

ISSN 2588-0519  
eISSN 2618-8473

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 3 2024

# УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ



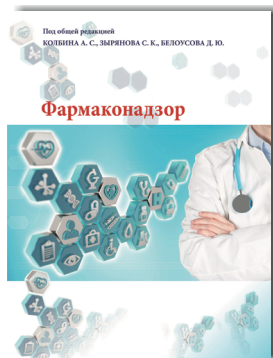
Учебное пособие описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ — кандидатов, клинических исследований лекарств — кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

**Выходные данные:** Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — 1-е изд. — М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. — 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5



Это полезный и компактный ресурс, пошаговый алгоритм по подготовке Предложения на включение лекарственных препаратов в ограничительные Перечни с изложением методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, а также экономических последствий их применения. После прочтения книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину.

**Выходные данные:** Включение лекарственных препаратов в ограничительные перечни: пошаговый алгоритм / под общ. ред. Белоусова Д. Ю., Зырянова С. К., Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 252 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2555-3



В книге описывается методология фармаконадзора, организация пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих.

**Выходные данные:** Фармаконадзор / под общ. ред. Колбина А. С., Зырянова С. К., Белоусова Д. Ю. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019. — 248 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2373-3



Руководство предназначено для повседневного использования членами Комитетов по этике, при экспертной оценке биомедицинских исследований; специалистами, занимающимися проведением таких исследований; работающими в клиниках, фармацевтических компаниях, контрактных исследовательских организациях, руководителями научных и клинических проектов, представителями регулирующих органов, научно-исследовательских институтов, высших аттестационных комиссий.

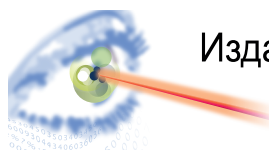
**Выходные данные:** Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике / под общей ред. А. Л. Хохловой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во ОКИ, 2021. — 792 с.: ил. ISBN 978-5-4465-3406-7



В настоящих рекомендациях авторы представляют вам, в каких случаях данные реальной клинической практики можно использовать для уменьшения неопределённости и совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи. Описаны современные методы планирования, проведения и публикации результатов исследований, основанных на доказательствах данных реальной клинической практики.

**Выходные данные:** Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А. С. — М.: Издательство ОКИ, 2023. — 222 с.: ил. ISBN 978-5-907715-17-2

Приобрести книги можно по тел. +7 (916) 986-04-65 или e-mail: [eva88@list.ru](mailto:eva88@list.ru)  
ООО «Издательство ОКИ», <https://izdat-ok.ru>



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Зырянов С. К.**

**Зам. главного редактора**  
**Колбин А. С.**

**Научный редактор:**  
**Белоусов Д. Ю.**

**Редколлегия:**

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

Дизайн и верстка: **Магомедова Милана Руслановна**

**NEICON (лаборатория Elpub)** — создание и поддержка сайта  
www.clinvest.ru на платформе Elpub.  
Подписано в печать: 30.09.2024  
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com  
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,  
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.

**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 включён в перечень ВАК**

Авторские материалы не обязательно  
отражают точку зрения редакции.

Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Редакция не несёт ответственности за достоверность  
информации, содержащейся в рекламных материалах.

**Сайты**

Pharmacokinetics.ru  
ClinVest.ru  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
Pharmacogenetics-  
Pharmacogenomics.ru  
Patient-Oriented.ru

**Журналы**

Фармакокинетика и Фармакодинамика  
Качественная клиническая практика  
Антибиотики и химиотерапия  
Фармакогенетика и Фармакогеномика  
Пациентоориентированная медицина  
и фармация

**Web-порталы**

HealthEconomics.ru  
Izdat-Okl.ru  
Центр фармакоэкономических исследований  
Издательство ОКИ

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. .... 3

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Оценка уровня тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни,  
приверженности к терапии у пациентов с бляшечным псориазом

Хохлов А. Л., Самарина Е. И., Лилеева Е. Г. .... 4

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Валидация модифицированной русскоязычной версии опросника  
«Patient Experience Questionnaire»

Ионов М. В., Дубинина Е. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. .... 14

«Заявленное качество жизни»: новые перспективы метода оценки  
качества жизни пациента в клинической медицине

Сухонос Ю. А., Никитина Т. П., Сухонос Н. Ю., Ионова Т. И. .... 26

## ФАРМАКОНАДЗОР

Противомикробные препараты как этиологический фактор развития  
синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального  
некролиза по данным российской базы спонтанных сообщений

