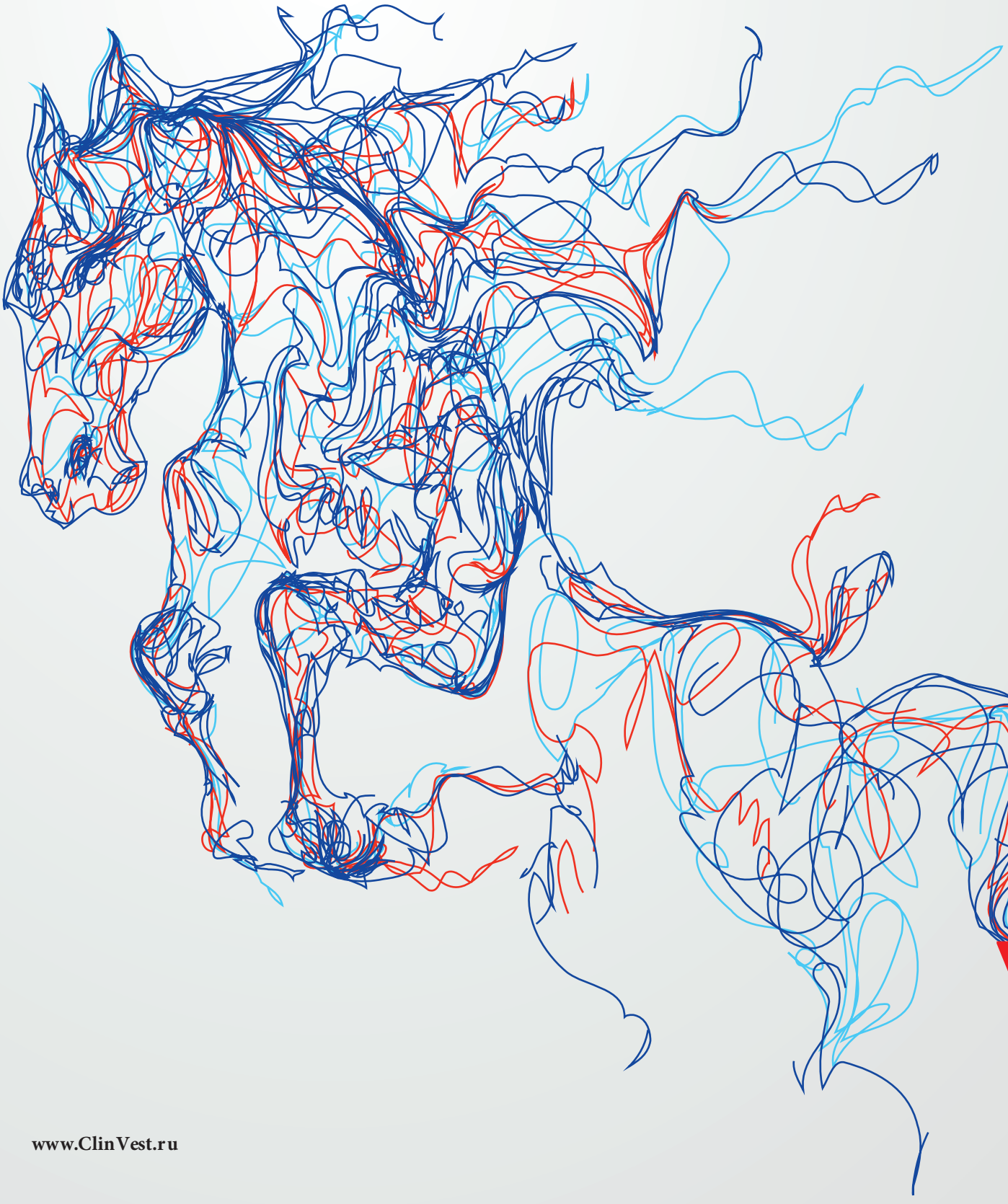
ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№1 2023

www.ClinVest.ru

качественная клиническая практика

№1
2023

Издательство ОКИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.

Зам. главного редактора
Колбин А.С.

Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.

Ахмадьяр Н.С.
Ашихмин Я.И.
Батурин В.А.
Верлан Н.В.
Вольская Е.А.
Гуревич К.Г.
Елисеева Е.В.
Звартау Э.Э.
Зурдинова А.А.
Карпов О.И.
Кетова Г.Г.
Красильникова А.В.
Крысанов И.С.
Морозова Т.Е.
Незнанов Н.Г.
Омельяновский В.В.
Решетько О.В.
Спасский А.А.
Сычев Д.А.
Ушкалова Е.А.
Фитилёв С.Б.
Фролов М.Ю.
Хохлов А.Л.
Чеберда А.Е.
Чельцов В.В.
Явелов И.С.

Выпускающая группа:

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
Подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и Верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)
Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 30.03.2023
Типография ООО «Буки Веди», www.bukiveid.com
117393, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Обручевский, ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»
Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи , информационных технологий и массовых коммуникаций, номер свидетельства о регистрации ПИ № ФС77-80351

ISSN 2588-0519

Журнал включен в перечень ВАК .

Оформить подписку можно через «Агенство «Книга-Сервис» или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции .
Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты	Журналы
PharmacoKinetica.ru	Фармакокинетика и Фармакодинамика
ClinVest.ru	Качественная клиническая практика
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Антибиотики и химиотерапия
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Фармакогенетика и Фармакогеномика
Patient-Oriented.ru	Пациентоориентированная медицина и фармация

WEB Порталы

HealthEconomics.ru	Центр Фармакоэкономических исследований
Izdat-Oki.ru	Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ
Белоусов Д. Ю. 3

ФАРМАКОНАДЗОР

Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России
Таубэ А. А., Романов Б. К. 4

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы
Лучинин Е. А., Журавлёва М. В., Шелехова Т. В., Богова В. С., Лучинина Е. В. 15

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения
Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Саакова Л. Н., Бондарева И. Б., Шкребнёва И. И., Клюев Д. А. 26

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19
Мишинова С. А., Гомон Ю. М., Колбин А. С., Вербицкая Е. В., Галимов Т. И.. 34

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Психологическое сопровождение носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы
Фирсова Л. Д., Огарев В. В., Канатбек кызы Айдана, Ромашкина Н. В., Янова Т. И., Данишевич А. М., Бодунова Н. А. 47

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ

О биобезопасности населения России
Бобылов Ю. А. 55

ЮБИЛЕЙ

Зырянов Сергей Кенсаринович: к 50-летию со дня рождения
От редакции 66

Яворский Александр Николаевич: к 75-летию со дня рождения
От редакции 68

качественная клиническая практика

№1
2023

Издательство ОКИ

EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A.S.

Scientifi c editor:
Belousov D.Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N.S.
Ashikhmin Y.I.
Baturin V.A.
Cheberda A.E.
Cheltsov V.V.
Fitilev S.B.
Frolov M.Yu.
Gurevich K.G.
Karpov O.I.
Ketova G.G.
Krasilnikova A.V.
Khokhlov A.L.
Krysanov I.S.
Morozova T.E.
Neznanov N.G.
Omelyanovskii V.V.
Reshetko O.V.
Spassky A.A.
Sychev D.A.
Ushkalova E.A.
Verlan N.V.
Volskay E.A.
Zvartau E.E.
Zurdinova A.A.
Yavelov I.S.
Yeliseyeva E.V.

Graduate group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing house OKI»
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 30.03.2023
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiynyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: LLC «Publishing house OKI»
Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certify cate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.

You can subscribe via the «Agency «Book-Service» or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

Sites	Journals
PharmacoKinetica.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
Patient-Oriented.ru	Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru	Center for Pharmacoeconomics Research
Izdat-Oki.ru	Publisher OKI

CONTENTS

EDITORIAL
Belousov DYu 3

PHARMACOVIGILANCE

Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia
Taube AA, Romanov BK 4

PHARMACOECONOMICS

Application of the cost-effectiveness method in improving the pharmacotherapy of multiple myeloma
Luchinin EA, Zhuravleva MV, Shelekhova TV, Bogova VS, Luchinina EV 15

DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring
Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN, Bondareva IB, Shkrebniova II, Kliuev DA 26

REAL-WORLD CLINICAL STUDIES

Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19
Mishinova SA, Gomon YuM, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Galimov TI 34

PATIENT-ORIENTED MEDICINE

Psychological support for carriers of mutations in genes associated with hereditary breast cancer
Firsova LD, Ogarev VV, Kanatbek kyzy Aidana, Romashkina NV, Yanova TI, Danishevich AM, Bodunova NA 47

BIOSAFETY

On the biosafety of the Russian population
Bobylov YuA 55

ANNIVERSARY

Zyryanov Sergey: on the occasion of his 50th birthday
Editorial 66

Yavorsky Alexander: on the occasion of his 75th birthday
Editorial 68

Уважаемые коллеги!

Данный выпуск журнала посвящён аудиту системы фармаконадзора, фармакоэкономическому анализу препаратов для лечения множественной миеломы, исследованиям потребления лекарств, реальной клинической практики, пациентоориентированной медицины, биологической безопасности населения России из-за роста внешних военных угроз по применению новых видов биологического оружия.

Так, в статье *Таубэ А. А. и Романова Б. К.* описываются рекомендации специалистам по фармаконадзору российских фармацевтических организаций в части оценки регуляторных рисков для системы качества системы фармаконадзора, планирования и проведения аудитов. Даны оценки связи фармаконадзора с другими надлежащими практиками и с информацией от планов и результатов работы организации в целом. Представлены адаптированные для России индикаторы оценки соответствия системы фармаконадзора правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Статья *Лучинина Е. А. и соавт.* посвящена фармакоэкономическому анализу наиболее используемых схем терапии множественной миеломы (ММ) с применением таргетных препаратов. Определена экономически обоснованная схема лечения ММ — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон.

В работе *Фитилёва С. Б. и соавт.* оценено влияние приверженности фармакотерапии на развитие неблагоприятных клинических исходов у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что амбулаторные пациенты со стабильной ИБС с удовлетворительной степенью приверженности фармакотерапии имеют более низкий риск наступления сердечно-сосудистых событий.

В исследовании *Мишиновой С. А. и соавт.* рассмотрены факторы, связанные с неблагоприятным исходом среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. Продемонстрировано отсутствие влияния пола, степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. При этом возраст старше 65 лет, а также наличие новообразований, сахарного диабета 2-го типа, деменции, артериальной гипертензии 3-й стадии, хронической сердечной недостаточности, ИБС, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе, хронической обструктивной болезни лёгких, бронхоэктатической болезни, заболеваний мочеполовой системы стали факторами-предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19.

Фирсова Л. Д. и соавт. исследовали эффективность психологического сопровождения у пациентки с наличием мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы (РМЖ), и сделали вывод, что пациенты в ситуации выявления мутации в генах наследственного РМЖ нуждаются в персонализированном подходе психологического сопровождения.

Эксперт по оборонной научно-технической политике *Бобылов Ю. А.* описал особенности обеспечения биобезопасности населения и важных объектов производства и экономики в России в силу роста внешних военных угроз с тайным применением новых видов биологического оружия. В статье даны рекомендации по мобилизационному укреплению системы здравоохранения и в целом биобезопасности.

Также мы поздравили главного редактора журнала «Качественная клиническая практика» Сергея Кенсариновича Зырянова с юбилеем — 50-летием.

Кроме того, 75 лет исполнилось профессору Яворскому Александру Николаевичу, с чем мы его и поздравляем.

Научный редактор журнала
Белоусов Дмитрий Юрьевич

УДК 615.072: 615.03

Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России

Таубэ А. А. [1, 2]***, Романов Б. К.*** [3]

[1] — *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[2] — *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

[3] — *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Аннотация. *Введение.* Реализация деятельности по фармаконадзору невозможна в отрыве от соответствия качества лекарственных средств и деятельности фармацевтических и медицинских организаций по всем фармацевтическим практикам, а также без доступа к планам продаж, результатам продаж и к полной актуальной информации об условиях применения ЛП во всех рынках и во всех клинических исследованиях. Правильно проведённая аудиторская или инспекционная оценка системы фармаконадзора позволяет выявлять и предотвращать проблемы с безопасностью ЛС на всех этапах его жизненного цикла. *Цель работы.* Разработка риск-ориентированной стратегии планирования и прохождения аудитов и инспекций системы фармаконадзора для последующего создания на её основе эффективных программ оценки системы фармаконадзора. *Материал и методы.* В исследовании использованы структурно-логические, эмпирические методы, общие логические методы научного познания, методы обобщения и экстраполяции. *Результаты.* Проведён анализ планов и результатов проведения аудитов и инспекций систем фармаконадзора российских и зарубежных фармацевтических организаций и их вендоров по фармаконадзору. Разработана риск-ориентированная стратегия и чек-лист планирования внутренних и внешних аудитов систем фармаконадзора российских фармацевтических организаций и их вендоров по фармаконадзору, и сформированы рекомендации им по подготовке внутренних аудиторов систем фармаконадзора и аудиторских команд. *Заключение.* Разработаны адаптированные для России индикаторы оценки рисков, по которым российские фармацевтические организации и их вендоры по фармаконадзору могут оценить вероятность риска первоочередного включения в план российских инспекций систем фармаконадзора на соответствие требованиям надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (НПФ ЕАЭС). Подготовлены рекомендации исполнительному руководству и специалистам по фармаконадзору российских фармацевтических организаций в части оценки регуляторных рисков для системы качества системы фармаконадзора, планирования и проведения аудитов; оценки связи фармаконадзора с другими надлежащими практиками и с информацией от планов и результатов работы организации в целом. Даны адаптированные для России индикаторы оценки соответствия системы фармаконадзора правилам НПФ ЕАЭС.

Ключевые слова: аудит; инспекция; фармаконадзор; система фармаконадзора; безопасность лекарственных препаратов; разработчик; держатель регистрационного удостоверения; аутсорсинг деятельности по фармаконадзору; вендор по фармаконадзору

Для цитирования:

Таубэ А. А., Романов Б. К. Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):4–14. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-4-14

Поступила: 20 января 2023 г. **Принята:** 13 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia

Taube AA[1, 2], Romanov BK[3]

[1] — Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

[2] — Scientific Centre on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Abstract. The implementation of pharmacovigilance activities is impossible in isolation from compliance with the quality requirements of medicines and the activities of pharmaceutical and medical organizations throughout the pharmaceutical practice, as well as without access to sales plans, sales results and full relevance of information on drug conditions in all markets and in all cases of application. Properly conducted audit or inspection evaluation of the pharmacovigilance system makes it possible to identify and prevent drug safety problems at all stages of its life cycle. *The aim*. Development of a risk-

based strategy for planning and passing audits and inspections of the pharmacovigilance system for the subsequent creation of effective programs for assessing the pharmacovigilance system on its basis. *Material and methods*. The study used structural-logical, empirical methods, general logical methods of scientific knowledge, methods of generalization and extrapolation. *Results*. The plans and results of audits and inspections of pharmacovigilance systems of Russian and foreign pharmaceutical organizations and their pharmacovigilance vendors were analyzed. A risk-based strategy and a checklist for planning internal and external audits of pharmacovigilance systems of Russian pharmaceutical organizations and their vendors for pharmacovigilance have been developed and recommendations for training internal auditors of pharmacovigilance systems and audit teams have been developed for them. *Conclusion*. Risk assessment indicators adapted for Russia have been developed, according to which Russian pharmaceutical organizations and their pharmacovigilance vendors can assess the likelihood of the risk of priority inclusion in the plan of Russian inspections of pharmacovigilance systems for compliance with the requirements of the good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union. Recommendations were prepared for the executive management and pharmacovigilance specialists of Russian pharmaceutical organizations in terms of assessing regulatory risks for the quality system of the pharmacovigilance system, planning and conducting audits; evaluating the relationship of pharmacovigilance with other good practices and with information from the plans and results of the organization as a whole. The indicators adapted for Russia for assessing the compliance of the pharmacovigilance system with the rules of the NPF EAEU are given.

Keywords: audit; inspection; pharmacovigilance; pharmacovigilance system; drug safety; developer; registration certificate holder; outsourcing of pharmacovigilance activities; pharmacovigilance vendor

For citations:

Taube AA, Romanov BK. Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):4–14. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-4-14

Received: January 20, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Фармаконадзор (ФН) в определении Всемирной организации здравоохранения для регуляторов и фармацевтической отрасли — это вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (ЛП) [1, 2].

В более узком профессиональном смысле, с точки зрения авторов, аудиторов и инспекторов систем фармаконадзора — это обязательный, непрерывный и систематический процесс, включающий получение, хранение, реконсиляцию, кодирование и анализ информации о безопасности лекарственных средств (ЛС) в ходе их клинической разработки и нахождения в рынках; установление степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и нежелательными явлениями, а также оценку отношения «польза-риск» с последующей минимизацией рисков фармакотерапии и своевременным и полным исполнением Плана предупреждающих и корректирующих действий (Corrective And Preventive Action, CAPA).

Подтверждение надлежащей деятельности по ФН указывает на контролируемое управление рисками применения ЛП в соотнесении с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению, листках-вкладышах или в документации клинического исследования (Протокол исследования и Брошюра исследователя). Контролируемое управление рисками способствует наиболее безопасной и эффективной фармакотерапии, в том числе посредством предоставления актуальной и точной информации о безопасности ЛП всем заинтересованным сторонам: пациентам и их представителям, уполномоченным органам (УО), специалистам фармацевтических и медицинских организаций (ФМО), — и позволяет управлять эффективным выполнением плана CAPA и мероприятий по митигации рисков [3, 4].

Реализация ФН невозможна в отрыве от соответствия качества ЛС и деятельности ФМО по всем остальным фармацевтическим практикам (лабораторной, производственной, клинической и др.), а также без доступа к планам продаж, результатам продаж и к полной актуальной информации об условиях применения ЛП во всех рынках и во всех клинических исследованиях (включая их предварительные этапы — «интеримы», от лат. *interim* — промежуточный).

Правильно проведённая аудиторская или инспекционная оценка системы фармаконадзора (СФН) позволяет выявлять и предотвращать проблемы с безопасностью ЛС на всех этапах его жизненного цикла.

Контроль этих проблем со стороны УО осуществляется ещё до попадания ЛС в организм испытуемого или пациента — в ходе подготовки решения по выдаче разрешения на проведение клинического исследования ЛС, по лицензированию (государственной регистрации ЛС — временной, постоянной или на условиях) или при внесении изменений (по-

тенциально связанных с безопасностью) в документы регистрационного досье ЛС.

Перед проведением всех этих процедур заявитель (разработчик ЛС или держатель регистрационного удостоверения — ДРУ) представляет УО документы, позволяющие оценить СФН, в которую включено это ЛС.

СФН организуется и поддерживается самим заявителем или его вендорами, которым могут быть переданы по договору все функции по ФН или отдельные виды этой деятельности (круглосуточный колл-центр и др.).

Заявитель должен разработать и поддерживать все документы по ФН, которые он должен представить по запросу УО и быть готовым к прохождению инспекции СФН, что позволит УО убедиться в наличии и надлежащем функционировании СФН заявителя.

При лицензировании ЛС в России и других странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) заявитель представляет УО регистрационное досье с документами по безопасности ЛС, включая мастер-файл СФН (МФСФ) и план управления рисками (ПУР).

При возникновении сомнений в наличии и надлежащем функционировании СФН — УО может инициировать проведение внеплановой инспекции СФН на соответствие требованиям правил надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) ЕАЭС[1].

Плановые инспекции на соответствие нормативным требованиям СФН держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) проводятся в соответствии с Федеральными законами 99-ФЗ[2] и 294-ФЗ[3].

По состоянию на октябрь 2022 г. — инспекции СФН ДРУ на соответствие правилам НПФ на территории ЕАЭС (включая Россию) проводятся инспекторатами Республики Казахстан и Республики Беларусь. Первая инспекция СФН первых двух российских фармацевтических организаций (ФО) была проведена в июне 2021 г. в их офисах в г. Москве инспекционной комиссией из Республики Казахстан [5].

Перед прохождением инспекции СФН заявителя и/или его вендора по ФН необходимо провести внутренний и внешний аудит СФН (в соответствии с планом аудитов), чтобы удостовериться, что предстоящий инспекционный контроль может быть пройдён без выявления критических и существенных несоответствий требованиям правил НПФ ЕАЭС.

Порядок проведения, виды, цели и задачи аудитов и инспекций СФН подробно изложены в правилах НПФ ЕЭАС [6] и соответствуют принципам ISO 9001[4] — планируется и проводится систематический, независимый, объективный и документированный процесс сбора фактов, проверка соответствия деятельности организации установленным нормативным требованиям. Аудиты и инспекции могут охватывать все процессы и ЛС в СФН или концентрироваться на отдельных критических процессах или ЛС.

Внутренние аудиты должны планироваться в зависимости от организационной структуры ДРУ (или его вендора по ФН), количества РУ, результатов оценки рисков или от политики ДРУ в отношении СФН и системы менеджмента качества (СМК) ФО в целом. Внутренние аудиты должны проводиться ДРУ независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате ФО.

В российском ФН, по состоянию на октябрь 2022 г. — только один специалист (в АНО «ННЦ Фармаконадзора») является дипломированным внутренним аудитором, успешно сдавшим профессиональный экзамен по квалификации «эксперт по внутреннему аудиту» в Центре оценки квалификаций Института внутренних аудиторов (ИВА). Ещё два российских специалиста по ФН прошли в 2021–2022 гг. полное обучение внутреннему аудиту в Ассоциации ИВА.

Авторы статьи рекомендуют исполнительному руководству ФО отправлять на обучение по внутреннему аудиту юристов корпоративного права или главных бухгалтеров ФО с опытом успешной работы в этих должностях не менее нескольких последних лет, с тем чтобы они затем подготовили в своей ФО ещё несколько штатных специалистов с опытом оценки рисков и склонностью к анализу в личной работе с документами для их привлечения в команду внутреннего аудита. Иначе внутренний аудит ФО рискует стать формальным и может быть оценён инспекторами точно так же.

---

[1] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

[2] Федеральный закон «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.2011 № 99-ФЗ.

[3] Федеральный закон «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» от 26.12.2008 № 294-ФЗ.

[4] https://www.iso.org/ru/iso-9001-quality-management.html.

Помимо внутреннего аудита, ДРУ и его вендоры по ФН обязаны проводить независимый внешний аудит СФН (своей и всех вендоров по ФН) согласно плану проведения аудитов в 3-летнем горизонте планирования. Документы, подтверждающие планирование и прохождение всех проведённых аудитов (включая незавершённые), должны быть готовы для представления УО. Документы, составленные по результатам аудитов (отчёты или аудиторские записки), должны включать в себя всю полученную информацию и все необходимые предупреждающие и корректирующие действия (где это применимо) для подготовки плана CAPA. Все действия, предпринимаемые по результатам проведённых аудитов, также следует оформлять документально, с указанием сроков исполнения и ответственных лиц. Только при надлежащем выполнении описанных выше условий аудиты и инспекции СФН получат объективные данные для оценки соответствия СФН ДРУ и его вендоров по ФН установленным требованиям и для оценки своевременности и полноты выполнения плана CAPA.

Цель настоящего исследования — разработка риск-ориентированной стратегии планирования и прохождения аудитов и инспекций СФН для последующего создания на её основе эффективных программ оценки СФН.

Материалы и методы / Materials and methods

Проанализированы документы по безопасности, планы и результаты аудитов и инспекций российских ФО и их вендоров по ФН (российских и зарубежных), зарубежные и отечественные нормативные документы, а также документы ЕАЭС и Европейского союза (ЕС).

Порядок организации, проведения, отчётности аудитов и инспекций подготовлен в соответствии с актуальными требованиями нормативных актов ЕС, ЕАЭС (с учётом новой редакции правил НПФ, вступающей в силу 6 декабря 2022 г.) и России.

В исследовании использованы структурно-логические, эмпирические методы, общие логические методы научного познания, методы обобщения и экстраполяции.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

По рекомендациям стандартов качества серии ISO — аудиты должны проводиться регулярно, по мере необходимости, не реже 1 раза в год. При принятии решения о проведении аудита в СФН ФО следует учитывать следующие факторы риска[5] (адаптированные авторами для России):

1) ФО получила информацию о проведении инспекции её СФН;
2) СФН ФО уже проходила аудит или инспекцию и были выявлены критические и/или существенные несоответствия правилам НПФ;
3) ФО является ДРУ ЛС с запланированными дополнительными мероприятиями по минимизации рисков или ЛС на дополнительном мониторинге или зарегистрированных на условиях (с истекающими сроками их выполнения);
4) СФН ФО никогда ранее не подвергалась инспекции;
5) ФО включила в свою СФН ЛС, впервые зарегистрированные менее 3 лет назад, и особенно если эти ЛС так и не поступили в рынок;
6) ФО заключила договор с вендором на деятельность УЛФ (УЛФ предоставляется вендором) или с несколькими вендорами на осуществление ими всех или отдельных видов деятельности по ФН;
7) по результату проведённой инспекции СФН была назначена или рекомендована дата повторной проверки.

С учётом четвёртого фактора риска — почти все российские ДРУ находятся в зоне повышенной вероятности проведения инспекции их СФН, так как до сих пор подобные инспекции не проводились российскими УО.

Всем российским ДРУ и их вендорам по ФН необходимо учесть также наличие следующих факторов: есть ли в их портфеле ЛС, лицензированные менее 3 лет назад; проводятся ли дополнительные мероприятия по минимизации рисков применения каких-либо их ЛС (включение в Перечни, Списки и др.); имеются ли в их портфеле ЛС под дополнительным мониторингом («чёрный треугольник»), делегирована ли вендорам полностью или частично деятельность по ФН (при этом вся полнота ответственности за ФН в ЕАЭС всё равно ложится на ДРУ).

При применении риск-ориентированного подхода к планированию инспекций СФН — в планы российских инспекций в первую очередь могут быть включены ДРУ и их вендоры по ФН, соответству-

[5] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected_en.pdf.

ющие максимальному количеству перечисленных «первичных» факторов.

Законодательство ЕС[6] выделяет также «вторичные» факторы приоритизации планирования инспекций СФН и приводит примерный (неполный) перечень «триггеров», влияющих на принятие решения УО (в авторской адаптации для России):

— ДРУ (или его вендоры по ФН) недавно был (или участвует) в процессе своей реорганизации (смена владельца, слияние, поглощение или др.), включая изменения в перечнях поставщиков фармацевтических субстанций и производственных площадок;

— ДРУ (или его вендоры по ФН) планирует или уже внёс значительные изменения в свою СФН — смена УЛФ или вендора по ФН, новая база данных, запрос коммерческих предложений (КП) от вендоров по ФН, заключение новых договоров по делегированию новых видов деятельности по ФН;

— получены результаты аудитов или инспекций других видов деятельности ДРУ или его смежников с выявлением несоответствий правилам GCP, GMP, GLP и др.;

— получена негативная информация (или даже предположения) по поводу проблем с СФН и/или с безопасностью ЛС ДРУ со стороны зарубежных УО или международных организаций (ВОЗ и др.);

— СФН была разработана с учётом требований стран не из «ICH-зоны»;

— УЛФ проживает вне страны, где им осуществляется деятельность по ФН;

— произведены замена или назначение нового УЛФ после проверки СФН;

— ДРУ разрабатывает или лицензирует ЛС из принципиально разных фармакологических групп (в т. ч. биологические или инновационные ЛС);

— ДРУ является монополистом — на рынке отсутствуют терапевтические эквиваленты из групп взаимозаменяемости ЛС от других (не аффилированных) ФО и др.;

— особенности организационной структуры ДРУ (полностью локальное размещение полного цикла производства или локальное представительство международной компании и др.; достаточность квалифицированных кадровых ресурсов — в штате или на договоре — и др.);

— возникновение у специалистов ФМО и УО обоснованных сомнений в эффективности ЛС и функционировании СФН ДРУ;

— у ДРУ имеется на рынке ЛС с очень большими или нулевыми продажами;

— задержки в выполнении или неполное выполнение ДРУ или его вендором по ФН конкретных обязательств по ФН или последующих мер в части мониторинга безопасности ЛС, установленных при лицензировании или при выполнении плана CAPA;

— задержки с представлением срочной (индивидуальные сообщения или извещения, ответы на запросы УО и др.) или периодической отчётности (Периодические обновляемые отчёты по безопасности — ПООБ, а также ежегодные отчёты для разрабатываемых ЛС);

— неполная, неточная и несвоевременная отчётность, неспособность контролировать риски (включая потенциальные), оценить соотношение «польза-риск» и своевременно внести все необходимые изменения в инструкцию по медицинскому применению ЛС;

— представление ПООБ, не соответствующих правилам НПФ ЕАЭС;

— несоответствия между данными от ФО и другими источниками информации;

— негативное изменение соотношения «польза-риск» для любого ЛС ДРУ;

— информация о проблемах в СФН, полученная от других УО или из СМИ;

— неудовлетворительное выполнение запросов УО;

— доведение информации о проблемах, связанных с ФН, до широкой общественности без предварительного или одновременного уведомления УО, в зависимости от обстоятельств;

— изъятие ЛС из оборота без предварительного уведомления УО.

Вторичные триггеры являются сигналами для УО о том, что ДРУ или его вендор по ФН допускают отдельные или систематические нарушения законодательства в части выполнения правил НПФ, как то: несвоевременное, неполное или недостоверное представление отчётности по ФН и другие нарушения установленных требований.

Также фактором риска является монопольное положение ДРУ на рынке. Российские филиалы международных ФО могут иметь больше рисков по проблемам нарушения правил НПФ по сравнению с российскими ФО из-за возможной политики или инерт-

[6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedure-preparation-risk-based-programme-routine-pharmacovigilance-inspections-mahs-connected_en.pdf.

