486. doi: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- Алексеева Н.П. Симптомно-синдромальный анализ многомерных категориальных данных на основе полиномов Жегалкина. *Вестник СПбГУ. Математика. Механика. Астрономия*. 2021;8(66)(3):394-405. [Alekseeva NP. The symptomsyndrome analysis of multivariate categorical data based on Zhegalkin polynomials. *Vestnik of Saint Petersburg University. Mathematics. Mechanics. Astronomy*. 2021;8(66)(3):394-405. (In Russ.)]. doi: [10.21638/spbu01.2021.302](https://doi.org/10.21638/spbu01.2021.302).