Терёхина Е. Н., Асецкая И. Л. .... 34

Анализ спонтанных сообщений в педиатрической популяции:  
синдром Стивенса Джонсона и токсический эпидермальный некролиз,  
индуцированные антибактериальными препаратами

Кустов Ю. О., Терёхина Е. Н., Асецкая И. Л., Бутранова О. И. .... 37

Некоторые особенности статистического анализа данных  
спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях

Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Терёхина Е. Н. .... 40

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений  
у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной  
антитромботической терапии после острого коронарного синдрома

Кочетков А. И., Дё В. А., Батюкина С. В., Абдуллаев Ш. П., Тучкова С. Н.,  
Клепикова М. В., Остроумова О. Д., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. .... 55

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375  
при гидротораксе у пациентов с нефротическим синдромом

Покровский В. Е., Федосеев А. Н., Смирнов В. В. .... 68

Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического  
гепатита С у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Смирнова И. А. .... 73

Особенности показателей макрогемодинамики и системного  
воспаления у пациентов с внегоспитальной пневмонией,  
сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Бисов А. С., Победенная Г. П. .... 76

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Использование топических антибактериальных средств в лечении  
заболеваний верхних дыхательных путей

Лясоцкая Е. В., Строк А. Б. .... 80

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных  
осложнений после эндоскопических урологических операций

Малова Ю. А. .... 84

Микробиологический пейзаж отделения реанимации и интенсивной  
терапии новорождённых

Горбачева А. А., Бутранова О. И. .... 93



**EDITOR-IN-CHIEF**  
**Zyryanov S. K.**

**Deputy Editor-In-Chief**  
**Kolbin A. S.**

**Scientific editor:**  
**Belousov D. Yu.**

#### Editorial Board

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

#### Issuing group

##### Afanasyeva Elena

CEO in LLC "Publishing house OKI"  
subscription  
+7 (916) 986-04-65  
e-mail: [eva88@list.ru](mailto:eva88@list.ru)  
site: [www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru)

Design and layout: **Milana Magomedova**

**NEICON (Elpub lab)** — [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru) creation  
and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 30.09.2024  
Printed by the printing office LLC Buki Vedi  
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11  
**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 certificate of registration ПИ № ФЧ77-80351.

ISSN 2588-0519

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

Circulation 3700 copies. Free price.

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

**Sites**  
[PharmacoKinetics.ru](http://PharmacoKinetics.ru)  
[ClinVest.ru](http://ClinVest.ru)  
[Antibiotics-Chemotherapy.ru](http://Antibiotics-Chemotherapy.ru)  
[Patient-Oriented.ru](http://Patient-Oriented.ru)  
[PharmacoGenetics-  
PharmacoGenomics.ru](http://PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru)

**Journals**  
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics  
Good Clinical Practice  
Antibiotics and Chemotherapy  
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy  
Pharmacogenetics and  
Pharmacogenomics

**Web-portals**  
[HealthEconomics.ru](http://HealthEconomics.ru)  
[Izdat-OKi.ru](http://Izdat-OKi.ru)  
Center for Pharmacoeconomics Research  
Publisher OKI

## CONTENTS

### FROM EDITOR-IN-CHIEF

*Zyryanov SK* ..... 3

### PHARMACOEPIDEMOLOGY

Assessment of the level of anxiety-depressive disorders, quality of life,  
and therapy adherence in patients with plaque psoriasis

*Khokhlov AL, Samarina EI, Lileeva EG* ..... 4

### QUALITY OF LIFE

Validation of a modified Russian-language version of the Norwegian  
"Patient Experience Questionnaire"

*Ionov MV, Dubinina EA, Zvartau NE, Konradi AO* ..... 14

«Declared quality of life»: new perspectives for assessing patients' quality  
of life in clinical medicine

*Sukhonos YuA, Nikitina TP, Sukhonos NYu, Ionova TI* ..... 26

### PHARMACOVIGILANCE

Anti-infective drugs as etiologic factors for Stevens–Johnson syndrome  
and toxic epidermal necrolysis according to the Russian database  
of spontaneous reports

*Terekhina EN, Asetskeya IL* ..... 34

Analysis of spontaneous reports from a pediatric population: Stevens–Johnson  
syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by antibacterial drugs