ности глобальных офисов, проблем регуляторных состыковок и др.

ЛС с большим объёмом продаж в соответствии с риск-ориентированным подходом ЕМА — являются первыми кандидатами к назначению проведения инспектирования СФН, в которые они погружены.

УЛФ и исполнительному руководству ФО следует проводить непрерывный анализ деятельности по ФН на предмет наличия в организации факторов риска для оценки вероятности включения в план инспекций или внеочередной инспекции их СФН в первую очередь.

При нахождении ДРУ или его вендора по ФН в зоне повышенного риска инспекции СФН — следует провести внутренний и внешний аудиты.

Организация проведения внутреннего или внешнего аудита

1. Этап «Определение задач проводимого аудита».

В зависимости от задач аудита — определяется тип проверки: обычная (рутинная) или специализированная (таргетная) по определённому ЛС или отдельному критическому процессу ФН. Учитывая, что в настоящий момент все российские ФО находятся в ожидании плана российских инспекций СФН (и может проводиться набор инспекторов) — необходимо наличие плана проведения аудитов в приложении к МФСФ и рекомендуется наличие хотя бы одного отчёта о внешнем аудите всей СФН, проведённом за последние 3 года. Если исполнительное руководство ФО подозревает о наличии потенциальных проблем с определённым ЛС или отдельным критическим процессом ФН, можно предусмотреть проведение аудита по одному такому ЛС или процессу (разделу правил НПФ ЕАЭС).

Для подтверждения того, что СФН создана и функционирует надлежащим образом — необходимо продемонстрировать аудиторам и УО, что СФН соответствует требованиям всех разделов правил НПФ ЕАЭС. Для этого надо провести оценку СФН в целом, включая оценку системы качества СФН, которая, с точки зрения авторов, является наиболее сложным критическим процессом для её правильной организации. Чек-лист должен включать все разделы правил НПФ ЕАЭС. В каждом разделе следует предусмотреть основные и дополнительные критерии оценки.

Определяя задачи для проведения аудита, ДРУ надо правильно оценить и выделить ресурсы для его проведения, провести запрос и анализ КП от нескольких организаций или экспертов и др.

2. Этап «Подготовка плана аудита/инспекции». Планирование аудита включает определение цели, объёма и программы проверки. На этом этапе следует уделить особое внимание оценке системы качества СФН. Подлежит проверке организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы СФН, включая надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие требованиям правил НПФ ЕАЭС.

Программа инспекции СФН также должна соответствовать требованиям, изложенным в правилах НПФ ЕАЭС. В рамках первоначальной инспекции должны быть охвачены все критические процессы ФН ДРУ или его вендора по ФН. При необходимости могут быть изучены дополнительные, смежные области деятельности ФО[7].

Рекомендуется следующий общий план программы аудита/инспекции (без учёта проведения организационных собраний, подготовки отчёта и др.):

I. Организационная структура объекта проверки.

II. Должностные инструкции УЛФ, его заместителя и специалистов по ФН.

III. Процедуры.

IV. Процессы.

V. Ресурсы.

VI. Документация и записи.

VII. Соответствие областей проверки требованиям правил НПФ.

3. Этап «Определение индикаторов (критериев) оценки СФН». На этом этапе для проверки соответствия СФН каждому разделу правил НПФ ЕАЭС необходимо сформулировать индикаторы, отражающие их объективную оценку. Индикаторы — это показатели, которые позволяют спрогнозировать и оценить вероятность реализации риска (наступления рискового события).

В соответствии с классификацией ВОЗ [7] в зависимости от задач проводимого аудита/инспекции индикаторы можно разделить на основные и дополнительные. Вероятность реализации риска можно привязать к различным количественным показателям деятельности разработчиков ЛС, ДРУ ЛС или их вендоров по ФН — эти показатели и будут ключевыми индикаторами риска (англ. Key Risk Indicator, KRI).

Также индикаторы риска могут быть качественными и количественными, абсолютными и относительными.

[7] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections_en.pdf.

В таблице 1 указаны критерии оценки, рекомендованные EMA[8], — индикаторы оценки СФН на её соответствие требованиям правил НПФ разделены на 17 разделов, охватывающие все критические процессы, обзор документации и систем. В большинстве разделов должно быть предусмотрено включение дополнительного критерия («Прочее»).

В центре внимания аудиторов/инспекторов должно находится установление подтверждений, что СФН располагает достаточными ресурсами (квалифицированный персонал, системы и оборудование) для выполнения нормативных требований по ФН.

В каждом разделе правил НПФ выделены несколько критериев, которые отвечают на вопрос: создана ли СФН в соответствии с этими правилами и насколько эффективно работает эта СФН.

Так, при оценке критериев Раздела 1 проверяется соответствие УЛФ нормативным требованиям: его образование, квалификация, должностные права и обязанности, момент делегирования ему полномочий по ФН (Приказ по ФО).

Проходит проверку не только факт наличия МФСФ, но и его соответствие нормативным требованиям. То же самое относится ко всем остальным документам ФН (ПООБы, ПУРы), а также к стандартным операционным процедурам (СОП), формам документов, должностным инструкциям, наличию полного комплекта действующих многосторонних договоров с третьими лицами (все площадки, дистрибьюторы и др.) с соглашениями в части ФН и договоров по аутсорсинговому оказанию услуг вендорами; своевременности актуализации версий документов и правильному оформлению изменений во всех документах.

В случае проведения клинических исследований ЛС и пострегистрационных исследований безопасности ЛП, оценка их данных и результатов также входит в программу аудита/инспекции.

Обучение вопросам ФН всего персонала ФО (не только задействованного в деятельности по ФН) является обязательным требованием и обязательно будет проверяться в ходе аудита/инспекции.

Различают первоначальное и периодическое обучение персонала по ФН. Данные об обучении и его результатах должны быть оформлены надлежащим образом. В системе качества СФН должен быть план обучения сотрудников; такие же планы должны быть у вендоров по ФН и у всех других ФО, упомянутых в МФСФ и в приложениях к нему.

Важным аспектом деятельности по ФН является организация мониторинга, приоритизации и оценки сигналов о безопасности ЛС. В правила НПФ ЕАЭС включены критерии, отражающие суть проводимых процессов, соответствие требованиям в части кодирования в терминах MedDRA актуальной версии, процессов контроля качества, источников получения сигналов, процессы проведения проверок и расследований, оценки причинно-следственной связи.

Таблица 1

Критерии оценки СФН EMA в адаптации для России

Table 1

Criteria for evaluating the EMA pharmacovigilance system in adaptation for Russia

Область проверки	Критерии оценки
1. УЛФ	Образование и квалификация, контактные данные
	Должностная инструкция
	Наличие заместителя, специалистов и контактных лиц
2. МФСФ	Соответствие формата требованиям правил НПФ ЕАЭС
	Содержание всех разделов и обязательных приложений
	Актуализация версий и представление УО
3. Письменные инструкции (СОПы, формы бланков документов, руководства и др.)	Наличие описаний и степень детализации процедур
	Наличие противоречий законодательству и руководствам
4. Договоры (соглашения о конфиденциальности, контракты и др.)	Наличие заключённых договоров со всеми контрагентами
	Наличие процедур отбора поставщиков и работы с ними
	Детализация в отношении обмена данными о безопасности

[8] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/compliance/pharmacovigilance-inspections/pharmacovigilance-inspection-procedures-human.

Область проверки	Критерии оценки
5. Периодические обновляемые отчёты по безопасности (ПООБ)	Планирование подготовки ПООБ
	Соответствие формата и содержания правилам НПФ ЕАЭС
	Контроль качества ПООБ и их оценки УО
6. Система управления рисками	Формат и содержание плана управления рисками (ПУР)
	Соблюдение мер по минимизации рисков, которые выходят за рамки рутинного ФН
7. Информация о событиях, потенциально влияющих на отношение «польза-риск»	Подтверждение получения информации из всех возможных источников и её сопоставления в одной базе данных ФН
	Количество и качество индивидуальных кейсов
	Реконсиляция и кодирование по MedDRA
	Оценка серьёзности, предвиденности, степени достоверности причинно-следственной связи и отношения «польза-риск», медицинский обзор и анализ
	Наличие процедуры независимой оценки информации
	Контроль качества
	Представление информации и последующие процессы
	Пострегистрационные исследования безопасности
	Мониторинг литературы, социальных сетей и решений УО
8. Компьютеризированные системы, используемые для деятельности по ФН	Обеспеченность компьютеризацией и средствами связи
	Документация о пригодности систем для целей ФН
	Процессы сверки данных, резервного копирования и аварийного восстановления данных
	Процесс миграции базы данных
9. Клинические исследования	Количество и качество индивидуальных кейсов о случаях SUSAR и других событиях, потенциально влияющих на оценку отношения «польза-риск»
	Полнота и своевременность представления периодических отчётов и отчётов (включая интеримы)
	Реконсиляция и кодирование по MedDRA
	Оценка серьёзности, предвиденности, степени достоверности причинно-следственной связи и отношения «польза-риск», медицинский обзор и анализ
	Наличие процедуры независимой оценки информации
	Контроль качества
	Согласование и сверка информации между базами данных клинических исследований и ФН
	Представление информации и последующие процессы
10. Управление сигналами	Процедуры работы с сигналами (включение информации из всех соответствующих источников)
	Периодичность проверки данных
	Совокупный обзор
	Процесс дальнейшей проверки и расследования случаев
	Своевременность и полнота обновления ОХЛП, инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша после подтверждения сигнала

Область проверки	Критерии оценки
11. Качество ЛС	Обзор жалоб на качество и анализ тенденций рекламаций
	Согласование между базами данных по качеству и по ФН
12. Архивирование данных	Управление записями, хранение первичной информации
	Средства архивирования
13. Система менеджмента качества СФН	Система качества СФН и управление соответствием НПФ
	Средства и оборудование для ФН
	Обучение персонала
	Аудиты (внутренние и внешние) и процедуры для CAPA
14. Обучение персонала	Начальное и непрерывное обучение персонала
	Оценка результатов обучения (наличие тестов и др.)
	Ведение записей об обучении и его результатах
15. Регуляторные вопросы	Создание и обновление информации о ЛС
	Ответы на запросы УО
16. Медицинская информация	Сверка между запросом медицинской информации и базой данных по безопасности
17. Дополнительные вопросы (если имеются)	

Источник: Таубэ А. А. и соавт., 2022 год.
Source: Taube AA et al., 2022.

В связи с тем, что электронное ведение документации, оформление и подача электронных заявлений и регистрационных досье имеет законодательную силу, стало обязательным подтверждение надлежащего функционирования компьютерных систем и систем коммуникации (вплоть до проверки корпоративности адресов электронной почты сотрудников и её защиты от несанкционированного доступа), сохранения целостности данных (хранение первичной документации и записей — бэклоги, записи колл-центра, ресепшн и др.), своевременного и надёжного хранения и архивирования информации и данных, наличие Плана непрерывности данных (на случай ухода с рынка) и др.

Поскольку своевременное обнаружение продукции ненадлежащего качества с целью недопущения её вывода в гражданский оборот является частью системы ФН, в ФО должен быть сформирован соответствующий процесс взаимодействия с отделами, обеспечивающими качество выпускаемой продукции, обратная связь в случае выявления брака. Специалисты отдела ФН должны принимать участие в рассмотрении жалоб на качество продукции, анализе тенденций и перспектив, а УЛФ должно быть наделено реальными полномочиями на принятие решения о прекращении оборота конкретной серии ЛП, на внесение изменений в информацию о ЛП, на проведение исследования безопасности ЛП, на реализацию плана управления рисками (для минимизации рисков) и на отзыв лицензии ЛП в связи с негативной оценкой отношения «польза-риск».

Европейский регулятор выделяет также «критерии согласованности» баз данных жалоб потребителей на качество выпускаемого ЛС и информации по его безопасности и «регуляторные критерии»: своевременность ответов на запросы УО, своевременность предоставления и внесения изменённой информации о ЛС.

Выявленные «находки» аудита/инспекции классифицируют на критические (Critical findings), существенные (Major findings) и несущественные (Minor findings) несоответствия правилам НПФ[9].

Классификация выявленных несоответствий включает три градации:

1. Критические несоответствия требованиям НПФ — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые негативно влияют на права, безопасность или благополучие пациентов, или представляют потенциальный риск для общественного здравоохранения, или представляют

[9] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/union-procedure-preparation-conduct-reporting-eu-pharmacovigilance-inspections_en.pdf.

собой серьёзное нарушение применимого законодательства и руководящих принципов.
2. Существенные несоответствия — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые потенциально могут негативно повлиять на права, безопасность или благополучие пациентов или которые потенциально могут представлять риск для общественного здравоохранения или представляют собой нарушение применимого законодательства и руководящих принципов.
3. Несущественные несоответствия — это недостатки систем, методов или процессов ФН, которые, как ожидается, не окажут негативного влияния на права, безопасность или благополучие пациентов.

После выявления и классификации замечаний аудиторы/инспекторы представляют (обычно в последний день инспекции) свои предложения и рекомендации о том, как улучшить СФН и как уменьшить вероятность возникновения несоответствий требованиям правил НПФ ЕАЭС в будущем.

Эти предложения и рекомендации не всегда отражаются в отчёте или аудиторских записках и в плане CAPA. Авторы рекомендуют ФО фиксировать такие рекомендации, проводить их анализ и включать их в свой план CAPA, если это действительно требуется. Это покажет неформальную заинтересованность ДРУ или его вендора по ФН в совершенствовании своей СФН и может произвести положительное впечатление на аудиторов и инспекторов и на членов комиссии УО при рассмотрении ими инспекционного отчёта на своём заседании.

С учётом результатов пройденного аудита/инспекции, в дальнейшем, план аудитов и программы проведения аудитов должны быть пересмотрены с учётом целевых показателей СФН и итогов выполнения плана CAPA.

В план CAPA включают сроки исправления несоответствий и оценку полноты и своевременности их устранения ответственными лицами.

В дальнейшем рекомендуется провести отдельный аудит для оценки эффективности проведения различных дополнительных мероприятий по управлению рисками и эффективности взаимодействия специалистов ФН с отделом контроля качества продукции (при наличии большого количества рекламаций).

Можно пересмотреть программу аудитов исходя из текущей эпидемиологической ситуации и разработать программу по минимизации рисков применения определённого ЛС, например, в случае пандемии, при условии резкого повышения спроса на конкретное ЛС и повышения фактов самолечения выпускаемым ЛС; запланировать оценку эффективности взаимодействия ФО с медицинскими и/или аптечными организациями.

Заключение / Conclusion

Аудиты и инспекции СФН ожидаемы и актуальны для фармацевтической отрасли в России. Проведённый анализ позволил разработать риск-ориентированную стратегию планирования и проведения внутренних и внешних проверок СФН. Представлены доработанные критерии, по которым российские ФО и их вендоры по ФН могут оценить вероятность своего включения в план инспекций СФН. Сформированы индикаторы для оценки соответствия СФН правилам НПФ ЕАЭС и общий план проведения аудита или инспекции.

ФО рекомендовано обратить основное внимание на систему качества СФН и на должностные инструкции и обучение специалистов СФН и всех остальных сотрудников, на достаточность кадровых ресурсов и их надлежащее кадровое, информационное и инфраструктурное обеспечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. *Таубэ А. А.* и *Романов Б. К.* декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. *Taube AA* and *Romanov BK* declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Участие авторов. *Таубэ А. А.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Романов Б. К.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. *Taube AA* — model development, analysis and interpretation of results, text writing; *Romanov BK* — text writing, editing, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Таубэ Александра Альбертовна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: taubeaa@expmed.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5594-4859
SPIN-код: 7634-4399
к. фарм. н., доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; в. н. с. Института исследований и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Романов Борис Константинович
e-mail: bkr@ya.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5429-9528
SPIN-код: 8453-9166
д. м. н., заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Taube Alexandra A.
Corresponding author
e-mail: taubeaa@expmed.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5594-4859
SPIN-code: 7634-4399
PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Economics and Management SPCPU, Saint-Petersburg, Russian Federation; Leading Researcher at the Institute of Research and Development FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Romanov Boris K.
e-mail: bkr@ya.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5429-9528
SPIN-code: 8453-9166
Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Geneva, Switzerland; 2002. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1.

2. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract.* 2017 Mar 22;6:91–8. doi: 10.2147/IPRP. S105881

3. Alshammari TM, Alenzi KA, Ata SI. National pharmacovigilance programs in Arab countries: A quantitative assessment study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Sep;29(9):1001–10. doi: 10.1002/pds. 4991

4. Camelo Castillo W, Heath N, Kim J, Yang K, Ritchey ME, dosReis S, Santanello N, West SL. Engaging stakeholders in pharmacoepidemiology research: Current state and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Jun;28(6):766–76. doi: 10.1002/pds. 4786

5. Абдрахманов М., Аляутдин Р. Н., Крашенинников А. Е., Романов Б. К. Нормирование трудозатрат экспертной оценки системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):13–8. [Abdrakhmanov M, Alyautdin RN, Krasheninnikov AE, Romanov BK. Rate setting for labour costs related to pharmacovigilance system inspections. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):13–8. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-13-18

6. Романов Б. К. Подготовка к инспекции системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):111–6. [Romanov BK. Preparation for the inspection of the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):111–6. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-3-111-116

7. WHO: pharmacovigilance indicators: A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. World Health Organization, 2015.

Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы

Лучинин Е. А. [1], Журавлёва М. В. [2, 3], Шелехова Т. В. [1], Богова В. С. [1], Лучинина Е. В. [1]

[1] — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

[2] — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

[3] — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Множественная миелома (ММ) составляет 1% от всех онкологических заболеваний и около 10% от всех гемобластозов. Применение инновационных медицинских технологий с включением таргетных препаратов способствовало существенному улучшению качества фармакотерапии и увеличению общей выживаемости (ОВ). *Цель работы* — провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем терапии ММ с применением таргетных препаратов и определить доминантные схемы лечения при помощи анализа «затраты-эффективность». *Материалы и методы.* При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на лекарственные препараты, включённые в схему фармакотерапии, с учётом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Дозирование таргетного лекарственного средства, включённого в схему, определялось согласно официальной инструкции к препарату. В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП). Сведения о ВБП таргетных препаратов были получены из данных международных РКИ III фазы — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2. *Результаты.* По итогам проведённого фармакоэкономического анализа определена доминантная схема лечения ММ — даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, обладающая наилучшим показателем коэффициента «затраты-эффективность». Наименее эффективной технологией была признана комбинация элотузумаб + леналидомид + дексаметазон.

Ключевые слова: множественная миелома; таргетные препараты; фармакоэкономика; «затраты-эффективность»; клинико-экономический анализ; иксазомиб; даратумумаб; карфилзомиб; элотузумаб

Для цитирования:

Лучинин Е. А., Журавлёва М. В., Шелехова Т. В., Богова В. С., Лучинина Е. В. Применение метода «затраты-эффективность» в совершенствовании фармакотерапии множественной миеломы. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):15–25. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-15-25

Поступила: 23 января 2023 г. **Принята:** 13 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

Application of the cost-effectiveness method in improving the pharmacotherapy of multiple myeloma

Luchinin EA[1], Zhuravleva MV[2, 3], Shelekhova TV[1], Bogova VS[1], Luchinina EV[1]

[1] — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V. I. Razumovsky Saratov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

[2] — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

[3] — Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Medicinal Products» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Multiple myeloma (MM) accounts for 1% of all cancers and about 10% of all hemoblastoses. The use of innovative technologies with the inclusion of targeted drugs leads to a significant improvement in the quality of pharmacotherapy and the achievement of overall survival (OS). *The aim of the work* is to conduct a pharmacoeconomic analysis of the most used MM therapy regimens with the use of targeted drugs and to determine the dominant treatment regimens using a cost-effectiveness analysis. *Materials and methods.* To determine the cost of a course of treatment, we summed up the costs of drugs included in the pharmacotherapy regimen, taking into account taxes, marginal trade markup and duration of the course.

Dosing of the targeted drug included in the regimen was determined according to the official instructions for the drug. Progression-free survival (PFS) was adopted as the main criterion for the effectiveness of treatment. Information on PFS of targeted drugs was obtained from data from international phase III RCTs — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX and ELOQUENT2. *Results.* Based on the results of the pharmacoeconomic analysis, the dominant treatment regimen for MM was determined — daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, which has the best cost-effectiveness ratio. The combination of elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone was recognized as the least effective technology.

Keywords: multiple myeloma; targeted drugs; pharmacoeconomics; cost-efficiency; clinical and economic analysis; ixazomib; daratumumab; carfilzomib; elotuzumab

For citations:

Luchinin EA, Zhuravleva MV, Shelekhova TV, Bogova VS, Luchinina EV. Application of the cost-effectiveness method in improving the pharmacotherapy of multiple myeloma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):15–25. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-15-25

Received: January 23, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Множественная миелома (ММ), или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.), — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболевание относится к парапротеинемическим лейкозам. Основным методом лечения ММ является химиотерапия. До середины XX века эффективных лекарственных средств не было, средняя продолжительность жизни составляла 17 месяцев. Успехи противоопухолевой терапии в начале XXI века связаны с началом широкого использования, наряду с химиопрепаратами, новых классов противомиеломных лекарств.

Применение инновационных лекарственных препаратов (бортезомиб, леналидомид) и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток способствовало существенному увеличению общей выживаемости (ОВ). В настоящее время медиана ОВ в России составляет порядка 55–68 мес. [2, 3].

На протяжении длительного времени химиотерапия была стандартной по количеству планируемых циклов и их продолжительности. Связано это в первую очередь с высокой токсичностью и ограниченной эффективностью такого лечения. По мере введения новых лекарственных препаратов всё чаще стала применяться длительная непрерывная терапия пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Лечение рецидивирующей или рефрактерной ММ и достижение при этом выраженных и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Чтобы добиться углублённого ответа на лечение и пролонгированного подавления опухоли, были разработаны схемы с новыми препаратами, включающие ингибиторы протеасом 2-го поколения (иксазомиб, карфилзомиб), пероральный иммуномодулятор 2го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью (леналидомид), а также моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые ориентированы на длительное непрерывное лечение [4]. Все они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), однако из-за высокой стоимости доступность их ограничена [5].

Цель работы / Aim of work — провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем терапии ММ с применением таргетных препаратов и определить доминантные схемы лечения при помощи анализа «затраты-эффективность».

Материалы и методы / Materials and methods

С целью выявления доказательств экономической эффективности новых методов лечения ММ был проведён поиск в PubMed, Web of Science, Scopus, а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY. RU и Российской государственной библиотеке (отдел диссертаций). Запросы осуществлялись по ключевым словам: «фармакоэкономика множественной миеломы», «фармакоэкономический анализ множественной миеломы», «клинико-экономический анализ множественной миеломы», «анализ затраты-эффективность множественной миеломы», «анализ влияния на бюджет множественной миеломы», «cost-effectiveness multiple myeloma» и «multiple myeloma and economic». Горизонт поиска составил 10 лет. В результате поиска обнаружено 22 научные работы, наиболее удовлетворяющие задачам исследования, причём большинство работ вышло за последние 5 лет.

В настоящем исследовании изучены экономические затраты на лечение больных РРММ и проведён анализ клинико-экономической эффективности раз-

личных схем фармакотерапии. Для этого использована классическая методика анализа «затраты-эффективность», которая заключается в определении отношения стоимости использованных лекарственных препаратов к эффекту от их применения.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Согласно *Ягудиной Р.И. с соавт.* [6, 7], анализ «затраты-эффективность» — это фармакоэкономический метод, позволяющий определять оптимальные технологии здравоохранения по критерию стоимости достижения целей терапии (диагностики, профилактики, реабилитации) посредством сравнительной оценки результатов и затрат при двух и более технологиях здравоохранения, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Во все современные схемы лечения РРММ, с применением таргетных препаратов, включены иммуномодулирующие препараты (Immunomodulatory drugs, IMiDs). Благодаря пероральному способу применения и уникальному механизму действия они рассматриваются в качестве идеальных агентов для длительной терапии. Леналидомид — IMiD 2-го поколения с благоприятным профилем нежелательных явлений и высокой противоопухолевой активностью [8]. При экономической оценке затрат на каждую из схем учитывали прямые медицинские затраты 1-го уровня, т.е. стоимость лекарственных препаратов, входящих в схему лечения. Затраты на введение препаратов не учитывались ввиду их незначительной стоимости по сравнению со стоимостью таргетного препарата и не влияли на конечные результаты исследования.

Структура расходов на круглосуточный стационар также не была включена в прямые медицинские затраты, т.к. при сравнении различных схем лечения данные расходы были одинаковы и не влияли на результат исследования.

Цены на лекарственные препараты, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждённый распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р (с изменениями и дополнениями от 24.08.2022 № 2419-р), установлены на основании государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, публикуемого на официальном сайте Минздрава России [9].

При определении стоимости курса лечения суммировали затраты на лекарственные препараты, включённые в схему фармакотерапии, с учётом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Дозирование таргетного лекарственного средства, включённого в схему, определялось согласно официальной инструкции к препарату. Расчёты были выполнены исходя из формы выпуска и первичной упаковки препаратов (шприцев, флаконов, таблеток), а также количества препарата на 1 введение при условии его полного расхода. При необходимости расчёта дозы по весу или площади поверхности тела пациента, была принята площадь поверхности тела 1,87 м^2 и вес 75 кг, что соответствует средним значениям, принятым в международных исследованиях.

Расчёт стоимости схемы лечения иксазомиб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen ixazomib + lenalidomide + dexamethasone

Иксазомиб выпускается в виде капсул, блистеры (3 шт.) — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 упаковки по 3 капсулы составляет 190 000 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 229900 руб. за 1 упаковку.

190000 × 1,1 × 1,1 = 229900 руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 4 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель цикла длительностью 4 недели. Доза препарата на один цикл составляет 12 мг, или 3 капсулы (1 уп.). Стоимость препарата на 3-недельный цикл составляет 229900 руб.

Схема приёма иксазомиба, указанная в официальной инструкции [10]:

1–3-я нед. — 1 раз в нед. в течение 134-недельных циклов в течение 1 года.

За год (52 недели) вводится 39 доз препарата, или 13 упаковок по 3 капсулы.

Стоимость года лечения иксазомибом составляет **2988700 руб**.

229900 руб. × 13 = 2988700 руб.

Леналидомид выпускается в виде капсул по 25 мг, 21 шт. — банка (1) — пачка картонная. Стоимость 1 упаковки по госреестру составляет 96152,82 руб. (без НДС). Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 116344,91 руб.

96152,82 × 1,1 × 1,1 = 116344,91 руб.

Назначается препарат по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Т. к. календарный год включает в себя 13 4-недельных циклов, количество дней приёма препарата составляет 273 дня:

21 день × 13 = 273 дня

Количество таблеток леналидомида по 25 мг, необходимых на годовой курс лечения, составляет также 273 таблетки, или 13 упаковок.

273 таб.: 21 таб. = 13 упаковок

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет **1512483,83 руб**.

116344,91 руб. × 13 = 1512483,83 руб.

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение всех 4 недель цикла. За год (52 недели) доза дексаметазона составляет 2080 мг, или 520 таб. по 4 мг (52 упаковки по 10 таб.).

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **16034,2 руб.**

308,35 руб. × 52 уп. = 16034,2 руб.

Итого, стоимость года фармакотерапии по схеме **иксазомиб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 1):

2988700 руб. + **1512483,83 руб. + 16034,2 руб. = 4517218,03 руб.**

Таблица 1

Стоимость триплета с включением иксазомиба

Table 1

Cost of a triplet with the inclusion of ixazomib

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Иксазомиб капсулы 4 мг — 3 шт.	229900,00	76633,33	39	2988700,00
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	52	16034,2
Итого				4517218,03

Расчёт стоимости схемы лечения карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone

Карфилзомиб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, 60 мг, 1 шт. — флаконы (1) — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 флакона составляет 64345 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 77857,45 руб. за 1 флакон.

64345 × 1,1 × 1,1 = 77857,45 руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 60 мг на 1 введение. Согласно инструкции к препарату, при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, карфилзомиб вводится в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель (1–2, 8–9, 15–16-й день) с последующим перерывом в 12 дней (с 17-й по 28-й день) [11]. Каждый период в 28 дней расценивается как 1 цикл.

В 1–2-й день первого цикла препарат вводится в дозе 20 мг/м^2 (мах — 44 мг). При хорошей переносимости дозу начиная с 8-го дня увеличивают до 27 мг/м^2 (мах — 60 мг) на период в 12 циклов. Начиная с 13-го цикла инфузии карфилзомиба на 8–9-й дни пропускают.

Стоимость 44 мг препарата для 1-го и 2-го введения составляет:

77857,45 руб. × 44: 60 = 57095,46 руб.

В пересчёте на 2 дня введения стоимость составляет:

57095,46 руб. × 2 = 114190,92 руб.

Стоимость введения препарата начиная с 8-го дня на все 4 дня схемы 1-го цикла составляет:

77857,45 руб. × 4 = 311429,8 руб.

Общая стоимость 1-го цикла (28 дней) составляет:

114190,92 руб. + 311429,8 руб. = **425620,72** руб.

Стоимость одного цикла (со 2-го по 12-й цикл), состоящего из шести дней введения препарата в дозе 60 мг в день, составляет:

77857,45 руб. × 6 = 467144,7 руб.

Стоимость 11 циклов введения карфилзомиба составляет:

467144,7 руб. × 11 = **5138591,7** руб.

С 13-го цикла количество дней введения препарата сокращается до 4 дней. Поэтому стоимость этого цикла будет:

77857,45 руб. × 4 = **311429,8** руб.

Годовая стоимость лечения карфилзомибом составляет:

425620,72 руб. + **5138591,7** руб. + **311429,8** руб. = **5875642,22** руб.

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. (Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.)

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

116344,91 руб. × 13 = **1512483,83** руб.

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение всего года лечения — 52 недель.

Количество мг дексаметазона, необходимых для годового лечения, составляет:

40 мг × 52 нед. = 2080 мг, или 520 таб. по 4 мг (52 уп. по 10 таб.).

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **16034,2 руб.**

308,35 руб. × 52 уп. = 16034,2 руб.

Общая стоимость года фармакотерапии по схеме **карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 2):

5875642,22 руб. + 1512483,83 руб. + 16034,2 руб. = 7404160,25 руб.

Таблица 2

Стоимость триплета с включением карфилзомиба

Table 2

Cost of a triplet with the inclusion of carfilzomib

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Карфилзомиб лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг — флаконы (доза 44 мг)	77857,45	57095,46	2	114190,92
Карфилзомиб лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг — флаконы (доза 60 мг)	77857,45	77857,45	74	5761451,30
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	52	16034,2
Итого				7404160,25

Расчёт стоимости схемы лечения элотузумаб + леналидомид + дексаметазон / Calculation of the cost of the treatment regimen elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone

Элотузумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг — флаконы — пачки картонные. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 фл. составляет 73353,3 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 88757,49 руб. за 1 флакон.

73353,3 × 1,1 × 1,1 = 88757,49 руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 10 мг/кг. При средней массе тела в 75 кг (что соответствует средней массе тела, принятой в международных исследованиях) доза на одно введение составляет 750 мг, или 2 флакона.

75 кг × 10 мг/кг = 750 мг: 400 мг = 1,88, т. е. 2 фл.

Стоимость препарата на 1 введение составляет:

88757,49 руб. × 2 фл. = 177514,98 руб.

Элотузумаб вводится в виде внутривенной инфузии по схеме, указанной в официальной инструкции [12]:

1, 8, 15, 22-й день — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы).

Стоимость года лечения элотузумабом составляет:

177514,98 руб. × 30 = **5325449,4 руб.**

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

116344,91 руб. × 13 = **1512483,83 руб.**

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Дексаметазон — раствор для инъекций, 4 мг/мл, 2 мл — ампула (5) — пачка картонная. Цена по реестру — 45,42 руб. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 84,94 руб.

45,42 руб. × 1,1 × 1,7 = 84,94 руб.

Препарат назначается по схеме: в дни введения элотузумаба назначают по 28 мг внутрь за 3–24 часа, а также 8 мг внутривенно за 45–90 минут до введения элотузумаба в качестве премедикации. В дни, когда элотузумаб не вводят, дексаметазон назначается в дозе 40 мг внутрь в неделю (в 8-й и 22-й день).

Дексаметазон внутрь по 28 мг назначается:

1, 8, 15, 21-й дни — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз по 28 мг);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы по 28 мг);

8-й и 22-й дни — с 3-го по 13-й цикл по 40 мг (всего 22 дозы по 40 мг).

Количество дексаметазона, необходимого в год для приёма внутрь, составляет:

28 мг × 30 = 840 мг и 40 мг × 22 = 880 мг

Всего 1720 мг, или 430 таблеток по 4 мг (43 уп.).

Дексаметазон в качестве премедикации в дозе 8 мг внутривенно:

1, 8, 15, 21-й дни — в течение первых двух 28-дневных циклов (всего 8 доз по 8 мг);

1-й и 15-й день — начиная с 3-го по 13-й цикл — 11 циклов (всего 22 дозы по 8 мг).

Годовое количество дексаметазона для внутривенного введения составляет:

8 мг × 30 = 240 мг, или 30 амп. по 2 мл (4 мг/мл) — 6 уп. по 5 ампул.

Стоимость дексаметазона, принимаемого внутрь, составляет:

308,35 руб. × 43 = **13259,05** руб.

Стоимость дексаметазона для в/в введения составляет:

84,94 руб. × 6 = **509,64** руб.

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **13768,69 руб.**

13259,05 руб. + 509,64 руб. = 13768,69 руб.

Обобщая все данные, стоимость года фармакотерапии пациента со средней массой тела 75 кг по схеме **элотузумаб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 3):

5325449,4 руб. + 1512483,83 руб. + 13768,69 руб. = 6851701,92 руб.

Таблица 3

Стоимость триплета с включением элотузумаба

Table 3

Cost of a triplet with the inclusion of elotuzumab

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Элотузумаб лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг — флаконы	88757,49	177514,98	30	5325449,4
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. (доза 28 мг)	308,35	215,85	30	6475,35
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. (доза 40 мг)	308,35	308,35	22	6783,7
Дексаметазон раствор для инъекций, 4 мг/мл, 2 мл — амп. № 5	84,94	16,99	30	509,64
Итого				6851701,92

Расчёт стоимости схемы лечения даратумумаб + леналидомид + дексаметазон /
Calculation of the cost of the treatment regimen daratumumab + lenalidomide + dexamethasone

Даратумумаб выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 20 мл — флаконы (1) — пачки картонные. В 1 флаконе 400 мг даратумумаба. Согласно государственному реестру предельных отпускных цен стоимость 1 фл. составляет 64725 руб. (без НДС). При этом максимальная отпускная цена с учётом НДС и торговой наценки (ТН) по Саратовской обл. может составить 78317,25 руб. за 1 флакон.

64725 × 1,1 × 1,1 = 78317,25 руб. — максимальная цена с учётом НДС и ТН.

Дозируют препарат из расчёта 16 мг/кг. При средней массе тела в 75 кг (что соответствует средней массе тела, принятой в международных исследованиях) доза на одно введение составляет 1200 мг, или 3 флакона.

75 кг × 16 мг/кг = 1200 мг: 400 мг = 3 (фл.)

Стоимость препарата на 1 введение составляет:

78317,25 руб. × 3 фл. = 234951,75 руб.

Даратумумаб вводится по схеме, указанной в официальной инструкции [13]:

1–8-я нед. — 1 раз в нед. (всего 8 доз);

9–24-я нед. — 1 раз в 2 нед. (всего 8 доз);

25–52-я нед. — 1 раз в 4 нед. (всего 7 доз).

За год (52 недели) вводится 23 дозы препарата.

Стоимость года лечения даратумумабом составляет **5403890,25 руб**.

234951,75 руб. х 23 = 5403890,25 руб.

Леналидомид назначается по 25 мг 1 раз в день с 1-го по 21-й день 4-недельного цикла. Расчёт количества препарата и затрат был описан в схеме иксазомиб + леналидомид + дексаметазон.

Стоимость годового лечения леналидомидом составляет 1512483,83 руб.

116344,91 руб. х 13 = **1512483,83 руб.**

Дексаметазон выпускается в виде таблеток по 4 мг, 10 шт. — блистеры (1) — пачки картонные. Цена по реестру — 200,23 руб. за уп. № 10. Максимальная отпускная цена 1 уп. с учётом НДС и ТН по Саратовской обл. может составить 308,35 руб.

Препарат назначается по схеме: по 40 мг в неделю в течение 21 дня приёма леналидомида, т. е. 3 дозы по 40 мг (120 мг), а также в качестве премедикации по 20 мг в день инфузии даратумумаба и 20 мг на следующий день (40 мг).

Количество мг, необходимых в год, дексаметазона составляет:

120 мг х 13 циклов = 1560 мг

Т. к. даратумумаб за год вводится 23 раза, то в качестве премедикации дексаметазон вводят 920 мг.

40 мг × 23 = 920 мг

Всего за год доза дексаметазона составляет 2480 мг, или 620 таб. по 4 мг (62 уп. по 10 таб.).

Годовая стоимость необходимого дексаметазона составляет **19117,7 руб.**

308,35 руб. × 62 уп. = 19117,7 руб.

Обобщая все данные, стоимость года фармакотерапии пациента со средней массой тела 75 кг по схеме **даратумумаб + леналидомид + дексаметазон** составляет (табл. 4):

5403890,25 руб. + 1512483,83 руб. + 19117,7 руб. = 6935491,78 руб.

Таблица 4

Стоимость триплета с включением даратумумаба

Table 4

Cost of a triplet with the inclusion of daratumumab

Препарат и форма выпуска	Стоимость 1 уп. с НДС и ТН (руб.)	Стоимость 1 дозы (руб.)	Кол-во доз в год	Годов. стоимость ЛС (руб.)
Даратумумаб 20 мг/мл, 20 мл — флаконы (доза 16 мг/кг)	78317,25	234951,75	23	5403890,25
Леналидомид капсулы 25 мг — 21 шт.	116344,91	5540,23	273	1512483,83
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт.	308,35	308,35	39	12025,65
Дексаметазон таблетки 4 мг — 10 шт. для премедикации	308,35	308,35	23	7092,05
Итого				6935491,78

Ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела значительно повышают выход в ремиссию и выживаемость пациентов ММ, особенно при использовании на ранних стадиях заболевания. По данным *Daniele P и Mamolo C,* в период с 2011 по 2017 год общая выживаемость (ОВ) при ММ составила 55,6% в год, что свидетельствует о наличии перспектив для улучшения результатов лечения пациентов [14–18]. В то время как общая выживаемость является золотым стандартом в онкологических исследованиях, важно установление эффективности терапии на наиболее ранних этапах лечения.

В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования» (ВБП), который является наиболее распространённой первичной конечной точкой в современных клинических исследованиях. ВБП позволяет быстрее оценить эффективность препарата и может служить ранним индикатором несмотря на то, что не оценивает выживаемость напрямую. В качестве основного источника информации о ВБП использовались Клинические рекомендации по множественной миеломе, которые, в свою очередь, опираются на данные международных РКИ III фазы — ASPIRE, TOURMALINEMM1, POLLUX и ELOQUENT2 [19].

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOURMALINEMM1 были включены 722 пациента с РРММ. Пациентов рандомизировали на группу получавших лечение триплетом с включением иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (Rd) и группу плацебо + Rd. Медиана ВБП в группе иксазомиба (IRd) составила 20,6 мес., в группе плацебо + Rd — 14,7 мес. (ОР 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов (≥ PR) — 78,3 и 71,5% соответственно ($p = 0,04$).

Изучение эффективности карфилзомиба проводилось в исследовании ASPIRE, в котором были рандомизированы 792 пациента с РРММ на терапию KRd (карфилзомиб, Rd) или Rd. В экспериментальной группе карфилзомиба медиана выживаемости без прогрессирования составила 26,3 месяца (отношение рисков (ОР) 0,69; $p = 0,0001$) [20].

Элотузумаб изучали в исследовании ELOQUENT2, в котором были рандомизированы 646 пациентов с РРММ на терапию элотузумабом с Rd (EloRd) и Rd [21]. Медиана ВБП составила 19,4 мес. в экспериментальной группе против 14,9 мес. в группе с плацебо (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,86; $p = 0,0004$). Медиана ОВ составила 48 и 40 мес. соответственно.

В исследовании POLLUX 569 пациентов с РРММ разделяли на две группы в равном соотношении: на терапию комбинацией даратумумаб с Rd (DaraRd) и Rd [22, 23]. При медиане наблюдения 51 мес. в группе DaraRd зарегистрировано значимое пролонгирование ВБП по сравнению с группой Rd (медиана ВБП 45,8 мес. против 17,5 мес.; ОР 0,43; 95% ДИ 0,35–0,54; $p < 0,0001$). Применение схемы Dara-Rd ассоциировалось с большей частотой ответов (≥ PR) по сравнению с Rd — 93% против 76% ($p < 0,0001$).

Добавление даратумумаба к схемам лечения ММ связано с улучшением показателей ответа и ВБП, что подтверждают данные Smith Giri (2020), отражённые в систематическом обзоре [24]. При расчёте коэффициента «затраты-эффективность» были получены следующие результаты (табл. 5).

Таблица 5

Расчёт «затраты-эффективность» триплетов с таргетными препаратами

Table 5

Cost-effectiveness calculation of triplets with targeted drugs

Препарат и форма выпуска	Стоимость фармакотерапии (руб.)	Эффективность, ВБП (мес.)	Коэффициент «затраты-эффективность»
Даратумумаб	6935491,78	45,8	**151429,9**5
Иксазомиб	4517218,03	20,6	219282,43
Элотузумаб	6851701,92	19,4	353180,51
Карфилзомиб	7404160,25	26,3	281527,01

Заключение / Conclusion

В ходе исследования было показано, что схема лечения ММ на основе леналидомида и дексаметазона с включением даратумумаба является наиболее экономически эффективной по сравнению с аналогичными схемами с включением карфилзомиба, элотузумаба или иксазомиба.

Несмотря на то что препарат даратумумаб является самым дорогостоящим, лечение им оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. *Лучинин Е. А.* — существенный вклад в концепцию или дизайн работы, сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста и/или критический пересмотр его содержания; *Журавлёва М. В. и Шелехова Т. В.* — утверждение окончательного варианта статьи для публикации, сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста и/или критический пересмотр его содержания; *Лучинина Е. В.* — существенный вклад в концепцию или дизайн работы, сбор, анализ или интерпретация результатов работы; *Богова В. С.* — сбор, анализ или интерпретация результатов работы.

Participation of authors. *Luchinin EA* — a significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis or interpretation of the results of work, writing the text and/or critical review of its content; *Zhuravleva MV and Shelekhova TV* — approval of the final version of the article for publication, collection, analysis or interpretation of work results, writing the text and/or critical review of its content; *Luchinina EV* — a significant contribution to the concept or design of the work, collection, analysis or interpretation of the results of work; *Bogova VS* — collection, analysis or interpretation of the results of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лучинин Евгений Алексеевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: luchinin.gly10@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6304-4594
SPIN-код: 7302-3654
специалист отдела оценки медицинских технологий ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Российская Федерация; преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Журавлёва Марина Владимировна
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9198-8661
SPIN-код: 6267-9901
д. м. н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Luchinin Evgeny A.
Corresponding author
e-mail: luchinin.gly10@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6304-4594
SPIN-code: 7302-3654
Specialist of the Medical Technology Assessment Department State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russian Federation; Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Zhuravleva Marina V.
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9198-8661
SPIN-code: 6267-9901
Dr. Sci. (Med.), professor, Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the FSBI «SCEEMP» MOH Russia, Moscow, Russian Federation; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Шелехова Татьяна Владимировна
e-mail: tshelexova@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4737-7695
д. м. н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Богова Варвара Сергеевна
e-mail: bogova82@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0701-5371
ассистент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Лучинина Елена Валентиновна
e-mail: eluchinina@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3120-8491
SPIN-код: 9505-5244
к. м. н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Shelekhova Tatiana V.
e-mail: tshelexova@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4737-7695
Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Bogova Varvara S.
e-mail: bogova82@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0701-5371
Assistant of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Luchinina Elena V.
e-mail: eluchinina@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3120-8491
SPIN-code: 9505-5244
Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Head of the Department of control over the circulation of medicines and medical devices of the clinical center FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russian Federation

Список литературы / References

1. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний/под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. Москва, 2020. [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Rekhtina IG. Multiple myeloma // *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases*/ed. by IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow, 2020. (In Russ.)].
2. Лучинин А. С., Семочкин С. В., Минаева Н. В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50–6. [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50–6. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818834620171235056
3. Скворцова Н. В., Поспелова Т. И., Ковынев И. Б. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):86–94. [Skvortsova NV, Pospelova TI, Kovynev IB, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical oncohematology*. 2019;12(1):86–94. (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94
4. Семочкин С. В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология*. 2010;5(1):21–31. [Semochkin SV. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Oncohematology*. 2010;5(1):21–31. (In Russ.)].
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р. URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910150005 (доступно на 06.12.2022). Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2022 № 4173-р. URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202212280066 (доступно на 28.12.2022).
6. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;4(5):3–8. [Yagudina RI, Kulikov AYu, Metelkin IA. Methodology for cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomic. *Pharmacoeconomics*. 2012;4(5):3–8. (In Russ.)].
7. Ягудина Р. И., Серпик В. Г., Сороковиков И. В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(2):23–7. [Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological foundations of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014;2(2):23–7. (In Russ.)].
8. Семочкин С. В. Длительная непрерывная терапия как новая стратегия лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. *Онкогематология*. 2020;15(2):29–41. [Semochkin SV. Long-term continuous treatment as a new strategy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020;15(2):29–41. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-29-41
9. Государственный реестр лекарственных средств. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of medicines. State register of marginal selling prices. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims. aspx (доступно на 06.12.2022).
10. Листок-вкладыш — информация для пациента препарата НИНЛАРО. Государственный реестр лекарственных средств. [Leaflet — information for the patient of the drug NINLARO. State Register of Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=37f8e9f9-1bd0-4e3a-ba17-f59cd878cfbb (доступно на 06.12.2022).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кипролис. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Kyprolis. State Register of Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d66eaee5-b9af-4480-b7af-b5db96743fb1 (доступно на 06.12.2022).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эмплисити. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Empliciti. State Register of

Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d1b7d1f-0d8c-4341-ba4a-d843725f0463 (доступно на 06.12.2022).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс. Государственный реестр лекарственных средств. [Instructions for the medical use of the drug Darzalex. State Register of Medicines. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed3b5230-2033-46be-ae11-0a08412dd68e (доступно на 06.12.2022).
14. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17046. doi: 10.1038/nrdp. 2017.46
15. SEER. Myeloma — Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2021 [cited 2021 Feb 3]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy. html.
16. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Should Overall Survival Remain an Endpoint for Multiple Myeloma Trials? *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Feb;14(1):31–8. doi: 10.1007/s11899-019-0495-9
17. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 7.2021 [Internet]. 2021 Apr. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309–22. doi: 10.1016/j. annonc. 2020.11.014
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Множественная миелома. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Multiple myeloma. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1 (доступно на 06.12.2022).
20. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
21. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018 Oct 15;124(20):4032–43. doi: 10.1002/cncr. 31680
22. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone *versus* lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2088-96. doi: 10.3324/haematol. 2018.194282
23. Kaufman JL, Usmani SZ, SanMiguel J, et al. Fouryear followup of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood.* 2019;134(suppl_1):1866. doi: 10.1182/blood2019123483
24. Giri S, Grimshaw A, Bal S, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020 Nov 1;6(11):1759–65. doi: 10.1001/jamaoncol. 2020.4338

УДК 615.036

Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения

Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Саакова Л. Н., Бондарева И. Б., Шкребнёва И. И., Клюев Д. А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* В российской клинической практике недостаточная приверженность фармакотерапии, направленной на профилактику осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), составляет около 50%, однако вопрос, как это влияет на риск развития неблагоприятных исходов у таких больных, по-прежнему остаётся открытым. *Цель.* Оценить влияние приверженности фармакотерапии на развитие неблагоприятных клинических исходов у амбулаторных больных стабильной ИБС. *Материал и методы.* Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование. Согласно установленным критериям отбора включён 281 пациент с верифицированным диагнозом ИБС. Приверженность фармакотерапии оценивалась с помощью 8-вопросной шкалы Мориски. В ходе 24-месячного периода наблюдения регистрировались данные о сердечно-сосудистых событиях (ССС). Основной конечной точкой исследования являлось комбинированное сердечно-сосудистое событие (КССС): смерть по любой причине, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризации миокарда, острая сердечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Проводился анализ выживаемости методом Каплана — Мейера. *Результаты.* Установлено, что в изучаемой когорте 26,0% больных ИБС имели низкую степень приверженности (менее 6 баллов по шкале Мориски). Группы удовлетворительно и низко приверженных пациентов были сопоставимы по основным параметрам демографии, анамнеза и фармакотерапии. За период наблюдения КССС были зарегистрированы у 115 пациентов (40,9%). Среди низко приверженных 46,6% больных перенесли КССС, среди удовлетворительно приверженных — 38,9%. Время до наступления события было меньше в группе пациентов с низкой степенью приверженности — медиана 24,2 (IQR 7,5-29,2) против медианы 27,9 (IQR 17,4-34,5) месяца. Кумулятивная вероятность наступления КССС за период наблюдения была выше в группе низко приверженных больных в сравнении с удовлетворительно приверженными (p=0,032; лог-ранк-тест), в том числе с учётом корректировки по анамнезу в отношении ССС (p=0,033; лог-ранк-тест). Наличие удовлетворительной степени приверженности снижало риск возникновения КССС на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,42-0,94; p=0,025; метод регрессии Кокса с корректировкой на анамнез по ССС). *Заключение.* Амбулаторные больные стабильной ИБС с удовлетворительной степенью приверженности фармакотерапии имели более низкий риск наступления ССС за 24-месячный период наблюдения.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии; стабильная ишемическая болезнь сердца; анализ выживаемости

Для цитирования:

Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Саакова Л. Н., Бондарева И. Б., Шкребнёва И. И., Клюев Д. А. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26–33. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-26-33

Поступила: 25 января 2023 г. **Принята:** 31 января 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN, Bondareva IB, Shkrebniova II, Kliuev DA

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Incidence of inadequate medication adherence to secondary prevention medications among Russian coronary patients is around 50%, but the question, how this might influence on the risk of unfavorable outcomes, still has no answer. *Aim.* To determine the effect of medication adherence on the risk of unfavorable clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease (CAD). *Methods.* Prospective observational cohort study was conducted. 281 subjects with verified stable CAD were included in line with the pre-specified criteria. Medication adherence was measured by validated 8-item Morisky scale. Data on cardiovascular events were obtained over the 24-month monitoring period. Study endpoint was a composite cardiovascular event (all-cause mortality, acute myocardial infarction, unstable angina, revascularization surgery,

acute heart failure, decompensation of chronic heart failure). Survival analysis by Kaplan — Meier method was performed. *Results.* 26.0% of coronary outpatients had low medication adherence (below 6 points by Morisky scale). Groups of patients with satisfactory and low medication adherence were comparable by demography, medical history, and pharmacotherapy. Over the monitoring period composite cardiovascular event was registered in 115 patients (40.9%). 46.6% of patients from the low adherence group suffered from the composite event, 38.9% — from the satisfactory adherence group. Time to the event was lower in the low adherence group — median 24.2 (IQR 7.5-29.2) vs. median 27.9 (IQR 17.4-34.5) months. Cumulative incidence of the composite cardiovascular event over the monitoring period was higher in the low adherence group compared to satisfactory adherence group (p=0.032; log-rank test), also when adjusted for history of cardiovascular events (p=0.033; log-rank test). Satisfactory medication adherence reduced risk of composite cardiovascular event by 37% (HR 0.63; 95% CI 0.42-0.94; p=0.025; Cox-regression adjusted for history of cardiovascular events). *Conclusion.* Coronary outpatients with satisfactory medication adherence had lower risk of cardiovascular events over the 24-month monitoring period.

Keywords: medication adherence; stable coronary heart disease; survival analysis

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN, Bondareva IB, Shkrebniova II, Kliuev DA. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):26–33. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-26-33

Received: January 25, 2023. **Accepted:** January 31, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Добившись определённых успехов в области соблюдения врачами основных положений клинических рекомендаций по лечению ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3], с одной стороны, и имея неутешительные статистические данные по смертности от этого заболевания — с другой, мировая медицинская общественность стала уделять пристальное внимание проблеме приверженности кардиологических больных назначаемой фармакотерапии, охарактеризовав её как «пандемия неприверженности» лечению сердечно-сосудистыми лекарственными препаратами (ЛП) в современной клинической практике [4].

Ряд крупных зарубежных работ свидетельствует о том, что адекватная приверженность фармакотерапии, направленной на профилактику осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в целом составляет около 40–50% [5–7], и 43–72% [8–10] — среди больных ИБС в частности. В российской клинической практике выявлены сопоставимые результаты — 40,8–54,6% в отношении пациентов с ИБС [11–14]. Иностранными авторами [15–18] также было установлено, что больные ИБС, которые не привержены назначенному лечению, имеют гораздо более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в сравнении с приверженными пациентами.

Важно отметить, что в нашей стране практически отсутствуют исследования, оценивающие влияние приверженности фармакотерапии на риск развития неблагоприятных исходов у больных стабильной ИБС, особенно в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения, где происходит основное лечение данного контингента пациентов.

Таким образом, **целью** исследования стала оценка влияния приверженности фармакотерапии на развитие неблагоприятных клинических исходов у амбулаторных больных стабильной ИБС.

Материал и методы исследования / Material and methods of research

Настоящее фармакоэпидемиологическое проспективное наблюдательное когортное исследование было проведено на базе амбулаторно-поликлинического медицинского учреждения г. Москвы с сентября 2019 по декабрь 2021 г. Исследование было одобрено Комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Главным объектом исследования являлась «Электронная медицинская карта» (ЭМК) пациента, размещённая на платформе Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). Для участия в исследовании пациенты должны были отвечать следующим критериям включения: возраст старше 18 лет; диагноз ИБС, подтверждённый результатами нагрузочной пробы или данными коронарографии, либо наличие в анамнезе перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда; согласие пройти опрос для оценки приверженности назначенной фармакотерапии. Критериями невключения стали: тяжёлое нестабильное состояние; прогноз жизни ≤ 6 месяцев; участие в других клинических исследованиях. Регистрировались социально-демографические и анамнестические данные, назначенная медикаментозная

терапия ИБС, а также данные по вызовам скорой медицинской помощи, госпитализациям и ССС в ходе периода наблюдения, который составил 24 месяца.

Приверженность фармакотерапии оценивалась с помощью валидизированной 8-вопросной шкалы Мориски (8-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-8) [18]. Респонденты, набравшие 8 баллов, считались высоко приверженными фармакотерапии, 6–7 баллов — средне приверженными, менее 6 баллов — низко приверженными. При этом нами применялось дихотомическое деление пациентов по степени приверженности: было введено понятие «удовлетворительной» приверженности, объединяющее высокую и среднюю степени (6 и более баллов).

Опрос пациентов с целью оценки их приверженности фармакотерапии проводился спустя 3±1 месяц с момента назначения (или корректировки) лечения основного заболевания, выполненного на визите врача-кардиолога поликлиники (дата включения в исследование). Указанный срок опроса был выбран на основании данных литературы, согласно которым приверженность пациентов, перенёсших острое коронарное событие (ОКС), имела тенденцию к снижению через 3–6 месяцев с момента выписки из стационара [19, 20], а также через 2–3 месяца после посещения лечащего врача [10].

Для оценки влияния приверженности фармакотерапии на развитие неблагоприятных клинических исходов в изучаемой выборке пациентов использовался анализ выживаемости. Основной конечной точкой было принято понятие комбинированного сердечно-сосудистого события (КССС), введённое нами по аналогии с часто используемым подходом в исследованиях, когда в качестве комбинированной конечной точки используется MACE (major adverse cardiovascular events — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). В КССС вошли следующие индивидуальные компоненты: смерть по любой причине, острый ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). На основании данных о времени до наступления события были построены кривые Каплана — Мейера. Соответственно оценивалась и подвергалась сравнительному анализу кумулятивная вероятность возникновения КССС у пациентов с разной степенью приверженности фармакотерапии за 24-месячный период наблюдения.

Для того чтобы нивелировать возможную неоднородность выборки пациентов по анамнезу основных ССС, использовалась дополнительная переменная, отражающая разную степень риска возникновения неблагоприятных исходов в периоде наблюдения с позиций анамнестических данных [21]. Данная переменная была обозначена как «анамнез по ССС» и имела следующие значения: событие в анамнезе в течение 1 года до включения в исследование, событие в анамнезе более 1 года до включения в исследование или отсутствие события в анамнезе. Учитывались все перечисленные выше события, включённые в качестве компонентов в понятие КССС.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью IBM SPSS Statistics 16.0 и языка программирования R версии 4.0.3. Количественные переменные описывались следующими параметрами: среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные — описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность отличий между группами проверялась с использованием стандартных статистических критериев: для количественных данных — t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни (с учётом типа распределения параметра), для качественных — χ^2 Пирсона. Для сравнения кривых Каплана — Мейера разных групп применялся логарифмический ранговый критерий. Для оценки риска наступления КССС использовался метод регрессии пропорциональных рисков Кокса. Проверка пропорциональности рисков выполнялась графическим методом. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — $p<0,05$.

Результаты исследования / Research results

В исследование был включён 281 пациент со стабильной ИБС. В табл. 1 представлена общая характеристика выборки по демографическим и анамнестическим параметрам, а также профилю фармакотерапии основного заболевания.

На основании оценки приверженности фармакотерапии в изучаемой когорте пациентов было установлено, что 26,0% больных имели низкую степень приверженности (менее 6 баллов по шкале Мориски). Соответственно удовлетворительная (высокая и средняя) степень (6 и более баллов по шкале Мориски) — выявлена у 74,0% пациентов.

Сравнение удовлетворительно приверженных больных с низко приверженными по всем параметрам (демография, анамнез, фармакотерапия) показало, что данные группы пациентов отличались только по наличию ИМ в анамнезе (табл. 1), а в остальном были полностью сопоставимы.