*Kustov YuO, Terekhina EN, Asetskeya IL, Butranova OI* ..... 37

Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data

*Bondareva IB, Zyryanov SK, Asetskeya IL, Terekhina EN* ..... 40

### PHARMACOGENETICS

Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated  
with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary  
syndrome

*Kochetkov AI, De VA, Batyukina SV, Abdullaev ShP, Tuchkova SN,  
Klepikova MV, Ostroumova OD, Mirzaev KB, Sychev DA* ..... 55

### INTERNAL MEDICINE

Methylation of SHOX-2, DAPK1, RAR-beta, and Mir-375 genes  
in hydrothorax in patients with nephrotic syndrome

*Pokrovskiy VE, Fedoseev AN, Smirnov VV* ..... 68

Efficacy and safety of antiviral therapy for chronic hepatitis C  
in patients with concomitant diseases

*Smirnova IA* ..... 73

Features of indicators of macrohemodynamics and systemic inflammation  
in patients with community-acquired pneumonia combined with  
gastroesophageal reflux disease

*Bisov AS, Pobedennaya GP* ..... 76

### DRUGS UTILIZATION RESEARCH

Topical antibiotics for the treatment of upper respiratory tract diseases

*Lyasotskaya EV, Strok AB* ..... 80

### EPIDEMIOLOGY

Bacteriophage therapy and prevention of infectious and inflammatory  
complications after endoscopic urologic surgery

*Malova YuA* ..... 84

Microbial landscape in the neonatal care intensive unit

*Gorbacheva AA, Butranova OI* ..... 93

*Уважаемые коллеги!*

Очередной номер журнала получился очень насыщенным, публикуемые в нём статьи посвящены самым разнообразным темам.

Статья Хохлова А. Л. и соавт. описывает анализ реальной клинической практики лечения бляшечного псориаза, приверженности терапии и оценке качества жизни при использовании различных системных лекарственных препаратов.

Ионов М. В. и соавт. провели валидацию ранее переведённого на русский язык норвежского опросника Patient Experience Questionnaire (PEQ), оценивающего опыт получения пациентами плановой амбулаторной помощи.

Сухонос Ю. А. и соавт. вводят понятие «заявленное качество жизни» пациента, а определение индекса достигнутого качества жизни может явиться важным новым аспектом изме-

рения клинических исходов, сообщаемых пациентом, в рамках реализации принципа пациентоориентированности в клинической медицине.

Две статьи посвящены изучению структуры противомикробных препаратов, приводящих к развитию синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

Бондарева И. Б. и соавт. рассмотрели проблемы и особенности статистических методов анализа баз данных спонтанных сообщений, что может быть полезно для корректного проведения статистического анализа и интерпретации данных пассивного фармаконадзора.

Кочетков А. И. и соавт. изучили взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 и развитием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца с или без фибрилляции предсердий, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии, после перенесённого острого коронарного синдрома.

Покровский В. Е. и соавт. провели исследование, в котором обнаружили полное отсутствие метилирования генов SHOX-2, RAR-beta, DAPK 1 и Mir-375 у пациентов с нефротическим синдромом при гидротораксе.

Смирнова И. А. оценила эффективность и безопасность терапии хронического гепатита С препаратом глекапревир/пибрентасвир у больных с сопутствующими заболеваниями.

Бисов А. С. и соавт. изучили показатели системного воспаления и макрогемодинамики у пациентов с внебольничной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Лясоцкая Е. В. и соавт. изучили частоту применения топических и системных антибактериальных препаратов среди взрослых, имеющих симптомы заболеваний ЛОР-органов.

Малова Ю. А. изучала методику предоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с камнями почек, подвергнутых перкутанной нефролитотрипсии.

Горбачева А. А. и соавт. провели анализ структуры возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ новорождённых с оценкой антибиотикорезистентности.

И, как всегда, мы надеемся на ваши отклики, комментарии, готовы к их обсуждению.

*Искренне Ваш,  
Главный редактор журнала «Качественная клиническая практика»  
д. м. н., профессор Зырянов Сергей Кенсаринovich*



# Оценка уровня тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни, приверженности к терапии у пациентов с бляшечным псориазом

Хохлов А. Л., Самарина Е. И., Лилеева Е. Г.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Лечение пациентов, страдающих среднетяжёлыми и тяжёлыми формами псориаза, и в настоящее время является серьёзным вызовом в клинической практике. Данная статья посвящена анализу реальной клинической практики лечения бляшечного псориаза, факторам, провоцирующим рецидивы бляшечного псориаза, распространённости тревожно-депрессивных расстройств и оценке качества жизни больных псориазом при использовании различных системных лекарственных препаратов среди пациентов, которые наблюдались в кожно-венерологических диспансерах Центрального Федерального округа в период 2022–2023 гг.