Таблица 1

Общая характеристика выборки больных стабильной ИБС и сравнение двух групп пациентов с разной степенью приверженности фармакотерапии на основании оценки по шкале Мориски

Table 1

General characteristics of the sample of patients with stable coronary heart disease and comparison of two groups of patients with different degrees of adherence to pharmacotherapy based on the Morisky scale assessment

Параметр	Общая выборка (*n*=281)	Высоко/средне приверженные (*n*=208)	Низко приверженные (*n*=73)	*p*
Демографические данные				
Женский пол, *n* (%)	168 (59,8)	132 (63,5)	36 (49,3)	0,096
Возраст (лет), M ± SD	69,8±9,4	70,2±9,3	68,8±9,9	0,272
Данные анамнеза				
Стабильная стенокардия, *n* (%)	146 (52,0)	108 (51,9)	38 (52,1)	0,867
Перенесённый ИМ, *n* (%)	177 (63,0)	139 (66,8)	38 (52,1)	*0,035*
Реваскуляризация, *n* (%)	144 (51,3)	113 (54,3)	31 (42,47)	0,180
Артериальная гипертензия, *n* (%)	257 (91,5)	194 (93,3)	63 (86,3)	0,481
Хроническая сердечная недостаточность, *n* (%)	249 (88,6)	185 (88,9)	64 (87,7)	0,800
Фибрилляция предсердий, *n* (%)	87 (31,0)	60 (28,9)	27 (37,0)	0,180
Сахарный диабет 2-го типа, *n* (%)	67 (23,8)	54 (26,0)	13 (17,8)	0,269
Заболевания органов дыхания, *n* (%)	29 (10,3)	185 (88,9)	64 (87,7)	0,800
Фармакотерапия				
Бета-блокаторы, *n* (%)	223 (79,4)	167 (80,3)	56 (76,7)	1,000
Антагонисты кальция, *n* (%)	129 (45,9)	101 (48,6)	28 (38,4)	0,259
Антиагреганты, *n* (%)	211 (75,1)	158 (76,0)	53 (72,6)	1,000
Антикоагулянты, *n* (%)	87 (31,0)	62 (29,8)	25 (34,3)	0,455
Статины, *n* (%)	247 (88,0)	184 (88,5)	63 (86,3)	0,970
Ингибиторы РААС, *n* (%)	245 (87,2)	185 (88,9)	60 (82,2)	0,564

Переходя к основным результатам исследования, следует отметить, что в общей сложности за период наблюдения КССС были зарегистрированы у 115 пациентов (40,9%). При этом среди низко приверженных — выявлено 46,6% пациентов с КССС, а среди удовлетворительно приверженных — 38,9%. В свою очередь, время до наступления события было меньше в группе пациентов с низкой степенью приверженности по сравнению с имевшими удовлетворительную — медиана 24,2 (IQR 7,5–29,2) против медианы 27,9 (IQR 17,4–34,5) месяца.

Соответственно для оценки кумулятивной вероятности («скорости») наступления КССС у пациентов с разной степенью приверженности фармакотерапии были построены кривые Каплана — Мейера (рис.). Вероятность наступления КССС оказалась выше в группе низко приверженных пациентов в сравнении с удовлетворительно приверженными (p=0,032).

Также мы провели повторный анализ с введением в качестве ковариаты переменной «анамнез по ССС». Стоить отметить, что в изучаемой выборке больных ИБС 112 пациентов имели в анамнезе событие в течение 1 года до включения в исследование, 89 — событие более 1 года до включения, 80 — не имели событий в анамнезе. С учётом корректировки по данной переменной пациенты с удовлетворительной степенью приверженности фармакотерапии по-прежнему имели лучшую «выживаемость» за 24-месячный период наблюдения (p=0,033).

Далее была выполнена оценка влияния приверженности фармакотерапии амбулаторных больных ИБС на риск возникновения ССС с помощью регрессии Кокса. Так, в табл. 2 представлена многофак-

торная модель, в которую в качестве основной независимой переменной введена удовлетворительная приверженность пациента, а также в качестве ковариат — наличие у пациента более высокого риска развития ССС за счёт соответствующего анамнеза. Анализ продемонстрировал, что при удовлетворительной степени приверженности риск возникновения КССС снижался на 37% (p=0,025). При этом такой выраженный «протективный» эффект приверженности не зависел от анамнеза в отношении ССС.

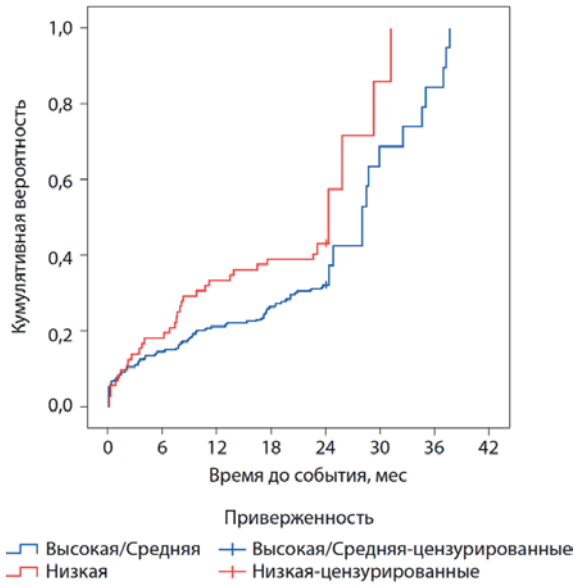


Рис. Кривые Каплана — Мейера для показателя «время до КССС» в зависимости от степени приверженности пациентов со стабильной ИБС

Fig. Kaplan-Meyer curves for the indicator «time to CCC» depending on the degree of adherence of patients with stable coronary heart disease

Примечание: p=0,032 (лог-ранк-тест).

Note: p=0.032 (log-rank test).

Таблица 2

Модель оценки влияния приверженности больных стабильной ИБС на риск развития комбинированного события, учитывая данные анамнеза по сердечно-сосудистым событиям (ССС)

Table 2

A model for assessing the effect of adherence of patients with stable coronary artery disease on the risk of developing a combined event, taking into account the history of cardiovascular events (CVD)

Фактор	Отношение рисков	95% ДИ	*p*
Удовлетворительная приверженность	0,63	0,42–0,94	0,025
ССС в анамнезе < 1 года	1,19	0,74–1,93	0,472
ССС в анамнезе > 1 года	1,44	0,89–2,33	0,134

С учётом выявленного отличия по перенесённым ИМ при сравнении групп пациентов с разной степенью приверженности дополнительно была построена многофакторная модель (табл. 3), где в качестве ковариаты введена переменная «количество ИМ в анамнезе». Вполне ожидаемо, что данный параметр показал статистическую значимость в отношении повышения риска КССС: каждый (очередной) перенесённый инфаркт увеличивал риск на 28% (p=0,046), однако при удовлетворительной приверженности пациента фармакотерапии риск возникновения КССС достоверно снижался почти на 40%, то есть более высокая приверженность лечению значимо снижала риск развития у больного ИБС сердечно-сосудистого события в независимости от анамнеза по ИМ.

Таблица 3

Модель оценки влияния приверженности больных стабильной ИБС на риск развития комбинированного события, учитывая число ИМ в анамнезе

Table 3

A model for assessing the effect of adherence of patients with stable coronary heart disease on the risk of developing a combined event, taking into account the number of MI in the anamnesis

Фактор	Отношение рисков	95% ДИ	*p*
Удовлетворительная приверженность	0,61	0,41–0,92	0,018
Число ИМ в анамнезе	1,28	1,01–1,62	0,046

Обсуждение / Discussion

Каков вклад хорошей приверженности лечению в повышение «выживаемости» у пациентов с ИБС? Действительно ли неприверженность фармакотерапии является серьёзным препятствием к получению больными полной терапевтической выгоды от назначаемых специалистами лекарственных препаратов? В настоящем исследовании мы попытались получить ответы на данные вопросы.

Разумеется, важным условием успеха в лечении ИБС является достаточная степень соблюдения врачами основных положений клинических рекомендаций в части медикаментозной терапии заболевания. В изученной нами выборке амбулаторных больных ИБС в целом продемонстрировано достижение приемлемого уровня фармакологического лечения с высокими показателями частоты назначения лекарственных средств, улучшающих прогноз (в частности, статины — 88%, антиагреганты — 75%, анти-

коагулянты — 31%, бета-адреноблокаторы — 79%). При этом низкая приверженность фармакотерапии была выявлена у 26% наших пациентов, что в очередной раз подтвердило необходимость оценки влияния данного явления на риск сердечно-сосудистых событий (ССС).

По результатам нашего исследования, в условиях 24-месячного амбулаторно-поликлинического наблюдения больные стабильной ИБС с удовлетворительной приверженностью имели более низкий риск развития комбинированного сердечно-сосудистого события по сравнению с низко приверженными пациентами — ОР 0,63 (95% ДИ 0,42–0,94; p=0,025).

Представлялось интересным сравнить полученные данные с результатами работ других авторов. Подобные исследования активно проводятся в Европе, США и Китае. Так, недавний метаанализ *Liping Du et al.*, охвативший данные по 106 тыс. пациентов с ИБС из разных стран, показал, что хорошая приверженность медикаментозным мерам вторичной профилактики была ассоциирована со снижением риска смерти (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,69) и госпитализации по причине ССС (ОР 0,61; 95% ДИ 0,45–0,82) [16].

Другой метаанализ (около 200 тыс. пациентов с ИБС) китайских учёных продемонстрировал значимое снижение частоты ССС (ОШ=0,68; 95% ДИ 0,58–0,80; p<0,001) у больных, имевших хорошую (более 80% по методу подсчёта рецептов) приверженность статинотерапии [22].

Крупное исследование, также подтверждающее, что приверженность длительному приёму основных групп ЛП, улучшающих прогноз, снижает риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, было проведено европейскими и американскими исследователями. Авторы показали, что в когорте больных, перенёсших ИМ, риск MACE был ниже у приверженных пациентов по сравнению с неприверженными (ОР 0,73; p<0,0004). Ещё более убедительные данные были получены в когорте больных без ИМ в анамнезе (ОР 0,56; p<0,0001) [15].

Также очень показательны результаты исследования IMPACT, в рамках которого изучалось влияние приверженности препаратам вторичной профилактики на риск возникновения MACE у пациентов, перенёсших ОКС. Было включено 7152 пациента, из которых 79,6% оказались приверженными фармакотерапии (≥ 75% по методу подсчёта рецептов). Соответственно приверженные больные имели более низкий риск развития комбинированного сердечно-сосудистого события по сравнению с неприверженными — ОР 0,80 (95% ДИ 0,73–0,88) [23].

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, которые оказались во многом сопоставимы с данными зарубежных коллег, можно сделать вывод о том, что в нашей стране проблема недостаточной приверженности пациентов с ИБС фармакотерапии также остаётся нерешённой и является существенной причиной неэффективности проводимого лечения, приводящей к развитию неблагоприятных исходов. Следовательно, можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время достаточно остро назрела необходимость внедрения рутинных мер контроля приверженности фармакотерапии у пациентов со стабильной формой ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях, что может способствовать увеличению выживаемости данной группы пациентов при условии непрестанной работы с неприверженными больными. Первые шаги в данном направлении нами были предприняты при проведении пилотного исследования по влиянию программы «Фармацевтическая опека» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС [24].

Ограничения исследования / Limitations of the study

В качестве объекта были выбраны пациенты только одного амбулаторно-поликлинического учреждения. Полученные результаты следует подтвердить в дальнейшем на большей выборке больных ИБС.

Заключение / Conclusion

По результатам исследования установлено, что амбулаторные пациенты со стабильной ИБС с удовлетворительной степенью приверженности фармакотерапии имели более низкий риск (ОР 0,63; 95% ДИ 0,42–0,94; p=0,025) наступления комбинированного сердечно-сосудистого события (смерти по любой причине, острого ИМ, нестабильной стенокардии, реваскуляризации миокарда, острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН) по сравнению с низко приверженными пациентами за 24-месячный период наблюдения.

Проведённое исследование продемонстрировало необходимость разработки мер по контролю приверженности лечению больных ИБС в поликлинических условиях для оптимизации фармакотерапии и снижения риска развития неблагоприятных клинических исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Conflict of interest. All authors declare that there is no conflict of interest in relation to this publication.

Участие авторов. *Фитилёв С. Б.* — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; *Возжаев А. В.* — разработка плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; *Саакова Л. Н.* — анализ литературных данных, сбор клинического материала, написание текста рукописи; *Бондарева И. Б.* — статистический анализ, редактирование текста рукописи; *Шкребнёва И. И.* — разработка плана работы, редактирование текста рукописи; *Клюев Д. А.* — анализ литературных данных, статистический анализ.

Participation of authors. *Fitilev SB* — development of the concept of the work, final approval of the manuscript; *Vozzhaev AV* — development of the work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; *Saakova LN* — analysis of literary data, collection of clinical material, writing the text of the manuscript; *Bondareva IB* — statistical analysis, editing the text of the manuscript; *Shkrebniova II* — development of a work plan, editing of the text of the manuscript; *Kliuev DA* — analysis of literary data, statistical analysis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович
SPIN-код: 8287-8456
д. м. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Возжаев Александр Владимирович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2687-5986
SPIN-код: 8637-8963
д. фарм. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Саакова Люсинэ Наириевна
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6012-8917
SPIN-код: 9275-2479
аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Бондарева Ирина Борисовна
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8436-8931
SPIN-код: 1631-3470
д. б. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Клюев Дмитрий Алексеевич
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2400-3938
SPIN-код: 8960-7798
к. фарм. н., ассистент, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Россия, Российская Федерация

Шкребнёва Ирина Ивановна
SPIN-код: 1105-5760
к. м. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Fitilev Sergey B.
SPIN-code: 8287-8456
Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Vozzhaev Alexander V.
Corresponding author
e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2687-5986
SPIN-code: 8637-8963
Dr. Sci. (Pharm.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Saakova Liusine N.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6012-8917
SPIN-code: 9275-2479
post-graduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Bondareva Irina B.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8436-8931
SPIN-code: 1631-3470
Dr. Sci. (Biol.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Kliuev Dmitry A.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2400-3938
SPIN-code: 8960-7798
PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Shkrebniova Irina I.
SPIN-code: 1105-5760
PhD, Cand. Sci. Med., associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):91–5. [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91–5. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
2. Зырянов С.К., Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):29–35. [Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II. Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):29–35. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2020-11-08
3. Kotseva K; EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(6):633–9. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06
4. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3267–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu364
5. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019 Mar 1;41(1):e84–e94. doi: 10.1093/pubmed/fdy088
6. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2021 Aug 11;374:n1493. doi: 10.1136/bmj.n1493
7. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/eht295
8. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842–7. doi: 10.1001/archinte.166.17.1842
9. Khatib R, Marshall K, Silcock J, Forrest C, Hall AS. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart*. 2019;6(2):e000997. doi: 10.1136/openhrt-2018-000997
10. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):175–81. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.013
11. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П., Киселёва Н.В., Марцевич С.Ю. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):72–8. [Lukina YuV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, Kiseleva NV, Martsevich SYu. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry «PROFILE»). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):72–8. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78
12. Зырянов С.К., Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнёва И.И., Шиндряева Н.Н., Клюев Д.А., Степанян Л.Н., Луценко А.М., Цай А.Т., Данилова А.А. Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):178–85. [Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Klyuev DA, Stepanyan LN, Lutsenko AM, Tsai AT, Danilova AA. Adherence to Medical Treatment in Elderly Patients with Coronary Artery Disease in the Settings of Primary Outpatient Care. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):178–85. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-03
13. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Klyuev DA. Critical aspects of the management of stable coronary artery disease in primary care practice or how to increase the efficacy of evidence-based pharmacological therapy? *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):15–20. doi: 10.3897/rrpharmacology.6.53615
14. Лопатина Е.В. Приверженность лечению у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Научные исследования*. 2016;2(3):54–7. [Lopatina EV. Priverzhennost' lecheniyu u pacientov s ishemicheskoj bolezn'yu serdca. *Nauchnye issledovaniya*. 2016;2(3):54–7. (In Russ.)].
15. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789–801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005
16. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(9):962–70. doi: 10.1177/2047487317695628
17. Xie G, Sun Y, Myint PK, Patel A, Yang X, Li M, Li X, Wu T, Li S, Gao R, Wu Y. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 15;16(1):155. doi: 10.1186/s12944-017-0544-0
18. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
19. Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):852–7. [Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, Samakaev AS, Shlyk SV. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):852–7. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857
20. Соколова Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):25–30. [Sokolova NYu. Adherence to therapy in patients with stable coronary artery disease after various revascularization procedures. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(1):25–30. (In Russ.)]. doi: 10.17116/kardio20191201125
21. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *Am J Med*. 2013;126(8):693–700. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.033
22. Li ST, Xu JY, Huang RC. [Impact of adherence to statins on cardiovascular adverse events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016 Aug 24;44(8):684–90. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.08.009
23. Sotorra-Figuerola G, Ouchi D, Giner-Soriano M, Morros R. Impact of adherence to drugs for secondary prevention on mortality and cardiovascular morbidity: A population-based cohort study. IMPACT study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(9):1250–7. doi: 10.1002/pds.5261
24. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Клюев Д.А., Шкребнёва И.И., Шиндряева Н.Н., Саакова Л.Н., Шкирандо Ю.В. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы «Фармацевтическая опека» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3069. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Klyuev DA, Shkrebniova II, Shindryaeva NN, Saakova LN, Shkirando YuV. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3069. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3069

УДК: 615.036

Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19

Мишинова С. А. [1]***, Гомон Ю. М.*** [1]***, Колбин А. С.*** [1]***, Вербицкая Е. В.*** [1]***, Галимов Т. И.*** [2]

[1] — *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[2] — *ООО «Дата Менеджмент 365», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Аннотация. *Цель исследования*. Рассмотреть факторы, связанные с неблагоприятным исходом среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. *Материалы и методы.* В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 345 историй болезни взрослых пациентов, госпитализированных со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. Для всей когорты пациентов даны характеристики по полу, возрасту, количеству дней от начала заболевания до поступления в стационар, продолжительности госпитализации, продолжительности заболевания, характеристики популяции по медицинскому анамнезу сопутствующих заболеваний и самолечения, по исходу госпитализации и применяемых в госпитальных условиях медицинских технологий. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Качественные переменные указаны в абсолютных (*n*) и относительных (%) величинах с 95% доверительным интервалом. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Определение факторов риска смертельного исхода проводили в группах при помощи критерия χ^2 и отношения шансов. *Результаты.* Продемонстрировано отсутствие влияния пола, степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. При этом возраст старше 65 лет, а также наличие новообразований, сахарного диабета 2-го типа, деменции, артериальной гипертензии 3-й стадии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе, хронической обструктивной болезни лёгких, бронхоэктатической болезни, заболеваний мочеполовой системы стали факторами-предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Догоспитальное применение антиагрегантов, прямых и непрямых оральных антикоагулянтов, лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, системных глюкокортикостероидов, антибиотиков и противовирусных лекарственных средств и анальгетиков было связано со снижением частоты летального исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19, так же как своевременное применение прон-позиции и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. *Выводы*. Полученные нами данные отчасти согласуются с предыдущими отчётами о влиянии факторов риска на исходы COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; когортное исследование; ретроспективное исследование; госпитальная смертность

Для цитирования:

Мишинова С. А., Гомон Ю. М., Колбин А. С., Вербицкая Е. В., Галимов Т. И. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):34–46. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46

Поступила: 16 февраля 2023 г. **Принята:** 17 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19

Mishinova SA[1], Gomon YuM[1], Kolbin AS[1], Verbitskaya EV[1], Galimov TI[2]

[1] — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

[2] — Data Management 365 LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. *Aims.* To consider factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Materials and methods.* Data from 345 case histories of adult patients hospitalized with moderate to severe COVID-19 were analyzed in a single-center retrospective study. Characteristics by sex, age, number of days from disease onset to admission to hospital, duration of hospitalization, duration of disease, population characteristics by medical history of comorbidities and self-medication, outcome of hospitalization and medical technologies used in hospital conditions were given for the whole cohort of patients. All parameters were analyzed using descriptive statistics methods. Qualitative variables are given in absolute (*n*) and relative (%) values with 95% confidence interval. Continuous variables were presented as median and quartiles. Risk factors for mortality were determined across groups using the χ^2 criterion and odds ratio. *Results.* There was no demonstrated effect of gender, degree of pulmonary tissue lesions on computed tomography data, or time of initiation of respiratory support on disease outcome. At the same time, the age older than 65 years as well as neoplasms, type 2 diabetes mellitus, dementia, Stage 3 arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease, myocardial infarction and stroke history, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectatic disease, urogenital diseases were the predictors of unfavorable outcome in patients with moderate and severe COVID-19 form. Prehospital use of antiplatelet agents, direct and indirect oral anticoagulants, drugs affecting the renin-angiotensin system, systemic glucocorticosteroids, antibiotics, antiviral drugs, and analgesics was associated

with a decrease in the mortality rate in patients with moderate-to-severe COVID-19, as well as timely use of pronposition and transfer to intensive care unit. *Conclusions.* Our findings are partially consistent with previous reports on the effect of risk factors on COVID-19 outcomes.

Keywords: COVID-19; cohort study; retrospective study; in-hospital mortality

For citations:

Mishinova SA, Gomon YuM, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Galimov TI. 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.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46

Received: January 23, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

9 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения, на 10 января 2023 года в мире зарегистрировано 660131952 случая COVID-19, в том числе 6690473 смерти [1].

В период с 16 марта 2020 года по 14 июля 2022 года СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» было перепрофилировано в стационар инфекционной направленности для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией. В течение этого периода медицинскую помощь получили более 32 тысячи пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из них почти 8,6 тысячи получили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель исследования: анализ факторов риска, связанных с неблагоприятным исходом среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19.

Материалы и методы / Materials and methods

В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные историй болезни пациентов, госпитализированных в клинику СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» в период 16.04.2020–19.06.2020, 26.11.2020–31.12.2020, 08.03.2021–09.04.2021. Количество пациентов было выбрано на основе изучения практики проведения подобных неинтервенционных несравнительных исследований реальной клинической практики. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с лабораторно подтверждённой тяжёлой и среднетяжёлой формой инфекции COVID-19, которая устанавливалась лечащими врачами (температура тела более 38 °C, частота дыхательных движений более 22 в мин, одышка при физических нагрузках, с типичными для вирусного поражения изменениями при компьютерной томографии (рентгенографии) органов грудной клетки и снижением SpO2 менее 95%). Рассматривали только законченные случаи госпитализации с указанием исхода на момент анализа данных. Пациенты младше 18 лет или с неопределённым исходом госпитализации, переведённые в другую медицинскую организацию или подписавшие отказ от лечения в ходе текущей госпитализации, были исключены из исследования.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета №6 СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» от 22.12.2020 г. Ввиду того, что исследование было неинтервенционным, подписание информированного согласия не требовалось. Необходимые данные были извлечены из первичной медицинской документации и электронных медицинских карт пациентов. На первом этапе анализ первичной медицинской документации осуществлялся двумя врачами-исследователями, а третий врач-исследователь принимал решение о любой разнице в интерпретации между двумя первичными рецензентами. Управление анонимизированными данными, полученными из первичной медицинской документации, осуществлялось с использованием настраиваемой облачной платформы для электронного сбора данных, разработанной компанией Data Management 365 (DM 365): в валидированной системе mainEDC [2]. В результате для всей когорты пациентов даны характеристики по полу, возрасту, количеству дней от начала заболевания до поступления в стационар, продолжительности госпитализации, продолжительности заболевания, характеристики по медицинскому анамнезу сопутствующих заболеваний и самолечения, по исходу госпитализации, а также всех применяемых в госпитальных условиях медицинских технологий. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Качественные переменные указаны в абсолютных (*n*) и относительных (%) величинах с 95% доверительным интервалом (ДИ). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Определение факторов риска смертельного исхода проводили в группах при по-

мощи критерия χ^2 и отношения шансов. Сравнение групп умерших и выживших проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Все анализы были проведены с помощью SPSS версии 24.0 и R Statistical Software версии 4.0, и двустороннее значение $p<0,05$ считалось значимым.

Результаты / Results

В исследование было включено 345 историй болезни пациентов. Алгоритм когортного отбора пациентов представлен на рис. 1.

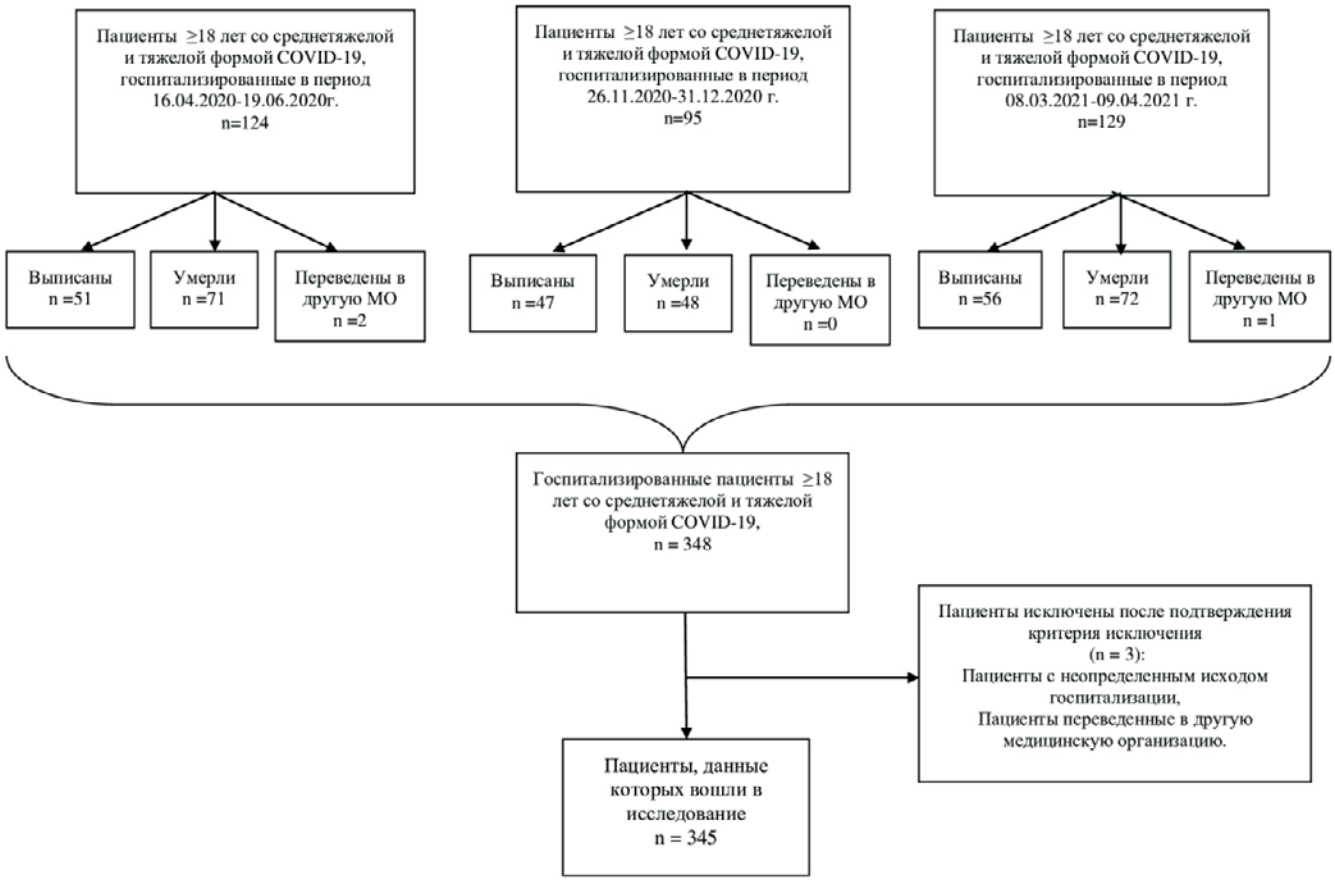


Рис. 1. Блок-схема когортного отбора
Fig. 1. Block diagram of cohort selection

Анализируемая популяция включала 158 (46%) мужчин и 187 (54%) женщин, медиана возраста которых составила 73 [61;82] года максимальный возраст — 98 лет и минимальный — 21 год. Итоговая летальность составила 55% (191 из 345), летальность среди женщин составила 55%, среди мужчин 45%. Взаимосвязь между полом и исходом госпитализации не подтвердилась (p=0,83). Общая демографическая характеристика исследуемой популяции пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты старше 65 лет преобладали в популяции пациентов с летальным исходом 158 (82,7%). Группе пациентов с летальным исходом соответствовали большие медианные значения возраста, 80 [69;84] против 64 [52;76]. По результатам анализа возраст старше 65 является предиктором наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 любого пола (ОШ 5,648; ДИ 95% 3,418–9,334; $p<0,001$).

Группы пациентов с разным исходом в значительной степени различались между собой по общей клинической характеристике. Само наличие сопутствующих заболеваний не было связано с наступлением летального исхода, так среди умерших 97,91% пациентов имели хронические заболевания в анамнезе, среди выживших — 88%. Только 23 пациента из 345 не имели клинически значимых заболеваний в анамнезе. Наибольшее значение имели болезни эндокринной системы, в первую очередь сахарный диабет 2-го типа, заболевания щитовидной железы. Болезни системы кровообращения, среди которых превалировала гипертоническая болезнь, хроническая

сердечная недостаточность 1, 2, 3-й ФК по NYHA и ишемическая болезнь сердца, встречались у 130 (37,68%) пациентов, из которых 84 умерли. Наличие новообразований оказывало существенное влияние на летальный исход госпитализации. Группа пациентов с летальным исходом характеризовалась также большей частотой хронических заболеваний нервной системы, представленных в основном дисциркуляторной энцефалопатией. Болезни органов дыхания также преобладали среди умерших пациентов, 36 из 44 пациентов с ХОБЛ, 22 из 23 с бронхоэктатической болезнью. Интересно, что пациенты с бронхиальной астмой составили всего 5,51% от общей популяции и всего 4,19% в популяции умерших пациентов. Болезни мочеполовой системы, такие как мочекаменная болезнь, кисты почек, хронический цистит и пиелонефрит, встречались в 3,5 раза чаще среди умерших пациентов.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой подтверждённой новой коронавирусной инфекции

Table 1

Demographic characteristics of patients with moderate to severe confirmed new coronavirus infection

Показатели	Исход госпитализации		*P*
	Выписка	Смерть	
	N = 154	*N* = 191	
Мужчины, *n* (%)	72 (46,8%)	86 (45%)	0,83*
Женщины, *n* (%)	82 (53,2%)	105 (55%)	
Возраст, лет:			
Средний возраст, Md [Q1;Q2]	64 [52;76]	80 [69;84]	<0,001#
— Мужчины	60 [47;72]	71 [64;80]	<0,001#
— Женщины	69 [59;80]	83 [76;87]	<0,001#
Возраст более 65 лет, *n* (%)	71 (46,1%)	157 (82,70%)	<0,001*
Возраст младше 65 лет, *n* (%)	83 (53,9%)	34 (17,8%)	<0,001*
Продолжительность госпитализации, дни:			
Количество койко-дней, Md [Q1;Q2]	16 [12;22]	9 [6;14]	<0,001#
— Мужчины	15 [12;21]	15 [12;21]	<0,001#
— Женщины	16 [12;22]	9 [6;15]	<0,001#
— Возраст более 65 лет	17 [13;22]	9 [6;13]	0,019#
— Возраст младше 65 лет	14 [12;22]	7 [5;15]	0,22

*Примечания: Md — медиана; Q1; Q2 — квартили (25% и 25%); p — сравнение групп с разным исходом госпитализации; * — критерия χ^2; # — U-критерия Манна — Уитни.*
*Notes: Md — median; Q1; Q2 — quartiles (25% and 25%); p — comparison of groups with different hospitalization outcomes; * — χ^2 criterion; # — Mann — Whitney U-test.*

Обращают на себя внимание различия в степени поражения лёгких при компьютерной томографии (КТ), выполненной при поступлении больных в стационар. Из 290 пациентов, которым выполняли КТ, у 11 (3,22%) характерные проявления отсутствовали (КТ-0), у 42 (12,28%) пациентов наблюдался минимальный объём поражения <25% объёма лёгких (КТ-1), у 114 (33,33%) поражение заняло 25–50% объёма лёгких (КТ-2), у 81 (23,68%) пациента 50–75% объёма лёгких (КТ-3), доля лиц с тотальным или субтотальным поражением >75% лёгочной ткани (КТ-4) составила 42 (12,28%).

Структура пациентов, получавших лекарственные средства различных классов Анатомо-терапевтически-химической классификации (АТХ) до госпитализации, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Доля пациентов, получающих лекарственные средства различных классов АТХ до госпитализации, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции

Table 2

The proportion of patients receiving medications of various classes of ATC before hospitalization, including for the treatment of a new coronavirus infection

Показатели	Исход госпитализации			*P*
	Выписка	Смерть	Вся популяция	
	N = 154, абс. (%)	*N* = 191, абс. (%)	*N* = 345, абс. (%)	
Да, до настоящей госпитализации пациент использовал ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	111 (72,1)	75 (39,3)	189 (54,8)	<0,001
Нет, до настоящей госпитализации пациент не использовал ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	12 (7,8)	23 (12,0)	35 (10,1)	<0,001
Не известно, использовал ли пациент ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	31 (20,1)	94 (49,2)	119 (34,5)	<0,001
Код АТХ				
A	30 (19,5)	26 (13,6)	56 (16,2)	>0,05
B	38 (24,7)	30 (15,7)	68 (19,7)	0,042
C	58 (37,7)	46 (24,1)	104 (30,1)	0,007
C09 Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	39 (25,3)	30 (15,7)	69 (20,0)	0,0293
D	2 (1,3)	1 (0,5)	3 (0,9)	>0,05
G	3 (1,9)	1 (0,5)	4 (1,2)	>0,05
H	14 (9,1)	7 (3,7)	21 (6,1)	0,042
J	73 (47,4)	25 (13,1)	98 (28,4)	<0,001
— Азитромицин	16 (10,4)	12 (6,3)	28 (8,1)	>0,05
— Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	16 (10,4)	2 (1,0)	18 (5,2)	<0,001
— Кларитромицин	4 (2,6)	3 (1,6)	7 (2,0)	>0,05
— Левофлоксацин	10 (6,5)	2 (1,0)	12 (3,5)	0,007
— Цефтриаксон	5 (3,2)	0	5 (1,4)	0,017
— Умифеновир	15 (9,7)	1 (0,5)	16 (4,6)	<0,001
— Фавипиравир	4 (2,6)	1 (0,5)	4 (1,2)	>0,05
L	17 (11)	4 (2,1)	21 (6,1)	<0,001
M	11 (7,1)	6 (3,1)	17 (4,9)	>0,05
N	37 (24)	21 (11)	58 (16,8)	<0,001
P	0	0	0	НП
Q	0	0	0	НП
R	0	0	0	НП
S	0	0	0	НП
V	0	0	0	НП

Примечания: ЛП — лекарственный препарат; АТХ — Анатомо-терапевтически-химическая система классификации; p — сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2; НП — не применимо.

Notes: ЛП — LP is a medicinal product; АТХ — ATC is an Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system; p — comparison of groups with different hospitalization outcomes, χ^2 criterion; НП — not applicable.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, на догоспитальном этапе 189 (54,8%) пациентов использовали лекарственные препараты, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции; 56 (16,2%) принимали лекарственные препараты (ЛП), влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ; 68 (19,7%) принимали ЛП, влияющие на кроветворение и кровь, например антиагреганты (низкая доза ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел), прямые оральные антикоагулянты, всего четверо принимали варфарин; 104 (30,1%) использовали ЛП для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; 21 (6,1%) использовали гормональные ЛС для системного использования, такие как левотироксин натрия, дексаметазон и метилпреднизолон; симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными ЛП использовали только 58 (16,8%) пациентов; а доля пациентов, принимавших противомикробные и противовирусные ЛП для системного использования, составила 28%: умифеновир — 4,6%, фавипиравир — 1,2%, азитромицин — 8,1%, амоксициллин + [клавулановая кислота] — 5,2%, кларитромицин — 2%, левофлоксацин — 3,5%, цефтриаксон — 1,4% пациентов.

В рамках данной статьи мы не ставили перед собой задачу оценить содержание интенсивной терапии и эффективность использования отдельных её методов. Можем лишь констатировать, что группе пациентов с летальным исходом соответствовало меньшее медианное число койко-дней 9 [6;14] против 16 [12;22] койко-дней в группе пациентов с выздоровлением и большинство пациентов умерли в течение первых 10 дней госпитализации. Пошаговый подход в респираторной терапии заключался в проведении низкопоточной O_2-терапии, высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной искусственной вентиляции лёгких и механической инвазивной вентиляции лёгких [3]. Сроки поступления пациентов в стационар и начала респираторной терапии представлены в табл. 3. Некоторые лабораторные данные пациентов при поступлении представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сроки поступления пациентов в стационар и начала респираторной терапии

Table 3

Terms of admission of patients to the hospital and the beginning of respiratory therapy

Параметры Md [Q1;Q2]	Исход госпитализации		*P*
	Выписка	Смерть	
	N = 154	*N* = 191	
Сроки поступления в стационар от начала заболевания, дни	7 [4;10]	4 [2;7]	<0.0001
Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, дни	9 [4;13]	7,5 [4,5;13]	>0,05
Сроки поступления в ОРИТ от момента госпитализации, дни	1 [0;1]	2 [1;6]	0,0006
Сроки начала низкопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	8 [5;12]	6 [3;9]	<0,0001
Сроки начала низкопоточной оксигенотерапии от момента госпитализации, дни	1 [0;1]	1 [0;1]	>0,05
Сроки начала высокопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	11 [9;14]	10 [5;14]	>0,05
Сроки начала высокопоточной оксигенотерапии от момента госпитализации, дни	4 [1;6]	4 [1;7]	>0,05
Сроки начала неинвазивной ИВЛ от начала заболевания, дни	11,5 [9,5;13]	11 [7;16]	>0,05
Сроки начала неинвазивной ИВЛ от момента госпитализации, дни	2 [1;5]	5 [2;7]	>0,05
Сроки начала ИВЛ от начала заболевания, дни	10 [4,5;15,5]	10 [7;16]	>0,05
Сроки начала ИВЛ от момента госпитализации, дни	3,5 [2,5;6,5]	6 [3;9]	>0,05
Сроки начала применения прон-позиции от начала заболевания, дни	9 [7;12]	10,5 [6;13]	>0,05
Сроки начала применения прон-позиции от момента госпитализации, дни	1 [0;3]	3 [1;8,5]	0,0151

Примечания: ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; Md — медиана; Q1; Q2 — квартили (25% и 25%); *p* — сравнение групп с разным исходом госпитализации, U-критерия Манна — Уитни.
Notes: ИВЛ — artificial ventilation; Md — median; Q1; Q2 — quartiles (25% and 25%); p — comparison of groups with different hospitalization outcomes, Mann — Whitney U-test.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, медиана времени от начала заболевания до госпитализации больных 7 [4;16] в группе с летальным исходом и 4 [2;7] суток в группе выживших пациентов. Сроки поступления в ОРИТ от момента госпитализации статистически отличаются в группах выживших и умерших пациентов и составляют [0;1] и 2 [1;6] суток соответственно. Сокращение сроков от момента появления первых симптомов заболевания до начала низкопоточной оксигенотерапии не влияло на летальность.

Таблица 4

Лабораторные данные пациентов при поступлении

Table 4

Laboratory data of patients at admission

Показатели	Исход госпитализации		Вся популяция	*P*
	Выписка	Смерть		
	N = 154, абс. (%)	*N* = 191, абс. (%)	*N* = 345, абс. (%)	
С-реактивный белок (мг/л)				
>10	120 (77,9)	139 (72,8)	259 (75,1)	>0,05
≤10	15 (9,7)	8 (4,2)	23 (6,7)	
Нет данных	19 (12,3)	44 (23)	63 (18,3)	
D-димер (нг/мл)				
>1	33 (21,4)	34 (17,8)	67 (19,4)	>0,05
≤1	33 (21,4)	16 (8,4)	49 (14,2)	=0,001
>250	30 (19,5)	51 (26,7)	81 (23,5)	>0,05
Нет данных	58 (37,7)	90 (47,1)	148 (42,9)	>0,05
Ферритин (мкг/мл)				
>700	53 (34,4)	67 (35,1)	120 (34,8)	>0,05
≤700	42 (27,3)	38 (19,9)	80 (23,2)	
Нет данных	59 (38,3)	86 (45,0)	145 (42,0)	
Фибриноген (г/л)				
>4	6 (3,9)	2 (1,0)	8 (2,3)	>0,05
≤4	10 (6,5)	12 (6,3)	22 (6,4)	
Нет данных	138 (89,9)	177 (92,7)	315 (91,3)	

Примечания: p — сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ^2.
Note: p — comparison of groups with different hospitalization outcomes, χ^2 criterion.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, для 49 (14,2%) пациентов были доступны результаты определения уровня D-димера в периферической крови, в группе выживших пациентов со значением уровня D-димера ≤1 нг/мл достоверно больше, чем в группе умерших, 33 (21,4%) против 16 (8,4%) соответственно.

Обсуждение / Discussion

Пол. Согласно данным глобальной базы данных Global Health 50/50, заболеваемость COVID-19 одинакова для мужчин и женщин [4]. В наше исследование было включено 158 (46%) мужчин и 187 (54%) женщин, и взаимосвязь между полом и исходом госпитализации не подтвердилась (p=0,83). Это не согласуется с международными данными изучения величины различий в смертности на 100000 заболевших для обоих полов, выявлено, что относительный риск летального исхода заболевания COVID-19 повышен у мужчин почти во всех возрастных группах, причём различия увеличиваются до возраста 60–69 лет. После этого возраста половые различия в смертности уменьшаются и становятся самыми низкими в возрасте 80+ [5, 6].

Половые различия в тяжести и смертности от COVID-19 многофакторные, обусловлены сопутствующими заболеваниями: хронической обструк-

тивной болезнью лёгких (ХОБЛ), ожирением, диабетом, цереброваскулярными заболеваниями, раком и гипертонией [7, 8]. Во всём мире у мужчин таких заболеваний больше, чем у женщин [9]. Другие гендерные различия включают задержку обращения мужчин за медицинской помощью [10] и высокий уровень курения [11].

Возраст. В проведённом исследовании возраст старше 65 является предиктором наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 любого пола. Действительно, пациенты старшей возрастной группы, как правило, обращаются за медицинской помощью позже и имеют более высокие показатели тяжести симптомов при первоначальном обращении. В исследовании *Mancilla-Galindo J и соавт.* (2021) риск смертности увеличивался на 6,4% в каждый день отсрочки обращения за медицинской помощью с момента появления симптомов (ОШ 1,06; 95% ДИ 1,06–1,07; *P*<0,0001) [12]. В метаанализе 32 исследований с участием 203250 пациентов показано, что пациенты пожилого возраста имеют повышенный риск смертности от коронавируса, а объединённое отношение шансов и отношение рисков составили 2,61 (95% ДИ 1,75–3,47) и 1,31 (95% ДИ 1,11–1,51) соответственно [13]. В амбулаторной группе смертность также увеличивается с увеличением возраста, в ретроспективном исследовании *Ninh T и соавт.* (2022) с участием 1360078 пациентов смертность составила 0,02% для пациентов 18–30 лет и 1,2% для пациентов старше 75 лет. Уровень госпитализации был самым низким в возрастной группе 18–30 лет — 10,6% и самым высоким — в возрастной группе старше 75 лет — 56,1% [14]. В группе пациентов старше 50 лет, по данным *Vila-Córcoles Á и соавт.* (2021), общая летальность составила 23,1%: 1,7% в возрасте 50–64 года против 25,5% в возрасте 65–79 лет и против 38,7% в возрасте ≥80 лет (*p*<0,001) [15].

Морбидность. Согласно полученным нами данным, к основным прогностически значимым заболеваниям, повышающим риск смерти, относятся новообразования, сахарный диабет 2-го типа, деменция, артериальная гипертензия 3-й стадии, ХСН 3-й ФК по NYHA, ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, заболевания мочеполовой системы, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, что подтверждает международный опыт. По данным метаанализа и систематического обзора *Taylor EH и соавт.* (2021), артериальная гипертензия (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,29–1,85); диабет (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,22–1,63); сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,52–2,38); респираторное заболевание (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,33–2,31) и злокачественные новообразования (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,30–2,52) были связаны со смертностью после поступления в ОРИТ [16]. Отдельные исследования подтверждают накопление рисков от взаимодействующих хронических заболеваний и их связь с возрастом. *Holstiege J и соавт.* (2021) выделили группы риска тяжёлого течения COVID-19: группа риска 1 — люди в возрасте от 15 до 59 лет с двумя или более прогностически значимыми хроническими заболеваниями или гематологической опухолью/трансплантацией/иммуносупрессией; группа риска 2 — люди в возрасте от 60 до 79 лет с хотя бы одним прогностически значимым хроническим заболеванием; группа риска 3 — люди в возрасте 80 лет и старше, независимо от сопутствующих хронических заболеваний [17]. К основным прогностически значимым заболеваниям, повышающим риск госпитализации и смерти, отнесены: ожирение, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек/почечная недостаточность, хроническое заболевание печени, деменция, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, солидные опухоли, гематологические опухоли, инсульт или постинсультное состояние и цереброваскулярные осложнения [18]. В когорте из 99811 пациентов в скорректированной многофакторной регрессионной модели *Karapetyan S и соавт.* (2021) определили значимые факторы риска сердечно-сосудистых или лёгочных осложнений COVID-19: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ = 2,58), артериальная гипертензия (ОШ = 1,65), употребление табака (ОШ = 1,56), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) (ОШ = 1,53), предшествующая пневмония (ОШ = 1,53), хроническая болезнь почек (ХБП) (ОШ = 1,25) и диабет 2-го типа (ОШ = 1,23) [19].

По данным ещё одного метаанализа *Dessie ZG и соавт.* (2022) из 34 исследований с 407638 пациентами, смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с диабетом выше по сравнению с пациентами без диабета (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,36–1,69). Аналогичным образом на смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 большое влияние оказывает ХОБЛ (ОШ = 1,58; 95% ДИ 1,08–2,02), артериальная гипертензия (ОШ = 1,57; 95% ДИ 1,27–1,87;), ССЗ (ОШ = 1,83; 95% ДИ 1,50–2,17) и рак (ОШ = 1,33; 95% ДИ 1,09–1,56) [13]. Также эти состояния являются факторами риска повторной госпитализации [20].

Компьютерная томография (КТ). В рамках проведённого исследования продемонстрировано отсутствие влияния на исход заболевания степени пораже-

ния лёгочной ткани по данным КТ. Напротив, в другом обсервационном проспективном лонгитудинальном исследовании с участием 180 пациентов с подтверждённой инфекцией COVID-19, в котором *Pan F et al.* оценивали степень поражения лёгких в среднем через 9 дней после появления симптомов с использованием 6-балльной шкалы, связь между степенью поражения лёгких по КТ и тяжестью острого COVID-19 была подтверждена статистически (p<0,001) [21]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании с участием 496 пациентов с COVID-19 в провинции Цзянсу (Китай) повреждение лёгких ≥ 41% было тесно связано с тяжестью инфекции (ОШ = 15,58; 95% ДИ 3,82–63,53), госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ = 6,26; 95% ДИ 2,15–18,23), дыхательной недостаточностью (ОШ = 19,49; 95% ДИ 4,55–83,40) и длительностью госпитализации (ОШ = 2,59; 95% ДИ 0,46–4,72) [22].

Прон-позиция. В данном исследовании своевременное применение прон-позиции было связано со снижением частоты летального исхода. Действительно, польза прон-позиции впервые описана в 1976 г. у пациентов с ОРДС, когда масса лёгких увеличивается в 4–5 раз, лёгочная ткань становится менее растяжимой на фоне компрессионного ателектаза. В положении лёжа на животе снижение растяжимости грудной клетки улучшает перераспределение плотности лёгких из дорсальных в вентральные отделы, что увеличивает аэрацию в ателектатических дорсальных областях лёгких, снижая частоту дыхания и улучшая переносимость ИВЛ у неинтубированных пациентов [23–26]. Согласно временным методическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции в версии от 14.12.2022, пошаговый подход в респираторной терапии пациентов с COVID-19 включает сочетание высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) потоком 30–60 л/мин в положении пациента лёжа на животе (прон-позиции) не менее 12–16 ч в сутки при сохранении гипоксемии SpO2 <92% на фоне обычной низкопоточной оксигенотерапии или при наличии у пациента ХОБЛ или хронической сердечной недостаточности. Пронация бодрствующих, спонтанно дышащих, неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью осуществима, безопасна и связана со значительным преимуществом оксигенации [27]. Кроме того, для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, положение пациентов на животе снижает частоту смертельного исхода и потребность в интубации по сравнению со стандартным лечением [28].

Амбулаторная помощь. По данным метаанализа *Ba Pham* (2022), 84% исследований COVID-19 касаются именно госпитализированных пациентов и существует определённый дефицит данных об амбулаторных пациентах [29]. Без сомнения, пациенты, получившие своевременную амбулаторную помощь, демонстрируют более короткую продолжительность пребывания в стационаре и менее интенсивное лечение на госпитальном этапе, что подтверждено *Crotty BH и соавт.* (2022) в когортном исследовании с участием 9378 пациентов [30]. Своевременная медикаментозная помощь снижает риск госпитализации и смерти среди взрослых амбулаторных пациентов с лёгкой формой COVID-19, 6,14% против 11,71% [31].

В исследовании *Kim J и соавт.* (2022) не получавшие медицинской помощи амбулаторно пожилые пациенты в возрасте 65+ с лабораторно подтверждённым тяжёлым течением COVID-19 (n=31770) значительно чаще были госпитализированы (ОШ = 1,55; 95% ДИ 1,47–1,63), имели осложнения (ОШ = 1,09; 95% ДИ 1,03–1,16) и смертельный исход (ОШ = 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16) по сравнению с пациентами с амбулаторным лечением в анамнезе [32].

По данным *Whittaker C и соавт.* (2022), положительный исход при COVID-19 может быть достигнут с помощью терапевтических средств, доставляемых лицам, не находящимся в больнице, которые либо сокращают продолжительность заразности и, следовательно, распространение инфекции, либо снижают тяжесть заболевания, предотвращая госпитализацию и нагрузку на систему здравоохранения [33]. Как и при любом остром воспалительном состоянии, ожидается, что раннее лечение иммуномодуляторами принесёт большую пользу. При COVID-19 одними из первых респираторных признаков являются заложенность носа, кашель и свистящее дыхание. Эти особенности обусловлены избыточным воспалением и активацией цитокинов. Раннее применение сГКС является рациональным вмешательством для пациентов с COVID-19 с такими признаками. Одной из потенциальных схем дозирования для амбулаторных больных, начиная с 5-го дня или при появлении респираторных симптомов, является введение преднизолона в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 5 дней с последующим снижением дозы [34]. В исследовании эффективности амбулаторного применения сГКС *Kikuchi A и соавт.* (2022) пациенты со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19 (n=38) на 8-е сутки от начала заболевания получали перорально либо дексаметазон в дозе 6 мг/день, либо преднизолон в дозе 20-30 мг/день. 24 пациента были госпитализи-

рованы, состояние 14 улучшилось без госпитализации. Среди негоспитализированных пациентов у четырёх были неблагоприятные реакции: лёгкая бессонница (n=1) и лёгкая дисфункция печени (n=3) [35].

В исследовании в Ухане, в котором сообщалось о результатах лечения 191 пациента, госпитализированного с COVID-19, 50% смертей были связаны с вторичными бактериальными инфекциями [36]. При этом наиболее распространёнными классами назначаемых антибиотиков являются фторхинолоны, за которыми следуют макролиды и цефалоспорины [37, 38]. В ретроспективном исследовании *Tsay SV и соавт.*, 346204 (29,6%) из 1169120 амбулаторных посещений пациентов с COVID-19 были связаны с назначением антибиотиков. Наиболее часто назначаемым антибиотиком был азитромицин (50,7%), за ним следовали доксициклин (13,0%), амоксициллин (9,4%) и левофлоксацин (6,7%). В то же время азитромицин не является достаточно эффективным, чтобы оправдать его рутинное использование при COVID-19 как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях, так как азитромицин не сокращает время до выздоровления и не снижает риски госпитализации людей с подозрением на COVID-19 [39–41].

Согласно текущим представлениям о развитии COVID-19 противовирусные средства более эффективны при введении на ранних стадиях заболевания. В одном из таких исследований с участием 164 медицинских работников профилактический пероральный приём умифеновира был связан с более низкой частотой инфицирования SARS-CoV-2, но не влиял на частоту госпитализаций (p=0,091), которая была в значительной степени связана с возрастом (p=0,024). Совокупный уровень неинфицированных медицинских работников в группе «умифеновир» был значительно выше, чем у лиц в группе, не принимавшей его (χ^2 = 98,74; p<0,001) [42].

Фавипиравир — пероральный селективный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, одобрен для амбулаторного применения при COVID-19 в России, Индии и других странах [43]. В исследовании *Şeyda Kayhan Ömeroğlu и соавт.* (2021) из 1489 амбулаторных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 537 получали фавипиравир, 545 — гидроксихлорохин и 407 — фавипиравир плюс гидроксихлорохин. Частота госпитализаций была одинаковой у пациентов, получавших фавипиравир и гидроксихлорохин (p=0,144) [44].

Интубация и лечение COVID-19 в отделении интенсивной терапии положительно связаны с развитием венозных и артериальных тромбоэмболий [45]. В то же время приём новых оральных антикоагулянтов (НОАК) ривароксабана, апиксабана, дабигатрана снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при развитии коронавирусной инфекции. Число госпитализаций было достоверно меньше в группе пациентов, получавших НОАК, 19% против 66% в контрольной группе, где не назначали никаких препаратов, влияющих на свёртываемость крови [46]. Среди амбулаторных пациентов с COVID-19 с кардиометаболическими заболеваниями предшествующее применение терапии НОАК по сравнению с терапией антагонистами витамина К на момент постановки диагноза COVID-19 продемонстрировало более низкий риск артериальных или венозных тромботических осложнений без увеличения риска кровотечения [47]. Среди клинически стабильных амбулаторных пациентов с COVID-19 лечение аспирином или апиксабаном по сравнению с плацебо не снижало смертность от всех причин, частоту симптоматической венозной или артериальной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, инсульта или госпитализации по сердечно-сосудистым или лёгочным причинам [48].

В эпоху пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми и СД, снижение риска тяжёлого течения коронавирусной инфекции отмечено на фоне высокой приверженности пациентов базовому лечению сопутствующей патологии. В работе *Tarlovskaya E и соавт.* (2021) меньший риск летального исхода был связан с терапией статинами у больных ишемической болезнью сердца (ИБС); с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонистами рецепторов ангиотензина и с бета-адреноблокаторами у больных ИБС, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и мерцательной аритмией; с пероральными антикоагулянтами (ПАК), в первую очередь прямого действия, клопидогрелом/прасугрелом/тикагрелором у больных ИБС; с пероральной сахароснижающей терапией у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и с инсулинами длительного действия у больных СД 1-го типа. Более высокий риск летального исхода был связан с терапией спиронолактоном у больных с ХСН и ингаляционными кортикостероидами (иКС) у больных с ХОБЛ [49].

Заключение / Conclusion

Полученные нами данные отчасти согласуются с предыдущими отчётами о влиянии факторов риска на исходы COVID-19, включая пол, возраст, анамнез пациента. В рамках проведённого исследования продемонстрировано отсутствие влияния пола, степени

поражения лёгочной ткани по данным КТ, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. При этом возраст старше 65 лет, а также наличие новообразований, сахарного диабета 2-го типа, деменции, артериальной гипертензии 3-й стадии, ХСН 3-й ФК по NYHA, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, инсульта в анамнезе, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, заболеваний мочеполовой системы стали факторами-предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Догоспитальное применение антиагрегантов, прямых и непрямых оральных антикоагулянтов, ЛП, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, сГКС, антибактериальных ЛП и анальгетиков было связано со снижением частоты летального исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19, так же как своевременное применение прон-позиции и перевод в ОРИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без внешнего финансирования.

Financing. No external funding received.

Одобрение этическим комитетом. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской больницы Святого Великомученика Георгия, протокол №6 от 22.12.2020. Нет необходимости в письменном информированном согласии.