**Цель работы.** Определить оптимальную лекарственную терапию пациентов с бляшечным псориазом на основе комплексного фармакоэкоэпидемиологического исследования, оценки тревожно-депрессивных расстройств и уровня приверженности к фармакотерапии.

**Материалы и методы.** Ретроспективный сравнительный анализ медицинской документации 336 больных бляшечным псориазом (L40.0), средней и тяжёлой степени тяжести. Две группы сравнения: I группа — 166 пациентов, получающих лечение метотрексатом, и II группа — 170 пациентов, получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами. Пациенты анкетировались врачами на комплаентность к терапии. Уровень тревоги и депрессии оценивался по шкале HADS, оценка качества жизни оценивалась по дерматологическому индексу качества жизни — DLQI.

**Результаты.** Наиболее высокая приверженность к терапии (>80%) была зафиксирована в группе пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными лекарственными препаратами, с высоким уровнем тревожности ( $r=0,202$ ,  $p<0,05$ ). В группе пациентов со средней приверженностью к применяемой генно-инженерной терапии (30–80%) более высокий уровень тревожности напротив уменьшал приверженность к лечению ( $r=-0,202$ ,  $p<0,05$ ); как и среди пациентов средней приверженностью на метотрексате ( $r=-0,249$ ,  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Повышенный уровень тревожности у пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, повышал их приверженность к лечению ( $r=0,202$ ,  $p<0,05$ ). Чем худшее качество жизни имели пациенты, находящиеся на терапии генно-инженерными препаратами, тем меньше была их приверженность к лечению.

**Ключевые слова:** бляшечный псориаз; тревожно-депрессивные расстройства; приверженность; ингибиторы интерлейкина; метотрексат; генно-инженерные препараты

**Для цитирования:** Хохлов А. Л., Самарина Е. И., Лилеева Е. Г. Оценка уровня тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни, приверженности к терапии у пациентов с бляшечным псориазом. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):4–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-4-13>. EDN: GXQWJC.

Поступила: 09.07.2024. В доработанном виде: 23.08.2024. Принята к печати: 23.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

Assessment of the level of anxiety-depressive disorders, quality of life, and therapy adherence in patients with plaque psoriasis

Alexander L. Khokhlov, Elena I. Samarina, Elena G. Lileeva  
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

## Annotation

**Relevance.** The treatment of moderate and severe psoriasis poses significant challenges in clinical practice. This article is devoted to the analysis of real-world clinical practice in the treatment of plaque psoriasis, factors causing relapses of plaque psoriasis, the prevalence of anxiety and depressive disorders, and the assessment of the quality of life of patients with psoriasis using various systemic medications among patients who were observed in dermatovenereological dispensaries of the Central Federal District during the period 2022–2023.

**Objectives.** To determine the optimal drug therapy for patients with plaque psoriasis based on comprehensive pharmacoepidemiological, clinical, compliance, and medication adherence assessments.

**Materials and methods.** Retrospective comparative analysis of the medical records of 336 patients with plaque psoriasis (L40.0), moderate and severe. Two comparison groups: Group I — 166 patients receiving methotrexate and Group II — 170 patients receiving genetically engineered drugs. Patients were surveyed by physicians to confirm their therapy compliance. The levels of anxiety and depression were assessed using the HADS scale, and quality of life was assessed using the dermatological quality of life index — DLQI.

**Results.** The highest rate of adherence to therapy (>80%) was recorded in the group of patients undergoing therapy with genetically engineered drugs and who had a high level of anxiety ( $r=0.202$ ,  $p<0.05$ ). In the group of patients with average adherence to the applied genetic engineering therapy (30–80%), a higher level of anxiety was associated with reduced adherence to treatment ( $r=-0.202$ ,  $p<0.05$ ). Average adherence to methotrexate ( $r=-0.249$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusions.** An increased level of anxiety in patients undergoing therapy with genetically engineered drugs increased their adherence to treatment ( $r=0.202$ ,  $p<0.05$ ). The worse the quality of life of patients undergoing therapy with genetically engineered drugs, the less adherence.