Ethical approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the City Hospital of St. George the Great Martyr, Protocol No. 6 of 12/22/2020. There is no need for written informed consent.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: milkkasha@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9692-2370
SPIN-код: 3719-8737
ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гомон Юлия Михайловна
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7704-9900
д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Колбин Алексей Сергеевич
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1919-2909
SPIN-код: 7966-0845
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вербицкая Елена Владимировна
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3770-993X
SPIN-код: 4701-8118
к. б. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Mishinova Sofya A.
Corresponding author
e-mail: milkkasha@mail.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9692-2370
SPIN-code: 3719-8737
assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

Gomon Yulya M.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7704-9900
Dr. Sci. (Med.), assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Kolbin Alexey S.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1919-2909
SPIN-code: 7966-0845
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence — Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

Verbitskaya Elena V.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3770-993X
SPIN-code: 4701-8118
PhD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russian Federation

Галимов Тимур Ильич
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9148-7840
исполнительный директор ООО «Дата Менеджмент 365»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Galimov Timur I.
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9148-7840
Executive Director Data Management 365 LLC,
Saint Petersburg, Russian Federation

Список литературы / References

1. covid19.who. Available at: https://covid19.who.int/. Accessed December 11, 2023.
2. dm365. Available at: https://dm365.ru/. Accessed December 11, 2023.
3. static-0.minzdrav.gov. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. Accessed December 11, 2023.
4. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. Available at: https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/. Accessed December 11, 2023.
5. Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Apr;133(7–8):393–8. doi: 10.1007/s00508-020-01793-9
6. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol.* 2021 Nov;31(6):e2223. doi: 10.1002/rmv.2223
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Hackett G, Kirby M. COVID-19, type 2 diabetes, and Hypogonadism: Lessons for acute management and long-term Prevention. *Androg Clin Res Ther.* 2020;1(1):22–31. doi: 10.1089/andro.2020.0004
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140–6736(18)32279–7
10. WHO Ebola Response Team; Agua-Agum J, Ariyarajah A, et al. Ebola Virus Disease among Male and Female Persons in West Africa. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):96–8. doi: 10.1056/NEJMc1510305
11. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8 (4):e20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
12. Mancilla-Galindo J, Kammar-García A, Martínez-Esteban A, et al. COVID-19 patients with increasing age experience differential time to initial medical care and severity of symptoms. *Epidemiol Infect.* 2021 Oct 22;149:e230. doi: 10.1017/S095026882100234X
13. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
14. Nguyen NT, Chinn J, Kirby K, Hohmann SF, Amin A. Outcomes of COVID-19 adults managed in an outpatient versus hospital setting. *PLoS One.* 2022 Feb 14;17(2):e0263813. doi: 10.1371/journal. pone. 0263813
15. Vila-Córcoles Á, Vila-Rovira Á, Satué-Gracia EM, et al. Lugar de atención, sintomatología y curso clínico, gravedad y letalidad en 536 casos confirmados de COVID-19 en adultos mayores de 50 años en el área de Tarragona, marzo-junio de 2020. [Treatment setting, symptomatology, clinical course, severity degree and case-fatality rate in 536 adults over 50 years with laboratory-confirmed COVID-19 in Tarragona, Spain, March-June 2020]. *Rev Esp Salud Publica.* 2021 Sep 8;95:e202109115. Spanish. PMID: 34493700.
16. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021 Sep;76(9):1224–32. doi: 10.1111/anae.15532
17. Holstiege J, Akmatov MK, Kohring C, et al. Patients at high risk for a severe clinical course of COVID-19 — small-area data in support of vaccination and other population-based interventions in Germany. *BMC Public Health.* 2021 Sep 28;21(1):1769. doi: 10.1186/s12889-021-11735-3
18. Tenreiro P, Ramalho A, Santos P. COVID-19 patients followed in Portuguese Primary Care: a retrospective cohort study based on the national case series. *Fam Pract.* 2022 Jan 19;39(1):52–8. doi: 10.1093/fampra/cmab098
19. Karapetyan S, Schneider A, Linde K, Donnachie E, Hapfelmeier A. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular or pulmonary complications in ambulatory care: A risk assessment based on routine data. *PLoS One.* 2021 Oct 21;16(10):e0258914. doi: 10.1371/journal.pone.0258914
20. Gore V, Li Z, Drake CB, Heath JL, Raiszadeh F, Daniel J, Fagan I. Coronavirus Disease 2019 and Hospital Readmissions: Patient Characteristics and Socioeconomic Factors Associated with Readmissions in an Urban Safety-Net Hospital System. *Med Care.* 2022 Feb 1;60(2):125–32. doi: 10.1097/MLR.0000000000001677
21. Pan F, Zheng C, Ye T, Li L, Liu D, Li L, Hesketh RL, Yang L. Different computed tomography patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) between survivors and non-survivors. *Sci Rep.* 2020 Jul 9;10(1):11336. doi: 10.1038/s41598-020-68057-4
22. Luo H, Wang Y, Liu S, et al. Associations between CT pulmonary opacity score on admission and clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19. *Intern Emerg Med.* 2022 Jan;17(1):153–63. doi: 10.1007/s11739-021-02795-9
23. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, et al. Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: A proposal for an early management of COVID-19 patients. *Pulmonology.* 2020 Jul-Aug;26(4):186–91. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.014
24. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):765–74. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X
25. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory Parameters in Patients with COVID-19 after Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2338–40. doi: 10.1001/jama.2020.7861
26. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, Papazian L. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients with COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2336–8. doi: 10.1001/jama.2020.8255
27. Retucci M, Aliberti S, Ceruti C, Santambrogio M, Tammaro S, Cuccarini F, Carai C, Grasselli G, Oneta AM, Saderi L, Sotgiu G, Privitera E, Blasi F. Prone and Lateral Positioning in Spontaneously Breathing Patients with COVID-19 Pneumonia Undergoing Noninvasive Helmet CPAP Treatment. *Chest.* 2020 Dec;158(6):2431–5. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.006
28. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1387–95. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8
29. Pham B, Rios P, Radhakrishnan A, et al. Comparative-effectiveness research of COVID-19 treatment: a rapid scoping review. *BMJ Open.* 2022 Jun 3;12(6):e045115. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045115
30. Crotty BH, Dong Y, Laud P, et al. Hospitalization Outcomes among Patients with COVID-19 Undergoing Remote Monitoring. *JAMA Netw Open.* 2022 Jul 1;5(7):e2221050. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.21050
31. Ascencio-Montiel IJ, Tomás-López JC, Álvarez-Medina V, et al. A Multimodal Strategy to Reduce the Risk of Hospitalization/death in Ambulatory Patients with COVID-19. *Arch Med Res.* 2022 Apr;53(3):323–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.01.002
32. Kim J, Blaum C, Ferris R, et al. Factors associated with hospital admission and severe outcomes for older patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2022 Jul;70(7):1906–17. doi: 10.1111/jgs.17718
33. Whittaker C, Watson OJ, Alvarez-Moreno C, et al. Understanding the Potential Impact of Different Drug Properties on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission and Disease Burden: A Modelling Analysis. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e224–e233. doi: 10.1093/cid/ciab837
34. McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021 Jan;134(1):16–22. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003

35. Kikuchi A, Arita R, Ono R, et al. Response to Glucocorticoid Therapy in Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 at a Japanese Care Facility. *Tohoku J Exp Med*. 2022 Jun 4;257(2):97–106. doi: 10.1620/tjem.2022.J022
36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
37. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520–31. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
38. Fouka E, Kalomenidis I, Gianniou N, Gida S, Steiropoulos P. COVID-19 Advanced Care. *J Pers Med*. 2021 Oct 25;11(11):1082. doi: 10.3390/jpm11111082
39. Tsay SV, Bartoces M, Gouin K, Kabbani S, Hicks LA. Antibiotic Prescriptions Associated with COVID-19 Outpatient Visits among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):2018–9. doi: 10.1001/jama.2022.5471
40. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, Wang A, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1130–40. doi: 10.1016/S2213–2600(21)00263-0
41. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063–74. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X
42. Yang C, Ke C, Yue D, et al. Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Front Public Health*. 2020 May 29;8:249. doi: 10.3389/fpubh.2020.00249
43. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jul 1;75(7):2013–4. doi: 10.1093/jac/dkaa171
44. Ömeroğlu ŞK, Temel F, Altun D, Öztop B. Effects of hydroxychloroquine and favipiravir on clinical course in outpatients with COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 13;51(6):2827–34. doi: 10.3906/sag-2101-146
45. Thoppil JJ, Courtney DM, McDonald S, et al. SARS-CoV-2 Positivity in Ambulatory Symptomatic Patients Is not Associated with Increased Venous or Arterial Thrombotic Events in the Subsequent 30 Days. *J Emerg Med*. 2022 Jun;62(6):716–24. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.12.020
46. Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhliaev PV, Garbuzov AA, Ploskireva AA. [Effect of anticoagulant therapy on the course of COVID-19 in comorbid patients]. *Vopr Virusol*. 2021 Mar 7;66(1):40–6. Russian. doi: 10.36233/0507-4088-14. PMID: 33683064.
47. Rivera-Caravaca JM, Harrison SL, Buckley BJR, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists in COVID-19 outpatients with cardiometabolic diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Sep 4;20(1):176. doi: 10.1186/s12933-021-01368-6
48. Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients with Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1703–12. doi: 10.1001/jama.2021.17272
49. Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiia*. 2021 Sep 30;61(9):20–32. Russian, English. doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680

УДК 159.9

Психологическое сопровождение носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы

Фирсова Л. Д. [1]***, Огарев В. В.*** [1, 2]***, Канатбек кызы Айдана*** [1, 2]***, Ромашкина Н. В.*** [1]***, Янова Т. И.*** [1]***, Данишевич А. М.*** [1]***, Бодунова Н. А.*** [1]

[1] — *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация*

[2] — *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Аннотация. *Актуальность.* Информирование пациентов о наличии патогенной мутации в генах может стать для них психотравмирующей ситуацией, проявляющейся как острыми стрессовыми реакциями, так и симптомами посттравматического стрессового расстройства или тревожно-депрессивного расстройства. Это обусловливает значимость психологического консультирования. *Цель.* Исследование эффективности психологического сопровождения у пациентки с наличием мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы. *Методы исследования.* Описание анамнестических данных и результатов инструментального психодиагностического обследования пациентки, у которой при молекулярно-генетическом тестировании выявлена патогенная мутация в гене *CHEK2,* чреватая риском развития рака молочной железы в 20–40% случаев. *Результаты.* Характер эмоционального реагирования в данном случае обусловлен особенностями личной истории — отождествлением представлений о своём возможном заболевании с болезнью матери. Проведённые психологические консультации выполнили задачу купирования острой стрессовой реакции и минимизировали восприятие полученной генетической информации как психотравмирующего события. Кроме того, их результатом явились существенные позитивные сдвиги в формировании адаптивных стратегий совладания со стрессом, осознание собственного психического ресурса и укрепление приверженности составленному плану динамического наблюдения. *Ключевые выводы.* Пациенты в ситуации выявления мутации в генах наследственного рака молочной железы нуждаются в персонализированном подходе. Разработка критериев психологического сопровождения должна быть направлена на повышение качества жизни пациентов не только при максимально интенсивном реагировании непосредственно после информирования, но и в более долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: рак молочной железы; ген CHEK2; тревога; качество жизни; психологическое сопровождение

Для цитирования:

Фирсова Л. Д., Огарёв В. В., Канатбек кызы Айдана, Ромашкина Н. В., Янова Т. И., Данишевич А. М., Бодунова Н. А. Психологическое сопровождение носителей мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком молочной железы. *Качественная клиническая практика.* 2023;(1):47–55. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-47-55

Поступила: 18 января 2023 г. **Принята:** 16 февраля 2022 г. **Опубликована:** 20 марта 2022 г.

Psychological support for carriers of mutations in genes associated with hereditary breast cancer

Firsova LD [1], Ogarev VV [1, 2], Kanatbek kyzy Aidana [1, 2], Romashkina NV[1], Yanova TI [1], Danishevich AM [1], Bodunova NA [1]

[1] — SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

[2] — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Relevance.* Informing patients about the carriage of a pathogenic mutation may result in a psychologically traumatizing situation, characterized by acute stress reactions, post-traumatic stress disorder symptoms, or anxiety-depressive disorder. This highlights the importance of psychological counseling. *Objective*. To investigate the effectiveness of psychological support in a patient with mutations in genes associated with hereditary breast cancer. *Materials and methods*. Description of patient's medical history and results of instrumental psychological diagnosis after identifying a pathogenic mutation in the *CHEK2* gene, which increases a risk of developing breast cancer to 20–40% via genetic testing. *Results*. The nature of emotional response in this case is determined by personal history — identification of ideas about one's possible disease with mother's one. The conducted psychological consultations mitigated acute stress reactions and minimized the perception of received genetic information as a psychologically traumatic event. Furthermore, significant positive shifts were observed in the formation of adaptive stress-coping strategies, awareness of one's own mental resources, and reinforcement of adherence to the dynamic observation plan. *Conclusion*: Patients in situations involving the identification of mutations in genes associated with hereditary breast cancer require a personalized approach. Development of criteria for psychological support should be aimed at improving patients' quality of life not only in the immediate aftermath of information disclosure but also in the long term.

Keywords: breast cancer; *CHEK2* gene; anxiety; quality of life; psychological support

For citations:
Firsova LD, Ogarev VV, Kanatbek kyzy Aydana, Romashkina NV, Yanova TI, Danishevich AM, Bodunova NA. Psychological Support for Carriers of Mutations in Genes Associated with Hereditary Breast Cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):47–55. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-47-55
Received: January 18, 2023. **Accepted:** February 16, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Внедрение в практическую медицину молекулярно-генетического исследования наследуемых мутаций в генах, ассоциированных с повышенным риском развития опухолей различной локализации, принципиально изменило отношение к ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний.

Особое внимание в онкологии уделяется раку молочной железы (РМЖ), что обусловлено неуклонным ростом показателей заболеваемости. По данным ВОЗ, в 2020 году в мире выявлено более 2,2 миллиона новых случаев РМЖ [1]. В России за последнее десятилетие заболеваемость выросла на 21,6% — в частности, только в 2019 году выявлено более 74 тыс. заболевших [2].

На долю наследственных опухолей молочных желёз приходится до 10% всех случаев РМЖ. Наследственные формы РМЖ обусловлены наличием генетических мутаций в онкогенах и генах — супрессорах опухоли, основной задачей которых является регуляция роста и дифференцировки клеток. На сегодняшний день известен широкий спектр генов (*BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, BLM, NBS1 и др.),* которые вносят вклад в развитие РМЖ [3]. Патогенные наследуемые мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* не только ассоциированы с высоким наследственным риском развития рака молочной железы (риск свыше 60% в течение жизни), но обусловливают высокий кумулятивный риск развития рака яичников (13–60 %) у женщин, рака предстательной железы у мужчин (до 25 %), рака поджелудочной железы (до 10 %). Мутации в генах *CHEK2, BLM, NBS1* чреваты риском РМЖ (20–40 %), рака щитовидной железы и не вызывают развития рака яичников [4].

Решение вопроса значимости молекулярно-генетической диагностики предрасположенности к наследственному РМЖ вышло за пределы научных интересов. В настоящее время ДНК-диагностика широко применяется в онкологической практике и проводится не только по рекомендации врачей, но зачастую и по инициативе самих пациентов как в случае уже развившегося онкологического заболевания, так и в случае заболевания у кровных родственников.

Трактовка результатов молекулярно-генетического анализа, как правило, проводится в рамках медико-генетического консультирования. При выявлении патогенной мутации акцент делается на обсуждении смысла данной мутации как предрасположенности к заболеванию, но не обязательному его развитию. Особое внимание уделяется реальной практической значимости данной информации как мотива к динамическому наблюдению у маммолога, что является гарантией ранней диагностики и своевременного лечения заболевания. Обязательной составляющей консультации является составление плана динамического наблюдения, включающего определение необходимых инструментальных обследований и кратность их проведения. Важной частью консультации является обсуждение целесообразности генетического тестирования родственников в случае выявления у пациентов предрасположенности к развитию наследственного рака. По мнению ряда авторов, изменение отношения к проблеме профилактики РМЖ у родственников из группы риска после беседы с медицинским генетиком увеличило частоту генетического тестирования возможных носителей патогенной мутации с 9 до 84% [5].

Позитивное клиническое значение проведения генетического анализа предрасположенности к РМЖ является общепризнанным. Однако клинические наблюдения многих исследователей свидетельствуют о неоднозначности данной проблемы. В частности, в литературе широко обсуждается возможная отрицательная сторона информирования о носительстве патогенной генетической мутации в случаях, когда данное знание приобретает психотравмирующий характер [3, 6, 7]. При таком варианте эмоционального реагирования возможно развитие хронической стрессовой реакции с фиксацией на теме болезни и патологической тревогой, отрицательно сказывающейся на качестве жизни. При наличии определённых личностных особенностей и/или неблагоприятных анамнестических данных возможна трансформация адаптационных нарушений в тревожно-депрессивное расстройство. В ряде случаев могут развиться симптомы посттравматического стрессового расстройства, при котором негативная реакция на психотравмирующее событие сохраняется в течение многих лет. Данное предположение подтверждают результаты

мультицентрового международного исследования с участием 576 респондентов, согласно которым даже спустя 5 лет после генетического тестирования 16,3% «здоровых носителей» патогенной мутации испытывали умеренный или тяжёлый уровень дистресса, связанного с возможностью развития онкологического заболевания [8]. При этом следует иметь в виду, что для измерения уровня хронического стрессового напряжения в данном исследовании использовалась методика (шкала воздействия события IES), предназначенная для диагностики особенностей эмоциональных переживаний людей, которые перенесли тяжёлые стрессовые ситуации.

Вопросом, широко обсуждаемым в мировой литературе, является целесообразность такой меры профилактики РМЖ у «здоровых носителей» патогенной мутации, как двусторонняя мастэктомия (в ряде случаев в сочетании с удалением обоих яичников и маточных труб). В частности, показана значительно меньшая вероятность наличия умеренного или тяжёлого дистресса, связанного с рисками развития онкологического заболевания, по сравнению с женщинами, у которых не было хирургического вмешательства (22,0% против 11,4%, значение P = 0,007) [8]. Оперативное вмешательство убирает причину хронического стресса, обусловленного присутствием высокого риска развития РМЖ, однако его отрицательной стороной является усугубление проблем соматического характера. Ввиду неоднозначности результата мастэктомия с профилактической целью у «здоровых носителей» патогенной мутации в России не проводится.

Дополнительной темой для переживания у многих пациентов является высокий риск развития наследственного РМЖ у других кровных родственников [9]. Данная проблема не сводится к побуждению родственников пройти генетическое тестирование, а является гораздо более сложной. На первый взгляд, естественным следствием получения информации, угрожающей реализацией наследственной предрасположенности у других кровных родственников, является передача им данной информации. Однако сделать это не всегда легко. Трудности могут быть обусловлены проблемными родственными взаимоотношениями в семье, представлениями пациента о возможных негативных последствиях информирования родственников и другими причинами, носящими индивидуальный характер. В связи с этим многие пациенты испытывают интрапсихический конфликт: с одной стороны понимание личной ответственности за информирование родственников, с другой — опасения, что эта информация может оказать негативное влияние на их состояние. Помочь разобраться в переплетении противоречивых эмоций и мыслей может психологическая консультация.

Приведённые литературные данные не оставляют сомнений в важности психологического консультирования пациентов в ситуации неблагоприятных результатов генетического тестирования. Однако многие практические вопросы в силу новизны данного направления остаются нерешёнными. К их числу следует отнести определение наиболее частых проявлений эмоциональной реакции и связи характера реагирования с особенностями анамнеза, уточнение спектра поведенческих реакций в данной ситуации в сопоставлении со свойственными пациенту способами совладания со стрессом. Ещё больше нерешённых вопросов в направленности психотерапевтического взаимодействия, что требует проведения дальнейших клинических наблюдений и тщательного анализа проводимой работы.

Материалы и методы / Materials and methods

В Центре персонализированной медицины МКНЦ им. А.С. Логинова преемственность в работе медицинского генетика и психолога является обязательной составляющей консультирования пациентов. При этом психологическая поддержка оказывается не только пациентам, заболевшим РМЖ, но и «здоровым носителям» патогенной мутации. Приобретаемый опыт клинических наблюдений анализируется сотрудниками службы психического здоровья с позиций оптимизации проведения психологических консультаций.

В качестве примера приводим клинический случай пациентки Ч., 29 лет, обратившейся в Центр персонализированной медицины МКНЦ им. А.С. Логинова по рекомендации маммолога с целью проведения консультации медицинского генетика и генетического тестирования на наличие патогенных мутаций, ассоциированных с развитием рака молочной железы.

Для психодиагностического обследования были применены следующие методики: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A.S. и Snaith R.P.), методика Ч.Д. Спилбергера на выявление личностной и ситуативной тревожности (в адаптации Ю.Л. Ханина), опросник SF-36 «Оценка качества жизни» (Medical Outcomes Study Short Form, John E. Ware), опросник «Способы совладающего поведения» (Р. Лазаруса, С. Фолкман).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Консультация медицинского генетика / Consultation of a medical geneticist

Жалобы: боли в левой молочной железе, тревога по поводу результата генетического анализа, обусловленная предположением о возможности выявления мутации наследственного рака молочной железы.

В анамнезе указание на развитие рака молочной железы у матери в 32-летнем возрасте.

В результате молекулярно-генетического исследования частых мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, BLM, NBS1, PALB2, ассоциированных с повышенным риском РМЖ и других злокачественных наследственных образований, в гене *CHEK2* (NM_007194.4) выявлен вариант нуклеотидной последовательности 1100delC (p. Thr367fs, rs555607708), который описан в международных базах данных как патогенный генетический вариант.

С учётом риска развития РМЖ был составлен персонализированный алгоритм динамического наблюдения, который включил консультацию онколога-маммолога, УЗИ молочных желёз и региональных лимфоузлов 1 раз в 6 месяцев, а также МРТ молочных желёз с контрастированием/маммографию с томосинтезом и исследование крови на онкомаркер СА 15.3 с частотой 1 раз в 12 месяцев. Принимая во внимание 50%-ный риск наследования выявленной мутации, рекомендовано проведение ДНК-тестирования родственников I–II степени родства.

Консультация психолога / Consultation of a psychologist

Консультация назначена медицинским генетиком, поскольку при информировании о наличии патогенной мутации, ассоциированной с развитием наследственного рака молочной железы, было отмечено резкое ухудшение эмоционального состояния пациентки. С её слов, она поняла разъяснения генетика по поводу того, что мутация является всего лишь предрасположенностью к развитию заболевания, однако эмоционально восприняла данную информацию как неизбежность и невольно представила себя «уже заболевшей» со всеми вытекающими из этого негативными последствиями.

Жалобы в начале беседы с психологом (консультация генетика проведена накануне): выраженное беспокойство по поводу состояния здоровья, фиксация на мыслях тревожного содержания, нарушение сна (трудности засыпания). Тревогу и страх связывает с тяжёлыми впечатлениями, связанными со страданиями матери, болеющей раком молочной железы. На фоне постоянной тревоги отмечаются эпизоды её возрастания до высокого уровня («до дрожи», «до слёз при воспоминании, как тяжело болела мать», «до страха при представлении боли, которую, возможно, придётся испытать самой»).

Из анамнеза / From anamnesis

Родилась здоровым ребёнком в полной семье. Росла и развивалась нормально. В школу пошла в 7 лет, в развитии от сверстников не отставала. Когда пациентке было 8 лет, атмосфера жизни в семье изменилась в связи с выявлением у матери в возрасте 32 лет рака молочной железы. В тот период пациентка не знала её диагноза, но до сих пор помнит, что это было тяжёлое время, когда мать много плакала и не могла уделять ей достаточное внимание, так как была вынуждена несколько раз госпитализироваться. Период лечения был длительным — в целом около трёх лет. Пациентка знала, что мать перенесла две операции, и очень переживала по этому поводу, тосковала по ней в периоды её отсутствия из-за необходимости лечения в стационаре. Позднее (когда именно, не помнит) она узнала, что это было онкологическое заболевание молочной железы и, кроме операций, лечение включало несколько курсов химиотерапии. По итогу результат лечения матери был позитивным и болезнь перестала быть в семье постоянно ощущаемой.

В возрасте 21 года у пациентки появились боли в правой молочной железе, спровоцированные случайной травмой. Мать настояла на немедленном обращении к врачу и проведении обследования. По воспоминаниям, и мать, и дочь (к тому времени она уже знала историю болезни матери) волновались за результат обследования, с тревогой восприняли заключение УЗИ о наличии двусторонней мастопатии. Боли прекратились достаточно быстро, но назначенный курс лечения был проведён полностью.

Мать ежегодно проходила полноценное обследование, и пять лет назад у неё были выявлены метастазы. В связи с этим она прошла несколько курсов химиотерапии и до настоящего времени находится под постоянным наблюдением онколога. В результате проведённого лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания, однако в семью вернулась тревога по поводу его возможного негативного развития. Сопереживая матери, постоянное эмоциональное напряжение испытывает и дочь —

пациентка обозначает свои переживания как тревогу, резко возрастающую при появлении даже минимальных признаков неблагополучия у матери.

Год назад пациентка родила здорового ребёнка и с первых дней его грудного вскармливания появились проблемы с лактацией. В этот период она была полностью поглощена своими материнскими заботами, и в вопросе нарушения лактации её волновало только здоровье ребёнка. Поскольку объёма молока из правой молочной железы было достаточно для полноценного вскармливания ребёнка, к врачу она не обращалась. Как выясняется в настоящее время, пациентка не связывала нарушенную лактацию с возможным заболеванием даже после появления болей в левой молочной железе. В том числе она не придала значения в этом вопросе возможной отягощённой наследственности в связи с онкологическим заболеванием матери в молодом возрасте. Кормление ребёнка грудью длилось более года, примерно через 3 месяца после его окончания пациентка по своей инициативе провела УЗИ молочных желёз в Павильоне здоровья. При ультразвуковом исследовании выявлена двусторонняя кистозно-фиброзная мастопатия, что означало значительную отрицательную динамику структурных изменений в молочных железах за 8 лет, прошедших после первого исследования. Поскольку этот результат вызвал тревогу, пациентка обратилась к маммологу. К этому времени с момента появления первых симптомов неблагополучия прошло более полутора лет. Со слов пациентки, она не обследовалась из-за «отсутствия времени» несмотря на то, что в течение всего этого периода её беспокоили боли в левой молочной железе, на которые «старалась не обращать внимания».

Связь собственного здоровья с болезнью матери сформировалась после получения результата генетического тестирования, подтвердившего наличие патогенной мутации, чреватой возможностью развития рака молочной железы.

В ходе консультации эмоциональное состояние пациентки было неустойчивым и колебалось от проявлений умеренной тревоги до яркого выражения страхов с сопутствующими их описанию слезами. Она отметила, что в наибольшей мере испытывала страх возможной боли, поскольку она ассоциировала свои переживания со страданиями матери. В описании своего состояния она неоднократно возвращалась к воспоминаниям о том, как она сама страдала и переживала за состояние матери. Отождествляясь с матерью в данной ситуации, пациентка в то же время не хотела сообщать ей результат генетического тестирования, мотивируя это нежеланием тревожить её. Она неоднократно озвучивала своё решение дистанцироваться от окружающих, уйти в себя и «пережить полученную информацию наедине с собой».

В возрасте 8 лет у пациентки произошло событие, связанное с физическим и эмоциональным страданием самого близкого человека — матери. Подробности этого периода вытеснены в подсознание при сохранении общего воспоминания о том времени как тяжёлом периоде в жизни семьи.

Насколько тревожной была эта тема для матери и дочери, показывает незамедлительное обращение к врачу по настоянию матери, проведение ультразвукового исследования молочных желёз и полноценного лечения после относительно небольшой травмы данной части тела в 21-летнем возрасте.

Появление метастазов у матери пять лет назад стало началом постоянно присутствующего эмоционального напряжения в семье, отслеживания динамики результатов её лечения и концентрации внимания на прогнозе заболевания. Пациентка очень переживала за здоровье матери, но не связывала эту тему с состоянием своего собственного здоровья. Это является одной из причин несвоевременного обращения к врачу после появления болей в молочной железе. Другой, не менее значимой причиной является сокрытие этой возможности глубоко в подсознание вытеснением и отрицанием факторов, вызывающих тревогу. Данные психологические защиты не позволяли этой теме выйти на уровень сознания в такой ответственный период, как грудное вскармливание ребёнка.

Осознание наследственной связи собственного здоровья с онкологическим заболеванием матери после проведения генетического исследования сопровождалось интенсивной тревогой, существовавшей в подсознании в течение многих лет, но сейчас ставшей доступной для осознания. Этот факт свидетельствует о том, что тяжёлые детские воспоминания не потеряли своей актуальности до настоящего времени.

По результатам проведённого тестирования (табл.) отмечен не только высокий уровень ситуационной тревоги, но и высокий уровень личностной тревожности (готовности к развитию тревожных реакций). Эти данные объясняют негативное влияние полученной информации на качество жизни по шкалам психического функционирования и подтверждают наличие страхов, фокусированных на болевом синдроме. В спектре способов совладания со стрессом преобладали неадаптивные тенденции: бегство-избегание и дистанцирование.

Таблица

Результаты психодиагностического обследования у пациента в ситуации выявления мутации в генах наследственного рака молочной железы

Table

The results of a psychodiagnostic examination in a patient in the situation of detecting a mutation in the genes of hereditary breast cancer

Результаты опросника «Способы совладающего поведения» (Р. Лазаруса, С. Фолкман)	Конфронтация	Дистанцирование	Самоконтроль	Поиск социальной поддержки	Принятие ответственности	Бегство-избегание	Планированное решение	Положительная переоценка
	58	**64***	55	60	54	**71***	42	61
Результаты опросника SF-36 «Оценка качества жизни» (Medical Outcomes Study Short Form, John E. Ware)	Физическое функционирование	Ролевое функционирование	Боль	Общее здоровье	Жизнеспособность	Социальное функционирование	Эмоциональное функционирование	Психическое здоровье
	90	100	**52***	72	**65***	100	**66,67***	**52***
Результаты госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Zigmond AS и Snaith RP)	Тревога				Депрессия			
	8*				3			
Результаты методики Ч. Д. Спилбергера на выявление личностной и ситуативной тревожности (в адаптации Ю. Л. Ханина)	Ситуативная тревожность				Личностная тревожность			
	79*				**54***			

Примечание: * — значимые результаты для психологического профиля пациента.
Note: * — significant results for the psychological profile of the patient.

Психотерапевтический аспект консультаций психолога / Psychotherapeutic aspect of consultations

Основным направлением **первой** консультации было купирование острой тревоги и укрепление психического ресурса пациентки. Учитывая такую особенность, как отождествление с матерью в виде восприятия своего эмоционального состояния через призму тяжёлых воспоминаний о её болезни, данному ощущению по возможности была дан жизнеутверждающий оттенок: опыт болезни матери обсуждался с позиций её успешности в преодолении болезни даже в ситуации неуклонного прогрессирования заболевания. Кроме того, подробно обсуждались варианты альтернативного поведения пациентки в отношениях с близкими ей людьми — матерью и мужем. Была предложена тактика общения с обсуждением всех сложных сторон сложившейся ситуации и открытым высказыванием потребности в поддержке. Одной из основных тем психотерапевтической беседы было обсуждение темы приверженности выполнению рекомендаций маммолога по поводу кратности и объёма необходимого обследования.

Вторая консультация психолога состоялась через неделю. Со слов пациентки, за это время произошли позитивные изменения в её эмоциональном состоянии, в частности её отношение к знанию о наличии патогенной мутации изменилось и она перестала воспринимать мутацию как неизбежность тяжёлого заболевания. В связи с этим её эмоциональное состояние стало более спокойным и ровным.

Кроме того, она признала важность рекомендаций по медицинскому обследованию как самому надёжному способу ранней диагностики и эффективного лечения заболевания в случае его возможного возникновения. С её слов, это оказалось значимым фактором в укреплении её уверенности в сохранении здоровья. Пациентка выполнила рекомендации, данные на предыдущей консультации по общению с матерью и мужем, и не стала скрывать от них причины своего подавленного настроения. Как следствие открытого обсуждения темы болезни она получила

столь необходимые ей понимание и эмоциональную поддержку близких людей, именно укрепление внутрисемейных связей, по её мнению, было самым благоприятным фактором в изменении её отношения к возникшей в её жизни проблеме. В психотерапевтической части консультации в качестве основной темы разрабатывалось формирование эффективного стресс-преодолевающего поведения: помощь в осознании дезадаптивных стратегий (избегание, дистанцирование) и укрепление адаптивных стратегий (принятие ответственности за своё здоровье на себя, планирование необходимых действий и методичное соблюдение рекомендаций по онкопрофилактике).

Заключение / Conclusion

Приведённый клинический пример демонстрирует яркость и глубину эмоциональных реакций пациентки в ответ на получение информации о наличии патогенной мутации и полностью подтверждает литературные данные о часто встречаемой стрессовой реакции на результат генетического исследования. Интенсивность подобных реакций способна пересилить позитивное значение полученных знаний о слабых сторонах своего здоровья. Характер реагирования в данном случае обусловлен особенностями личной истории — отождествлением представлений о своём возможном заболевании с болезнью матери. С учётом данных обстоятельств и результатов психодиагностического обследования, свидетельствующих о свойственных пациентке неадаптивных способах совладания со стрессом, можно было предположить дальнейший переход эмоционального реагирования в состояние хронического стресса.

Проведённые психологические консультации выполнили задачу купирования проявлений острого стресса и минимизировали восприятие полученной генетической информации как психотравмирующего события. Их результатом явилось снижение уровня ситуационной тревоги, изменение взгляда на ситуацию в позитивную сторону, укрепление психического ресурса, позитивные сдвиги в формировании адаптивных стратегий совладания со стрессовой ситуацией, укрепление приверженности составленному плану динамического наблюдения.

Очевидно, что двух консультаций психолога недостаточно для стабилизации состояния и формирования изначально не свойственных пациентке адаптивных стратегий совладания со стрессом. С учётом данных обстоятельств пациентке рекомендована индивидуальная психотерапия, которая при её согласии и соответствующем настрое может быть продолжена.

Подводя итог, следует ещё раз подчеркнуть, что психологическое сопровождение является фактором, повышающим качество жизни пациентов не только в ситуации выявления патогенной мутации, ассоциированной с наследственным раком молочной железы, но и в будущем. Следствием формирования адекватного отношения к возможной реализации наследственного рака является приверженность составленному плану динамического наблюдения. Это повышает вероятность ранней диагностики заболевания в случае реализации наследственной предрасположенности, что в свою очередь является залогом его успешного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Участие авторов. *Фирсова Л. Д., Огарёв В. В., Канатбек А. кызы, Ромашкина Н. В.* — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Янова Т. И., Данишевич А. М.* — написание текста; *Бодунова Н. А.* — редактирование, финальное утверждение.

Participation of authors. *Firsova LD, Ogarev VV, Kanatbek A kyzy, Romashkina NV* — model development, analysis and interpretation of results, text writing; *Yanova TI, Danishevich* AM — text writing; *Bodunova NA* — editing, final approval.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Фирсова Людмила Дмитриевна
e-mail: l.firsova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9356-2288
д. м. н., заведующая лабораторией клинической психологии ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Firsova Ludmila D.
e-mail: l.firsova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9356-2288
Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Psychology SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

Огарёв Валерий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: v.ogarev@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6585-0917
к. псх. н., медицинский психолог Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация; старший преподаватель кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Канатбек кызы Айдана
e-mail: A.kanatbek@mknc.ru
SPIN-код: 6736-9560
медицинский психолог Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация; старший преподаватель кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Ромашкина Наталья Витальевна
e-mail: n.romashkina@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4501-8031
врач-психиатр Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Янова Татьяна Ивановна
e-mail: t.yanova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5146-6925
врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Данишевич Анастасия Михайловна
e-mail: a.danishevich@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3573-8342
врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Бодунова Наталья Александровна
e-mail: n.bodunova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3119-7673
к. м. н., заведующая Центром персонализированной медицины ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Ogarev Valery V.
Corresponding author
e-mail: v.ogarev@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6585-0917
Cand. Sci. Psychology, medical psychologist of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation; senior lecturer of the Department of Clinical Psychology FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Kanatbek kyzy Aydana
e-mail: A.kanatbek@mknc.ru
SPIN-code: 6736-9560
Medical psychologist of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation; senior lecturer of the Department of Clinical Psychology FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Romashkina Nataliya V.
e-mail: n.romashkina@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4501-8031
Psychiatrist of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

Yanova Tatiana I.
e-mail: t.yanova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5146-6925
Geneticist of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

Danishevich Anastasia M.
e-mail: a.danishevich@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3573-8342
Geneticist of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

Bodunova Natalia A.
e-mail: n.bodunova@mknc.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3119-7673
Cand. Sci. Med., Head of the Center for Personalized Medicine SBIH Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Estimated number of cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. World Health Organization. December, 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с. [Sostoyanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu/ed. by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. — M.: MNIOI im. P. A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. (In Russ.)].
3. Dean M, Tezak A, Johnson S et al. Sharing genetic test results with family members of BRCA, PALB2, CHEK2, and ATM carriers. *Patient Educ Couns*. 2021;104(4):720–725. doi: 10.1016/j.pec.2020.12.019
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2023 — February 13, 2023 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503
5. Donenberg T, George S, Ali J et al. A clinically structured and partnered approach to genetic testing in Trinidadian women with breast cancer and their families. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;174(2):469–477. doi: 10.1007/s10549-018-5045-y
6. Smith A, Dougall A, Posluszny D, Somers T, Rubinstein W, Baum A. Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *Psychooncology*. 2008;17(8):767–773. doi: 10.1002/pon. 1291
7. Schwartz M, Peshkin B, Hughes C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of BRCA1/BRCA2 Mutation Testing on Psychologic Distress in a Clinic-Based Sample. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):514–520. doi: 10.1200/jco.2002.20.2.514
8. Metcalfe K, Price M, Mansfield C et al. Predictors of long-term cancer-related distress among female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers without a cancer diagnosis: an international analysis. *Br J Cancer*. 2020;123(2):268–274. doi: 10.1038/s41416-020-0861-3
9. Seven M, Shah L, Daack-Hirsch S, Yazici H. Experiences of BRCA1/2 Gene Mutation — Positive Women With Cancer in Communicating Genetic Risk to Their Relatives. *Cancer Nurs*. 2020;44(3):142–150. doi: 10.1097/ncc.0000000000000796

УДК 159.9

О биобезопасности населения России

Бобылов Ю. А.

Эксперт по оборонной научно-технической политике, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Изложены особенности обеспечения биобезопасности населения и важных объектов производства и экономики в России в силу роста внешних военных угроз с тайным применением новых видов биологического оружия. Сформулирован ряд новых задач российской медицины и фармацевтики, а также регулирования соответствующего рынка товаров и услуг. Важно создание защитного целостного военно-биологического потенциала для населения России по группе опасных инфекционных болезней в опоре на многие новые достижения науки и техники. Дано определение термина «геноцид» как объекта международного права на уровне Организации Объединённых Наций и российского права. Это действия, совершаемые с намерением уничтожить, полностью или частично, какую-либо национальную, этническую, расовую или религиозную группу в России. Диагностика выявления смертоносных инфекционных и генных биопрепаратов может быть проблемной. В статье даны рекомендации по мобилизационному укреплению системы здравоохранения и в целом биобезопасности.

Ключевые слова: биологические угрозы; биобезопасность; мобилизация здравоохранения; биологическое оружие; генные биопрепараты; геноцид; биологическая война; биотерроризм; биологическое оружие

Для цитирования:

Бобылов Ю. А. О биобезопасности населения России. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):55–65. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-55-65

Поступила: 19 января 2023 г. **Принята:** 12 февраля 2022 г. **Опубликована:** 20 марта 2022 г.

On the biosafety of the Russian population

Bobylov YuA

Moscow, Russian Federation

Abstract. The features of ensuring the biosafety of the population and important production and economic facilities in Russia due to the growth of external military threats with the secret use of new types of biological weapons are described. Several new tasks of Russian medicine and pharmaceuticals, as well as regulation of the corresponding market of goods and services, have been formulated. It is important to create a protective integral military-biological potential for populating Russia for a group of dangerous infectious diseases based on many new achievements of science and technology. The definition of the term «genocide» as an object of international law at the level of the UN and Russian law is given. These are actions committed with the intent to destroy, in whole or in part, any national, ethnic, racial, or religious group in Russia. The diagnosis of the detection of deadly infectious and gene biologics can be problematic. The article provides recommendations for the mobilization strengthening of the health system and biosafety in general.

Keywords: biological threats; biosecurity; health mobilization; biological weapons; gene biopreparations; genocide; biological warfare; bioterrorism; biological weapons

For citations:

Bobylov YuA. On the biosafety of the Russian population. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):55–65. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-55-65

Received: January 19, 2023. **Accepted:** February 12, 2023. **Published:** March 20, 2023

Введение / Introduction

Противодействие российских врачей не только неожиданным мировым эпидемиям типа «странного» по своей молекулярной структуре коронавируса с начала 2020 г., но и растущим угрозам террористических биологических актов и даже возможным скорым тайным биологическим войнам видится особой новой задачей российской медицины и фармацевтики и регулирования соответствующего рынка товаров и услуг. Здесь важно создание соответствующего защитного целостного военно-биологического потенциала для населения России по группе опасных инфекционных болезней в опоре на многие новые достижения науки и техники.

По Федеральному закону от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» определён ряд базовых терминов, в том числе: «**биологическая угроза (опасность)** — *наличие потенциально опасных биологических объектов, а также наличие внутренних (находящихся на территории Российской Федерации) и внешних (находящихся за пределами территории Российской Федерации) опасных биологических факторов, способных привести к возникновению и (или) распространению заболеваний с развитием эпидемий, эпизоотий, эпифитотий, массовых отравлений, превышению допустимого уровня биологического риска*». Эти цели призваны сообща достигать медицинская и фармацевтическая отрасли России, отчасти в от-

дельных ситуациях при участии специальных военизированных подразделений Минобороны России, ФСБ, МВД, МЧС и др.

В этом отношении врачам важно полнее разобраться с **феноменом «биологических геноцидных войн»**, которые уже являются новейшим объектом мировой военной науки. Лишь военные своей большой войной способны, на мой научный взгляд, спасти уже гибнущую биосферу Земли и нашу человеческую цивилизацию. *К сожалению, уже есть такая жестокая цивилизационная задача, как сокращение к концу XXI века мирового населения до 1,5–2,0 млрд человек.*

«Геноцид» как объект международного права на уровне ООН и российского права / «Genocide» as an object of international law at the level of the UN and Russian law

История мировых войн показывает много случаев массового убиения людей как профессиональными военными, так и гражданскими лицами в ходе социальных волнений и мятежей. Это случалось в Китае, Испании, Турции, Палестине, Германии, России и других странах мира.

Конвенция о предупреждении преступления геноцида и наказании за него была принята резолюцией 260 (III) Генеральной Ассамблеи Организации Объединённых Наций (ООН) от 9 декабря 1948 года в Париже. Конвенция вступила в силу 12 января 1951 года [1]. Она устанавливает международный правовой статус понятия «**геноцид**» как тягчайшего преступления против человечества, а также даёт его юридическое определение. Является собой кульминацию многолетней борьбы польского юриста еврейского происхождения Рафаэля Лемкина за установление юридической ответственности за уничтожение этнических групп и признание международным сообществом геноцида как преступления против человечества. Всем странам-участницам предписывается принимать меры к предотвращению и наказанию актов геноцида в военное и мирное время. Количество стран, ратифицировавших Конвенцию, на сентябрь 2011 года достигает 141.

Статья II Конвенции определяет **геноцид** следующим образом:

«…действия, совершаемые с намерением уничтожить, полностью или частично, какую-либо национальную, этническую, расовую или религиозную группу как таковую:

a) убийство членов такой группы;
b) причинение серьёзных телесных повреждений или умственного расстройства членам такой группы;
c) предумышленное создание для какой-либо группы таких жизненных условий, которые рассчитаны на полное или частичное физическое уничтожение её;
d) меры, рассчитанные на предотвращение деторождения в среде такой группы;
e) насильственная передача детей из одной человеческой группы в другую».

Статья III Конвенции определяет **наказуемые действия**:

a) геноцид;
b) заговор с целью совершения геноцида;
c) прямое и публичное подстрекательство к совершению геноцида;
d) покушение на совершение геноцида;
e) соучастие в геноциде.

Геноцид в уголовном праве России — деяние, являющееся преступным согласно статье 357 Уголовного кодекса РФ [2]. Уголовная ответственность устанавливается за «*…действия, направленные на полное или частичное уничтожение национальной, этнической, расовой или религиозной группы как таковой путём убийства членов этой группы, причинения тяжкого вреда их здоровью, насильственного воспрепятствования деторождению, принудительной передачи детей, насильственного переселения либо иного создания жизненных условий, рассчитанных на физическое уничтожение членов этой группы*».

Основным непосредственным объектом данного преступления являются общественные отношения, направленные на обеспечение существования человечества как социальной общности, мирное сосуществование на нашей планете людей различных рас, национальностей, религий. Дополнительным объектом является жизнь и здоровье людей.

Данное преступление носит международный характер: ответственность за него предусматривается Конвенцией о предупреждении преступления геноцида и наказании за него 1948 года [1] и Римским статутом Международного уголовного суда 1998 года [3].

Ныне миру уже угрожают геноцидные биологические войны с тайными диверсионными ударами по военному и гражданскому населению на основе созданных новых видов биологического оружия (особенно бактерий и вирусов с высокой инфекционностью и смертностью).

В плане расовых и этнических различий нужны работы и по генетическому биологическому оружию. Здесь речь не о «расизме», а о науке «расологии». Понимание сущности войн между расами и этносами в нашем противоречивом мире может вести, однако, *к разным целям и действиям*: 1) карающему расизму для геноцидных действий; 2) выравниванию биологических и интеллектуальных возможностей для идейного сплочения стран в критически опасных ситуациях.

Ресурсы биосферы Земли ограничены, а мировое население уже свыше 8 млрд человек / The resources of the Earth's biosphere are limited, and the world population is already over 8 billion people

История человеческой цивилизации насыщена жестокими большими и малыми войнами народов за выживание, а также за расширение территорий своей жизнедеятельности. Вхождение цивилизации, стран и народов в XXI век с его глобальной проблемой «пределов роста» показало новую глобальную причину скорых мировых и региональных биологических геноцидных войн. Это — проблема выживания более сильных стран в условиях уже видимого разрушения биосферы Земли и исчерпания многих базовых ресурсов природы, особенно чистой питьевой воды и атмосферного кислорода.

В этой связи можно отметить рост значимости статьи *Попова И.* (2013 г.) «Военные конфликты: взгляд за горизонт. Технологическая революция в «традиционной» войне» [4]: «*В войнах нового типа всё меньшую роль играют регулярные военные части, а большую — спецслужбы, спецоперации и др.*». Сегодня может быть победа в большой войне двух государств без единого выстрела. При этом важно не наличие новейшей техники, а превосходство в военном мышлении. *Попов И.* писал: «*Принципиально то, что во главу угла ставится не уничтожение целей, а воздействие на объекты, не физическое уничтожение людей или материальных средств, а выведение их из строя, полное подчинение противника своей воле*» [4].

Однако в части скорых геноцидных войн, особенно биологических, это не так. Здесь главное — ликвидация как войск, так и населения. В таких нетрадиционных войнах действуют приоритеты объектов и целей борьбы:

1) политическое руководство, лидеры;
2) система жизнеобеспечения деятельности государства (связь, транспорт и др.);
3) инфраструктура хозяйства и экономика (ТЭЦ и АЭС и др.);
4) население, которое можно сохранить или можно ликвидировать;
5) вооружённые силы.

Можно полагать, что победит тот, кто:

1) в создании эффективной и «высокоточной» военной техники и наращивании военной мощи опирается на новейшие прорывные достижения фундаментальной и прикладной науки;
2) сможет достичь значительного отрыва от других стран мира, неверно оценивших ход научно-технической революции;
3) сегодня переходит к мобилизационной политике в реализации стратегически важных программ и проектов.

Суть биологического оружия / The essence of biological weapons

«Биологическое оружие» (БО) — *это оружие массового поражения (прежде всего «бактериологическое оружие»), поражающее действие которого основано на применении разнообразных болезнетворных микроорганизмов, которые в состоянии вызвать массовые заболевания и привести к гибели людей, растений и животных.*

БО было запрещено на основании Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении (Женева, 1971 год) [5]. Участниками названной Конвенции о запрете биологического оружия являются почти все страны мира, придающие значение биобезопасности своих государств.

Боевым биологическим агентом является не всякий патогенный микроорганизм (то есть бактерии, вирусы, риккетсии, грибки, токсины и др.), а обладающий рядом свойств для целей бактериологической войны или террористических акций. В частности, боеголовки с биологической начинкой должны иметь длительный срок годности. Эпидемиологами выделяется 10 основных критериев, связанных с отбором и применением биологического оружия:

1) патогенность;
2) боевая эффективность;
3) наличие возбудителя;
4) устойчивость;
5) пути передачи;
6) эпидемичность;
7) видовая иммунизация;
8) терапия;

9) обнаружение;
10) обратное действие.

Наивысший приоритет у военных и спецслужб имеют инфекции категории «А», создающие угрозу национальной безопасности, поскольку они могут легко передаваться от человека к человеку, имеют высокую смертность, могут вызывать панику и общественные потрясения и требуют специальных приготовлений в системе здравоохранения, например сибирская язва.

В 1989 г., в период расцвета советской программы биологического вооружения военный учебник Минобороны СССР назвал 29 биологических средств борьбы против человека, в том числе 8 видов бактерий, 4 риккетсии, 14 вирусов, 1 грибок и 1 токсин [6]. Через 10 лет главный «военно-биологический» генерал Евстигнеев В.И. говорил о списке из 37 боевых биологических средств, составленном по разведывательным данным КГБ и ГРУ. Наиболее опасными среди них считались возбудители чумы, туляремии, сибирской язвы, бруцеллёза, мелиоидоза, натуральной оспы, восточного энцефалита лошадей, сыпного тифа, холеры, жёлтой лихорадки, токсинов ботулизма, энтеротоксина. Однако эти 37 возбудителей — это лишь первое поколение биологического оружия, тогда как в мире работают уже с оружием последующих поколений [7].

В международной литературе биологическое оружие третьего («постгеномного») поколения, т.е. генное и другое молекулярное оружие, получило термин — *Advanced Biological Warfare* (сокращенно ABW). По оценке акад. РАН Спирина А.С. (г. Пущино), планируемые эффекты от его воздействия — смерть, инвалидность, нервные и психические расстройства, дебилизация («манкуртизация»), стерилизация и др. [8].

Отвечая на вопрос о принципах ведения военно-биологических НИОКР и контроля за ними, включая научную разведку и шпионаж, президент Курчатовского научного центра (КНЦ) Ковальчук М.В. отметил: «*Пока ясно одно: эта система должна контролировать не оружие на этапе его производства и хранения, а сами технологии ещё на этапе их разработки. Это требует принципиально новых подходов. Механизмы, подобные ядерному контролю, для этого уже не годятся. Уже сейчас существует возможность создать искусственный патогенный микроорганизм, который будет самостоятельно размножаться. И тогда даже одна клетка такого организма может стать оружием массового поражения. При этом её патогенные свойства можно генетически «настроить» на вполне определённые цели…*» [9]. Случайно ли, что, по словам Ковальчука, в Институте атомной энергии в 2009 г. расшифровали первый в стране и восьмой в мире геном человека?

Примечательно, что в 2017 г. к КНЦ был присоединён крупнейший генетический центр страны ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов» [10]. Этот НИИ был создан в самый активный и тайный период наращивания военно-биологического потенциала страны в соответствии с приказом Главного Управления микробиологической промышленности при Совете Министров СССР от 16.02.1968 года. Первым директором Института и его организатором был профессор Алиханян С.И. Ныне ГосНИИгенетика — крупный учебный центр. В Институте функционирует аспирантура, научный совет по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «генетика» и «молекулярная биология».

В начале 2018 г. Путин В.В. поздравил коллектив ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» с 75-летием с момента основания научного центра в 1943 г. Институт является единственным в мире научным центром, где на одной территории расположены синхротронный ускоритель, сверхмощный лазер, ядерно-энергетический, плазменный, генетический комплекс. В нём работают 14 тыс. человек. Президент РФ похвалил Курчатовский институт за ведение работ по прикладной генетике.

По мнению ученого-атомщика Бакумцева Н.И., ядерщикам полезно бы учесть процессы в молекулярной биологии: «*В отличие от ядерщиков, не доросших до ядерной генетики, микробиологи исследуют молекулярную генетику и геном живых организмов и даже пытаются коммерциализировать генную медицину то ли для здоровья, то ли для продуцирования невиданных болезней. Применительно к основам ядерной генетики и рекомбинации ядерных и субъядерных структур обратимся к наработкам генной биологии, в частности, к терминологической аранжировке крупнейшего генетика XX века Томаса Ханта Моргана (1866–1945 гг.)*» [11].

Для нового биологического оружия велика роль инициации эпидемий. В кинематографе США широко известны драматические триллеры «Эпидемия» (Outbreak, 1995) и «Заражение» (Contagion, 2011), дающие художественные версии ведения возможной биологической войны.

В ряде случаев диагностика выявления таких смертоносных инфекционных и генных биопрепаратов

невозможна, поскольку требует анализа сложнейших биохимических процессов, растянутых на многие годы, включая воздействие бинарного биооружия. В итоге смерть в чужие страны и регионы скрытно придёт, например, от онкологических заболеваний.

Конкурентность и военная мощь биологического оружия / Competitiveness and military power of biological weapons

Как известно, современная военно-инженерная мысль стремится к разработке, производству и использованию «высокоточного оружия», в том числе и большой поражающей мощности, для достижения заданных целей перехода к «устойчивому развитию».

Здесь оружие, основанное на механических принципах (стрелковое оружие, самолёты, танки, боевые корабли, подводные лодки и др.), совершенно не пригодно для ведения крупномасштабных геноцидных войн.

Химическое оружие — не избирательно, трудноуправляемо и наименее эффективно. Однако такая разработка, как химическая «вакуумная бомба» большой поражающей способности, имеет большие военные перспективы.

Мировая история нескольких последних десятилетий показала непригодность атомного и ядерного оружия для проведения многих военных акций. Главный недостаток этого разрушительного оружия (даже малой мощности) — тотальность разрушений и длительность загрязнения среды обитания человека опасными радиоактивными веществами. Более современные конструкции такого оружия («нейтронные» и «позитронные» бомбы) всё ещё носят характер экспериментальных образцов. Однако новые сценарии войны говорят о перспективности атомных зарядов малой мощности как тактического оружия, которое не подлежит международным и национальным ограничениям.

В новых условиях, по мнению многих экспертов, на первый план выдвигается биологическое оружие, в том числе типа более инфекционного вируса ВИЧ-инфекции и др. Суть скорых кардинальных нововведений в военном деле также заключается в следующем: уже сделанные открытия в биологии и генетике, опирающиеся на новую технологическую базу (включая приборы и материалы для научных исследований), позволят целенаправленно и эффективно истреблять живую силу потенциального противника в зависимости от цвета кожи и ряда других характерных признаков человеческих рас и крупных этносов [12–14].

В отличие от атомного оружия, требующего от стран-создателей сложной дорогостоящей технической базы, например технологии разделения изотопов урана, опасные биологические структуры (бактерии, вирусы, грибы и др.) могут производиться в небольших частных подпольных лабораториях.

Применительно к сфере мировой фармацевтики свои опасные тайные биотеррористические угрозы могут в первую очередь нести:

1) легальные крупные компании с большим объёмом корпоративных НИОКР, строго скрываемых от конкурентов коммерческой тайной;
2) отдельные сотрудники этих компаний, чем-либо недовольные в своей работе и с обидами на руководство;
3) неправительственные организации сферы медицины и фармацевтики, идейно ангажированные военными кругами и спецслужбами;
4) новые террористические и экстремистские организации, действующие в этой области науки, производства и бизнеса.

Отсюда необходимость создания особого режима контроля и охраны научных медико-биологических организаций и системы постоянного тайного мониторинга спецслужб за поведением их сотрудников.

Военным экспертам видятся две значимые военно-политические особенности.

Во-первых, в качестве более эффективного оружия массового поражения (ОМП) в сравнении с ядерным, новое биологическое оружие уже имеет лучшие военно-технические показатели и это оружие совершенствуется в ходе биологических НИОКР двойного назначения, но запрещено к производству и применению международной Конвенцией о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожения (Женева, 1971 г.) [5].

Во-вторых, мировая регуляторная политика отстаёт от развивающейся саморегулируемой сферы НИОКР как в молекулярной биологии, так и в атомной промышленности, включая новые средства доставки БО и ЯО. В этой связи новейшие научные открытия и технические разработки ломают как сложившиеся сценарии ведения широкомасштабных военных действий, так и сами военные цели. В новых условиях для России важно иметь достаточное количество ракет с начинками как БО, так и ЯО.

Вся выстроенная после Второй мировой войны архитектура международной безопасности, также и ядерной, основывалась на неоспоримом праве государств-победителей и нашей России диктовать свою волю остальному миру. Однако благоприят-

ные для России добротные политические стандарты обеспечения ядерной, химической и биологической безопасности середины прошлого века уходят в прошлое. Сегодня они как бы несостоятельны.

Власти России, и особенно её МИД, не раз критиковали деятельность американских биологических лабораторий за пределами США, например в Грузии, откуда было много утечек секретной информации от местных политических деятелей с антиамериканской направленностью. В них ведутся опасные для самих военных США исследования возбудителей опасных заболеваний с целью их дальнейшего возможного применения в военных целях. Более того, именно в этих лабораториях создаётся биологическое оружие. Такие предположения уже не раз высказывал секретарь Совета безопасности России Патрушев Н. Только на Украине Вашингтон открыл 16 биолабораторий, часть из которых в ходе специальной военной операции на Украине была ликвидирована. Именно российские власти задают американской стороне вопрос о том, зачем множить биологические лаборатории по всему миру и почему они строятся под руководством военных? В этой связи власти США должны бы предоставить подробный и обстоятельный ответ касательно деятельности по биологической милитаризации за пределами своей территории и степени выполнения своих обязательств в рамках Конвенции о запрете биологического оружия (1971 г.) [5].

Технологии биотерроризма имеют свою специфику и отличны от технологий ведения тайных биологических войн в опоре на сложную технику доставки особо смертоносных бактерий и вирусов, включая ракетное оружие и беспилотные летательные аппараты.

В целом исторический и футурологический/цивилизационный смысл геноцидных войн заключён в срочной необходимости снижения антропогенной (и промышленной) нагрузки на природную среду Земли. В мировой военной мысли есть своя жестокая правда. История цивилизации изредка показывает примеры того, как «не решаемые» мирным путём, в том числе с участием гуманных структур ООН, проблемы развития быстро успешно решаются военными с применением силы. Пожалуй, остался всего «один миг» до инициации начала тайных геноцидных войн с целью силового спасения своего цивилизационного мира. Назревшая военная задача будет решена с применением нового БО. Многие крупные учёные-вирусологи ныне склонны считать коронавирус новым видом БО. Также нельзя исключать возможность того, что «Форт-Детрик» США является источником пандемии. При этом такой процесс будет идти, включая Россию, в условиях повышенной секретности и противодействия иностранным разведкам.

Отставание сферы медико-биологических НИОКР России от США и Китая / The backlog of the sphere of biomedical R&D of Russia from the USA and China

Видимо, неслучайно в самом конце 2019 г. из стен секретного военного вирусологического НИИ Китая вырвался в наш мир опасный коронавирус со странной, необычной генной структурой. Важно, что к его созданию, по информации СМИ, оказались причастны военные биологи США. Этот коронавирус, высокоинфекционный и низколетальный, смог существенно дестабилизировать экономику развитых стран мира на несколько месяцев.

В современной России пока нехватка книг и научных статей о биологическом оружии, написанных самими учёными биологами и медиками. Это обусловлено целым рядом факторов: традиционной засекреченностью вопросов, связанных с военной бактериологией и биотерроризмом, и скудностью источниковой базы исследования. В этой связи высказываемые о коронавирусе мнения вроде бы авторитетных в мире вирусологов России без допуска к государственным тайнам РФ нельзя признать «научными и верными». Кто-то из них даже оспаривает возможность научного создания генетического оружия.

К сожалению, на цели НИОКР в России с 2000 г. расходуется лишь около 1,1% ВВП, а доля гражданских НИОКР около 0,4% ВВП. Это в 2,5–3,5 меньше, чем в США, странах Евросоюза, Израиле, Японии и других высокотехнологичных странах. Крайне милитаризированная сфера НИОКР России не адекватна желательным целям развития генной инженерии, инновационного промышленного развития и роста конкурентоспособности гражданской промышленной продукции. Например, Южная Корея с 2000 г. по 2020 г. сделала ошеломляющий скачок в развитии сферы своих НИОКР, увеличив с 2,13 до 4,64% от ВВП затраты на исследования и разработку [15].

Внутренние финансовые затраты на исследования и разработки в 2020 г. по важным для России в оборонном/военном отношении странам, миллионы долларов США в расчёте по паритету покупательной способности [15]: США = 657459,0 → Китай = 525693,4 → Япония = 173267,1 → Германия = 148149,8 → Россия = 45382,5.

Тревожен как для гражданской, так и для военной науки большой эмиграционный выезд из России сильных биоинформатиков и генных инженеров даже не в США, а в Великобританию, Голландию и Южную Корею.

7 апреля 1928 г. был образован 48 Центральный научно-исследовательский институт (48 ЦНИИ МО РФ), ныне ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны РФ — ведущая научно-исследовательская организация Министерства обороны Российской Федерации по вопросам борьбы с особо опасными инфекционными заболеваниями и обеспечения биологической безопасности личного состава Вооружённых Сил и населения Российской Федерации [16].

48 ЦНИИ МО РФ решает следующие основные задачи:

- разработка средств и методов индикации и идентификации патогенных бактерий, вирусов, риккетсий, микромицетов и диагностики вызываемых ими заболеваний;
- создание новых и совершенствование существующих лечебных и профилактических препаратов;
- проведение испытаний медицинских средств защиты от особо опасных и опасных инфекционных заболеваний;
- создание эффективных дезинфицирующих рецептур, а также технических средств для их практического применения;
- создание биологических препаратов на основе микроорганизмов-деструкторов, предназначенных для ликвидации загрязнений территорий и водоёмов различными ксенобиотиками;
- обеспечение деятельности Центра специальной лабораторной диагностики особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний.

На мой взгляд, научно-координационные задачи этого военного 48 ЦНИИ должны быть расширены, в том числе по вопросам бюджетного финансирования медико-биологических НИОКР и развития производственной базы и совершенствования законодательства.

В числе профилактических оборонных мер для России особо актуальными видятся:

1) разработка упреждающих новых защитных вакцин и создание соответствующих новых производств;
2) создание соответствующих подземных резервных производственных мощностей;
3) мониторинг прикладных НИОКР во внешнем мире, включая страны — потенциальные противники России (США и страны НАТО);
4) совершенствование технического оснащения в сфере науки, медицинской промышленности и организации здравоохранения России;
5) прогнозирование возможных техногенных катастроф, эпидемий и диверсионных актов для минимизации возможных потерь и др.

Общая организация создания научно-технической инфраструктуры для ведения биологических диверсий и тайных войн отчасти показана на рисунке ниже.

Следует чуть успокоить российских врачей, в том плане, что «не всё в России плохо».

В недавней американской книге «Биологическая безопасность в путинской России» («Biosecurity in Putin's Russia», Raymond A. Zilinskas и Philippe Mauger, 2018) приводятся данные, которые свидетельствуют о подъёме в России исследовательского интереса к темам генетически модифицированных патогенов до нелетального химического оружия, применяемого с целью контроля толпы. Согласно российским документам и фотографиям, добытым разведкой США, с начала второго срока В.В. Путина строительный бум идёт более чем в двадцати учреждениях, которые когда-то были частью советской системы по разработке биологического и химического оружия. Во время холодной войны СССР тратил немалые суммы на превращение в оружие 11 вариантов различных патогенов, включая микробов, вызывающих сибирскую язву, оспу и чуму. В то время велись эксперименты с генетически модифицированными штаммами. Были созданы новые классы химических токсинов, таких как «Новичок». Российские власти настаивают на том, что исследования имеют исключительно оборонительный характер и совершенно законны. Данные авторов книги *Raymond A. Zilinskas* и *Philippe Mauger* показывают якобы значительную активизацию деятельности в четырёх секретных лабораториях Министерства обороны России и в многочисленных государственных гражданских исследовательских центрах по всей стране. Так, на военном комплексе в Екатеринбурге, где в 1979 г. произошёл случайный выброс спор сибирской язвы, на спутниковых снимках видны блоки новых промышленных зданий. Реконструкция наблюдается и в старых зданиях, которые в советские времена были фабриками по массовому производству бацилл сибирской язвы. Также, по мнению американских аналитиков, в 33-м Центральном научно-исследовательском испытательном институте в Шиханах недавно были увеличены траты на специализированное оборудование, такое как установки для лиофильной сушки, используемые при

производстве микроорганизмов. Сотрудники лаборатории предъявляют конкурсные заявки на ремонт аэродинамической трубы такого типа, который используется при испытании распыляемых бактерий и вирусов, а также на модернизацию обнесённых насыпью хранилищ, которые, по словам исследователей, предназначены, вероятно, для испытаний под открытым небом с использованием взрывчатых веществ [17].

Статистические цифры и аналитические данные показывают важность обеспечения населения России резервными запасами эффективных лекарственных препаратов, медоборудования и материалов. Система здравоохранения РФ должна уметь быстро диагностировать ситуацию и использовать нужные мобилизационные мощности для ликвидации угроз, особенно возможных эпидемий. Также нужны чисто военно-биологические и иные НИОКР с учётом зарубежной информации (также и разведывательной по линии СВР, ФСБ и ГУ/ГРУ). Пока этот оборонный потенциал не достаточен, что ставит проблему его усиления.

Проще задача обеспечения населения России эффективными новыми лечебными средствами, что решается с использованием их импорта.

Как показывают данные Росстата, в России гражданские лекарственные препараты и медицинская техника создаются в основном (89,9%) на собственные средства компаний [18].

В плане обеспечения военно-биологической безопасности малые масштабы создания в самой России военной/оборонной медицинской и фармацевтической продукции (на случай неожиданной биологической войны) обусловлены именно крайней недостаточностью бюджетного финансирования таких НИОКР и инноваций (также медико-биологического «гособоронзаказа»).

К примеру, в относительно нормальном 2018 г. в Россию ввезли лекарств и медоборудования на 11,5 млрд долларов США. Экспорт за тот же период составил всего 700 млн долларов США (в 16 раз меньше). Можно полагать, что в случае новых очагов смертоносных эпидемий страны НАТО в особых военных условиях введут запреты на новые инновационные лекарства. С другой стороны, многие препараты изготавливаются в РФ лишь с использованием китайского и индийского сырья. Численность специалистов по борьбе с вирусами и бактериями-паразитами — лишь 6884 специалиста. Пандемия коронавируса в 2020–2022 гг. показывала ошибки не только на уровне международных организаций (ООН, ВОЗ, МВФ, ВБ), но также в российском здравоохранении [19, 20].

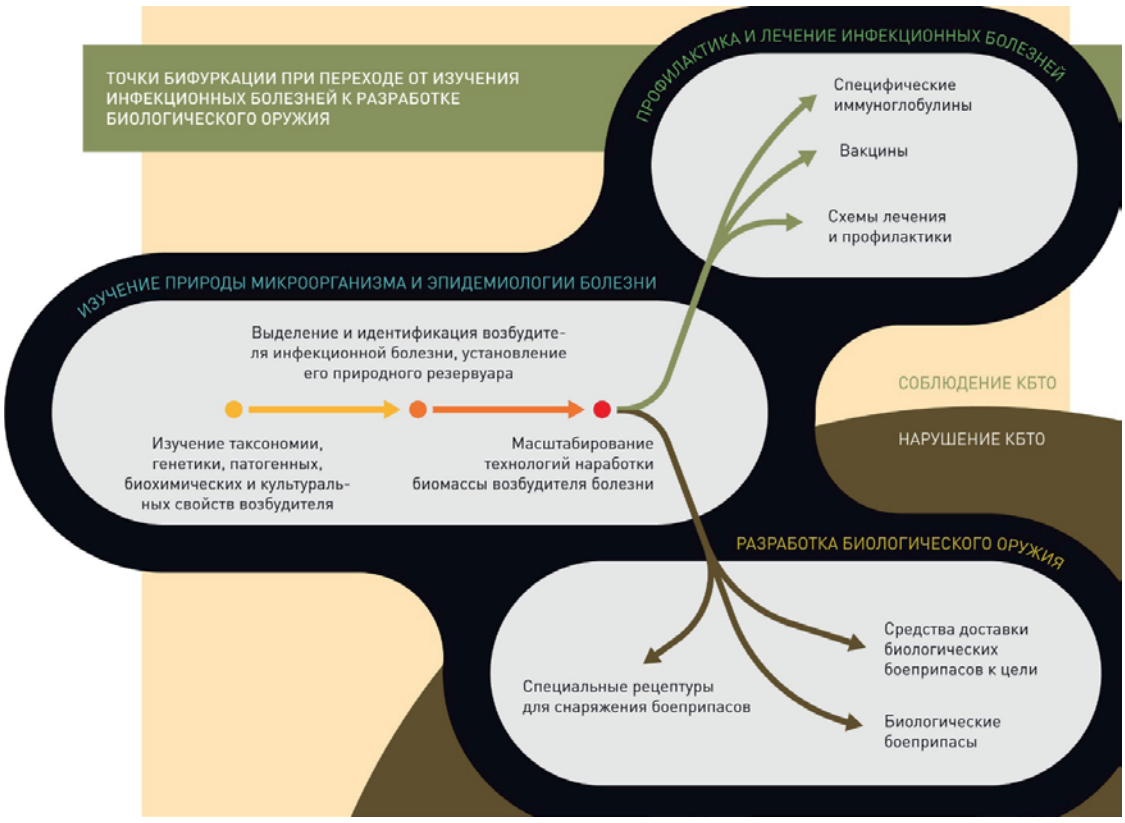


Рис. Организация создания научно-технической инфраструктуры для ведения биологических диверсий и тайных войн
Figure. Organization of the creation of scientific and technical infrastructure for conducting biological sabotage and secret wars

Выводы и рекомендации по обеспечению биобезопасности в России / Conclusions and recommendations for biosafety in Russia

«Биобезопасность России» следует рассматривать как часть Стратегии национальной безопасности Российской Федерации, утверждённой Указом Президента РФ от 2 июля 2021 г. № 400. В этом плане «сбережение народа» — уже не безопасность в чистом виде, а более высокий уровень задач с точки зрения развития общества и страны. Безопасность тоже остаётся важной целью, но лишь в том смысле, что развитие возможно, если она гарантируется. Если предыдущая Стратегия нацбезопасности (2015 г.) была в большей степени тактикой высокого уровня, то теперь это стратегия. Важно, что отныне государство отказывается от «вхождения России в число стран-лидеров по объёму валового внутреннего продукта», предпочитая обратить внимание на модернизацию национальной экономики и развитие промышленного потенциала страны.

С 2018 г. в силу растущих военных биологических угроз России от США в нашей стране был принят комплекс защитных Указов Президента РФ, постановлений Правительства РФ, документов Минздрава РФ и ряда других федеральных министерств и ведомств. Стал своевременным, например, Указ Президента РФ от 12.10.2020 № 620 «О Межведомственной комиссии Совета безопасности РФ по вопросам создания национальной системы защиты от новых инфекций».

Также намечен рост государственных затрат на соответствующие медико-биологические и фармацевтические НИОКР и инновации.

С 1 июля 2022 г. вступил в силу Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». В области обеспечения биологической безопасности на организации возлагается обязанность предоставлять в порядке, установленном Правительством РФ, информацию (сведения) о реализуемых научных исследованиях в области биологической безопасности. Диагностика состояния микробиоты, меры по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений осуществляются в порядке, утверждённом Минздравом России и Минсельхозом России. В частности, Правительством РФ устанавливаются:

1) порядок формирования, сохранения и развития государственной коллекции представителей нормальной микрофлоры человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также криогенных банков образцов природных нормальных микробиоценозов (биоматериалов);
2) перечень коллекций патогенных микроорганизмов и вирусов, перечень организаций, в которых создаются, пополняются и ведутся указанные коллекции, а также порядок создания, пополнения, ведения и использования указанных коллекций и порядок создания и ведения национального каталога коллекционных штаммов патогенных микроорганизмов и вирусов;
3) правила физической защиты коллекций патогенных микроорганизмов и вирусов от несанкционированного доступа;
4) порядок финансового и материально-технического обеспечения создания, пополнения и ведения коллекций патогенных микроорганизмов и вирусов;
5) порядок ввоза на территорию РФ и вывоза за пределы территории РФ патогенных микроорганизмов и вирусов;
6) перечень потенциально опасных биологических объектов, порядок осуществления мер по предотвращению аварий и (или) диверсий на таких объектах, а также порядок осуществления мер по локализации и ликвидации зон биологического заражения, возникших вследствие аварий и (или) диверсий.

При этом определены направления более системного подхода к пониманию термина «биобезопасность России».

Важно уметь защищать в России особо важные стратегические сектора экономики, включая структуры ГК «Росатом» и оборонно-промышленного комплекса.

Основное внимание в сфере здравоохранения должно уделяться профилактике, т. е. совокупности мероприятий, предупреждающих болезни. В большей мере это относится к профилактике инфекционных болезней (типа коронавируса с повышенной летальностью и др.), которые продолжают занимать значительные позиции в структуре заболеваемости населения. В России ежегодно на протяжении последних 20 лет фиксируется около 40 млн случаев инфекционных заболеваний, а каждый третий россиянин страдает от паразитарных инвазий.

Для ряда направлений в России нужна своя сильная отрасль фармацевтической промышленности.

На российском фармацевтическом рынке присутствуют крупные зарубежные компании, зарегистрировавшие в Российской Федерации субстанции и готовые формы своих вакцин. Как правило, они сбывают свою отчасти морально устаревшую

продукцию на территории нашей страны по ценам, которые значительно отличаются от цен в экономически развитых странах с прогрессивной организацией медицинского страхования населения. Однако производство зарубежных вакцин по полному технологическому циклу в России чаще всего отсутствует. Исходя из Соглашения ВТО по техническим барьерам в торговле, согласно которому «каждая страна имеет право принимать меры, направленные на защиту интересов её безопасности», и нового ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» нужно принять протекционистские и иные особые меры в пользу организаций и предприятий, производящих отечественные вакцины и реализующих их на российском рынке, в том числе с привлечением ФСБ и МВД России (для противодействия тайным террористическим биологическим и химическим диверсиям для массового поражения работающего персонала и их семей).

Минздрав России должен в ближайшие годы более системно работать с ВОЗ. Однако в условиях нынешней острой вражды стран США и стран блока НАТО целесообразно к экспертной оценке деятельности ВОЗ полнее подключить спецслужбы России при руководящем участии Совета безопасности РФ, в деятельности которого много своих защитных и наступательных государственных тайн для обеспечения безопасности государства и общества (населения).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Financing. The author states that there is no funding for the study.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Conflict of interest. The author state that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be interpreted as a potential conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бобылов Юрий Александрович
e-mail: msk_2008@mail.ru
к. э. н., эксперт по оборонной научно-технической политике, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Bobylov Yury A.
e-mail: msk_2008@mail.ru
PhD, Cand. Sci. (Economics), Defense Science and Technology Policy Expert, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Конвенция о предупреждении преступления геноцида и наказании за него. [Convention on the Prevention and Punishment of the Crime of Genocide. (In Russ.)]. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/genocide.shtml.
2. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 №63-ФЗ (ред. от 29.12.2022). Статья 357. Геноцид. [The Criminal Code of the Russian Federation of 13.06.1996 N 63-FZ (as amended on 29.12.2022). Article 357. Genocide. (In Russ.)].
3. Римский статут Международного уголовного суда. Текст Римского статута Международного уголовного суда (в ред. от 16.01.2002) на русском языке. [Rome Statute of the International Criminal Court. The text of the Rome Statute of the International Criminal Court (ed. from 16.01.2002). (In Russ.)]. https://www.un.org/ru/law/icc/rome_statute(r).pdf.
4. Попов И. Военные конфликты: взгляд за горизонт. Технологическая революция в «традиционной» войне. *Независимая газета*. 12.04.2013. [Popov I. Voennye konflikty: vzglyad za gorizont. Tekhnologicheskaya revolyuciya v «tradicionnoj» vojne. *Nezavisimaya gazeta*. 12.04.2013. (In Russ.)]. https://nvo.ng.ru/concepts/2013-04-12/1_conflicts.html.
5. Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении. Одобрена резолюцией 2826 (XXVI) Генеральной Ассамблеи от 16 декабря 1971 года. [Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction. Approved by General Assembly resolution 2826 (XXVI) of December 16, 1971. (In Russ.)]. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/bacweap.shtml.
6. Защита от оружия массового поражения/ред. В. В. Мясников. М.: Воениздат, 1989. 399 с. [Zashchita ot oruzhiya massovogo porazheniya/ed. VV Myasnikov. Moscow: Voenizdat, 1989. 399 p. (In Russ.)].
7. Евстигнеев В. И. Штамм Эболы в Россию привезли разведчики. *Ядерный контроль*. 1999;46(4):24. [Evstigneev VI. Shtamm Eboly v Rossiyu privezli razvedchiki. *Yadernyj kontrol'*. (In Russ.)].
8. Спирин А. Монстры выходят из пробирок. *PRAVDA.RU*. [Spirin A. Monstry vyhodyat iz probirok. *PRAVDA.RU*. (In Russ.)]. https://www.pravda.ru/science/1243921-monstr/.
9. Людмирский Д. Лекарство и оружие: плюсы и минусы биотехнологий. *Известия*. 25.10.2018. [Ludmirsky D. Lekarstvo i oruzhie: plyusy i minusy biotekhnologij. *Izvestiya*. 25.10.2018. (In Russ.)]. https://iz.ru/803608/dmitrii-liudmirskii/lekarstvo-i-oruzhie-pliusy-i-minusy-biotekhnologii.
10. ГосНИИгенетика. http://www.genetika.ru/about/.
11. Бакумцев Н. И. Ядерная генетика и субъядерная энергетика в тени проблем ядерного синтеза. [Bakumtsev NI. Yadernaya genetika i sub'yadernaya energetika v teni problem yadernogo sinteza. (In Russ.)]. http://www.proatom.ru/modules.php?name=News&file=article&sid=5808.
12. Бобылов Ю. «Геноцидные войны» уже готовятся. *Военно-промышленный курьер*. 2006;(15). [Bobylov Yu. «Genocidnye vojny» uzhe gotovyatsya. *Voenno-promyshlennyj kur'er*. 2006;(15). (In Russ.)]. https://

militaryarticle.ru/voenno-promishlennii-kurer/2006-vpk/1313-genocidnye-vojny-uzhe-gotovjatsja.
13. Бобылов Ю. А. Об угрозах нового биологического оружия и биобезопасности России. *Качественная клиническая практика*. 2008;(3):94–9. [Bobylov YuA. Ob ugrozah novogo biologicheskogo oruzhiya i biobezopasnosti Rossii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2008;(3):94–9. (In Russ.)]. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/361.
14. Бобылов Ю. А. Накануне глобальной мировой биологической войны. *Качественная клиническая практика*. 2012;(1):56–64. [Bobylov YuA. Nakanune global'noj mirovoj biologicheskoj vojny. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2012;(1):56–64. (In Russ.)]. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/154.
15. Наука. Технологии. Инновации: 2022: краткий статистический сборник/Л. М. Гохберг и др. М.: НИУ ВШЭ, 2022. С. 41. [Nauka. Tekhnologii. Innovacii: 2022: kratkij statisticheskij sbornik/L. M. Gohberg i dr. Moscow: NIU VSHE, 2022. S. 41. (In Russ.)].
16. 48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации. https://ens.mil.ru/science/SRI/information.htm?id=12024@morfOrgScience.
17. Joby Warrick. Poisoning of Russian ex-spy puts spotlight on Moscow's secret military labs. *The Washington Post*. March 18, 2018. https://www.washingtonpost.com/world/national-security/poisoning-of-russian-ex-spy-puts-spotlight-on-moscows-secret-military-labs/2018/03/18/9968efb6-2962-11e8-b79d-f3d931db7f68_story.html.
18. Индикаторы инновационной деятельности: 2022: статистический сборник. М.: НИУ ВШЭ, 2022. 292 с. С. 80. [Indikatory innovacionnoj deyatel'nosti: 2022: statisticheskij sbornik. Moscow: NIU VSHE, 2022. 292 s. S. 80. (In Russ.)].
19. Самсонов А. Серьёзные проблемы российского здравоохранения. *Военное обозрение*. 15.12.2020. [Samsonov A. Ser'yoznye problemy rossijskogo zdravoohraneniya. *Voennoe obozrenie*. 15.12.2020. (In Russ.)]. https://topwar.ru/177969-rossijskoe-zdravoohranenie-razgromleno.html.
20. Бобылов Ю. Глобальное потепление земли: мировые биологические войны. Часть 1. — М.: ДеЛибри, 2023. — 578 с. [Bobylov Yu. Global'noe poteplenie zemli: mirovye biologicheskie vojny. Part 1. Moscow: DELIBRI, 2023. (In Russ.)].

Зырянов Сергей Кенсаринович: к 50-летию со дня рождения

От редакции

10 марта 2023 г. Сергей Кенсаринович Зырянов — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения (ДЗ) города Москвы — отмечает своё 50-летие.

На протяжении многих лет С. К. Зырянов успешно сочетает научную, преподавательскую и лечебную деятельность. Основными направлениями научной деятельности С. К. Зырянова являются клиническая фармакология современных лекарственных средств, фармакоэкономика, клинические исследования и фармаконадзор. В сферу научных интересов С. К. Зырянова входят фундаментальные исследования в области метаболомики и возраст-ассоциированных изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов; разработка инновационных подходов к персонализации фармакотерапии на основе изучения полиморфизма генов системы цитохрома Р450 и проведения терапевтического лекарственного мониторинга с использованием моделей популяционной фармакокинетики; методологические основы организации службы фармаконадзора и оценки клинико-экономических последствий использования таргетных лекарственных средств.

С. К. Зырянов — автор и соавтор более 480 научных статей, 10 монографий, 22 учебных и учебно-методических пособий, входит в авторский коллектив национальных руководств России («Клиническая фармакология», ГЭОТАР, 2009; «Гериатрия», ГЭОТАР, 2018). Под редакцией С. К. Зырянова подготовлен первый в РФ Формуляр лекарственных средств в паллиативной медицине (2016). Является одним из авторов ежегодно издаваемого Федерального руководства по использованию лекарственных средств, Федеральных клинических рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Имеет авторские свидетельства на 4 изобретения и 2 рационализаторских предложения.

Под научным руководством С. К. Зырянова подготовлено 5 докторских и 11 кандидатских диссертаций. Он является главным редактором журнала «Качественная клиническая практика», заместителем главного редактора журнала «Реальная клиническая практика: данные и доказательства», членом редколлегии многих отечественных журналов: «Академия медицины и спорта», «Практическая аллергология», «Фарматека», «Терапия», «Безопасность и риск фармакотерапии», «Клинический разбор в общей медицине», «Хирург», «Лечебное дело», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Эндодонтия Today», научным редактором журнала «Практическая пульмонология».

С. К. Зырянов — президент Санкт-Петербургского отделения ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), которое дважды, по итогам 2018 и 2019 годов, признавалось лучшим в мире. Также он активно участвует в работе European Respiratory Society и ряда российских научных обществ и ассоциаций: Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов», Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского межрегионального общества фармакоэкономических исследований. С. К. Зырянов является членом рабочей группы экспертов по фармакоэкономике, членом президиума профильных советов по пульмонологии и ревматологии.

С 2019 года под председательством С. К. Зырянова ежегодно проводится научно-практическая конференция с международным участием «Современные вызовы терапии инфекций», которая неизменно вызывает большой интерес у широкого круга специалистов здравоохранения. С докладами по актуальным вопросам фармакотерапии, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии С. К. Зырянов неоднократно выступал на российских и международных конгрессах и конференциях.

С 2016 года С. К. Зырянов заведует кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН». В последние годы кафедра уверено занима-

ет лидирующие позиции в Медицинском институте РУДН по научной и публикационной активности. Расширяется сфера педагогической деятельности: проводится обучение не только студентов, ординаторов и аспирантов по утверждённым учебным планам, но, начиная с 2022 года, и магистров по профилю «Клиническая фармакология» и «Фармаконадзор». С. К. Зырянов состоит членом 4 диссертационных советов при ФГАОУ ВО «РУДН» (2) и ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (2); с 2014 по 2022 г. был членом экспертного совета ВАК РФ по терапевтическим наукам.

Много времени С. К. Зырянов уделяет работе в практическом здравоохранении. Как заместитель главного врача ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы он не только активно способствует внедрению в клиническую практику новых технологий диагностики и лечения, контролирует качество оказания медицинской помощи, но и сам в ежедневном режиме консультирует самых трудных и тяжёлых пациентов. Особенно ярко организаторские и профессиональные способности С. К. Зырянова проявились в пандемии COVID-19. В этот период он являлся профессором-консультантом одного из самых мощных специализированных инфекционных стационаров по лечению COVID-19 — госпиталя «Спасение» на ВДНХ. С его участием проводились обходы в терапевтических (более 1200 коек) и реанимационных (более 250 коек) отделениях.

С. К. Зырянов является национальным координатором исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). Результаты промежуточного анализа данного исследования с участием более чем 33000 пациентов были опубликованы в журнале Lancet. С. К. Зырянов продолжает координировать и другие исследования по изучению вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (детская популяция 12–17 лет и 6–12 лет, назальная форма вакцины). Он также в статусе главного исследователя участвует в нескольких научных проектах по изучению свойств новых противовирусных препаратов для лечения COVID-19 (фавипиравир, нобазит, асунерцепт, элсульфавирин).

Наряду с научной, клинической, педагогической, учебно-методической деятельностью, С. К. Зырянов проводит большую общественную и организаторскую работу, являясь главным внештатным специалистом-экспертом Росздравнадзора по Центральному федеральному округу, главным внештатным специалистом по клиническим исследованиям ДЗ г. Москвы, членом профильной комиссии по клинической фармакологии Министерства здравоохранения РФ, членом рабочей группы вышеупомянутой комиссии по фармакоэкономике и лекарственному обеспечению. Входит в состав комиссии Министерства здравоохранения РФ по формированию перечней лекарственных средств. Член рабочей группы по мониторингу правоприменительной практики Правил формирования перечней лекарственных препаратов Министерства здравоохранения РФ. С. К. Зырянов — член постоянно действующей рабочей группы по совершенствованию методов организации проведения комплексной оценки лекарственных препаратов ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ.

За высокие достижения в научной и лечебной работе С. К. Зырянов награждён почётной грамотой Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (2001), почётной грамотой ВАК РФ (2022), почётной грамотой РУДН (2023), отмечен благодарностью Мэра Москвы (2020). Общественное признание его заслуг в сфере клинической фармакологии выразилось в присуждении премии Министерства здравоохранения РФ и Первого канала «Призвание» лучшим врачам России в номинации «За вклад в развитие медицины представителям фундаментальной науки и немедицинских профессий» (2021). С. К. Зырянов также является лауреатом общенациональной премии Российского профессорского собрания «Профессор года» в номинации «Медицинские науки» (2021).

Коллективы кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», кафедры клинической фармакологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, члены редколлегии журнала «Качественная клиническая практика», коллеги и ученики от всей души поздравляют С. К. Зырянова с юбилеем, желают крепкого здоровья, новых творческих достижений и реализации всех поставленных целей.

Яворский Александр Николаевич: к 75-летию со дня рождения

Доктор медицинских наук, профессор Яворский Александр Николаевич родился 19 апреля 1948 года в городе Виннице. В 1972 году с отличием окончил лечебный факультет Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1972 года по 1975 год работал ассистентом Винницкого медицинского института.

В 1975 году защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете НИИ фармакологии АМН СССР. В 1975-м начал работу в должности младшего научного сотрудника лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии АМН. С 1978 по 1987 год работал старшим научным сотрудником лаборатории лекарственной токсикологии. В 1987 году под руководством члена-корреспондента РАМН Б.И. Любимова защитил диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук и был назначен на должность учёного секретаря НИИ фармакологии АМН СССР, которую занимал до 1991 года. С 1991 по 1996 год работал главным научным сотрудником лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии РАМН. В 1994 году присвоено учёное звание «профессор» по специальности «фармакология».

В 1996 году назначен на должность руководителя отдела инструкций, приказов и номенклатуры Российского государственного центра экспертизы лекарств Минздрава России. С 1994 по 2000 год председатель комиссии по инструкциям и номенклатуре Фармакологического комитета Минздрава России. На основе опыта работы комиссии были разработаны научные подходы к сформированию отечественной номенклатуры лекарств и подготовлена первая в отечественной литературе монография «Торговые наименования лекарственных препаратов».

В 1999 году назначен на должность учёного секретаря Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России. С 2002 по 2013 год занимал должности руководителя отдела информационных стандартов, научно-аналитического отдела, отдела аспирантуры Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. В этот период принимал активное участие в подготовке II тома Государственного реестра лекарственных средств «Типовые клинико-фармакологические статьи», Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Руководства по экспертизе лекарственных средств. С 2013 по 2017 год занимал должность учёного секретаря ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

С 1999 по 2017 год ответственный секретарь журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения». В течение многих лет принимал активное участие в аттестации научных кадров, являясь учёным секретарем диссертационного совета НИИ фармакологии РАН и членом диссертационного совета Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России и Всероссийского научного центра безопасности биологически активных веществ.

С 2017 по 2020 год Яворский А.Н. занимал должность главного научного сотрудника лаборатории экспериментальной биомедицины Пущинского государственного естественнонаучного института Минобрнауки России, а с 2020 года — главного научного сотрудника Научно-образовательного центра права и биоэтики в сфере геномных исследований и применения генетических технологий Московского государственного юридического университета имени О.Е. Кутафина Минобрнауки России. В этот период принимал активное участие в подготовке учебника «Фармацевтическое информирование», учебных пособий «Фармацевтическое право России» и «Генетические технологии».

Яворский А.Н. — фармаколог высшей квалификации, подготовил в качестве научного руководителя и научного консультанта 10 кандидатов наук, автор более 280 научных публикаций, 17 монографий и 5 учебных пособий.

Редакция журнала и коллеги-учёные поздравляют профессора А.Н. Яворского с юбилеем.