**Keywords:** plaque psoriasis; anxiety-depressive disorders; adherence; interleukin inhibitors; methotrexate

**For citation:** Khokhlov AL, Samarina EI, Lileeva EG. Assessment of the level of anxiety-depressive disorders, quality of life, and therapy adherence in patients with plaque psoriasis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):4–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-4-13>. EDN: GXQWJC.

**Received:** 09.07.2024. **Revision received:** 23.08.2024. **Accepted:** 23.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Бляшечным псориазом страдает каждый 25 человек на земле, а частота псориазных осложнений при псориазе составляет 6–42% [1, 2]. Появление биологической терапии ингибиторами интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, дало клиницистам новые возможности контроля бляшечного псориаза, а пациентам — новые возможности по улучшению качества их жизни. Несмотря на это, остаётся множество вопросов, связанных с выбором, подбором и обеспечением доступа нуждающимся пациентам к инновационной лекарственной терапии. Поражения кожи, псориазический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства и злокачественные новообразования оказывают большое влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, приводят к преждевременной потере трудоспособности и инвалидизации больных [3].

Согласно, действующим клиническим рекомендациям при среднетяжёлых и тяжёлых формах псориаза показано назначение системной иммуносупрессивной терапии, таргетных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4–6]. Важно, что возникновение более тяжёлых форм псориазического процесса у пациентов чаще диагностировано у пациентов с сопутствующими коморбидными патологиями [7]. Определение тактики ведения и подбора системной терапии пациентам с сочетанными сопутствующими патологиями выходит на первый план ввиду ограниченности исследований безопасности терапии коморбидных пациентов [8, 9].

Применение современных генно-инженерных лекарственных препаратов позволяет повысить приверженность к терапии пациентов любого возраста и повысить качество их жизни, связанное со здоровьем. На сегодняшний день почти во всех регионах РФ специалисты начинают получать собственный клинический опыт применения биологической терапии.

**Целью** данного исследования было определить оптимальную лекарственную терапию пациентов с бляшечным псориазом на основе комплексного фармакоэкоэпидемиологического исследования, оценки тревожно-депрессивных расстройств и уровня приверженности к фармакотерапии.

## Материалы и методы / Materials and methods

Результаты статьи основаны на данных ретроспективного сравнительного анализа медицинской документации 336 больных в возрасте от 20 до 72 лет с установленным диагнозом бляшечный псориаз, средней и тяжёлой степени тяжести (по классификации, предложенной клиническими рекомендациями 2023 года), которые наблюдались в кожно-венерологических диспансерах Центрального Федерального округа в период 2022 и 2023 года. Данные пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов, получающих лечение метотрексатом, циклоспорином, ретиноидами (I группа) — 170 больных; и группа пациентов, получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами и селективными иммунодепрессантами (II группа) — 166 больных. Критериями исключения из исследования были пациенты в возрасте меньше 18 лет и больше 75 лет,

больные с лёгкой степенью тяжести заболевания (со значением индекса PASI <10), пациенты, получающие для терапии псориаза исключительно местные препараты, пациенты с отсутствием у врачей дерматологов информации об их текущем состоянии здоровья в течении последних двух лет.

Помимо ретроспективного анализа медицинской документации, пациенты анкетировались с использованием специальных опросников, которые заполнялись врачами при личной беседе с опрашиваемыми (респондентами). В анкете были отражены длительность заболевания, осложнения основного диагноза и сопутствующие заболевания; наличие группы инвалидности; основные препараты, применяемые пациентом, дозы и регулярность приёма препаратов. Текущая степень тяжести заболевания оценивалась по шкале PASI [10].

Также оценивались общие сведения, уровень самочувствия, готовность к сотрудничеству с врачом в титрации доз и смене тактик лечения, предпочтения врачей в выборе препаратов, определялся уровень приверженности к лечению, уровень тревоги и депрессии по опроснику HADS, оценка качества жизни (DLQI — индекс качества жизни, анкета определения комплаентности к фармакотерапии).

Все вычисления производились с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Для межгрупповых сравнений двух независимых выборок при

отличном от нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценка отличий значения признака в группах была произведена путём сопоставления их средних значений по t-критерию Стьюдента. Для определения связи характеристик использовался также критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), корреляционный анализ.

## Результаты / Results

Среди пациентов I группы мужчины составляли 59,4%, женщины — 40,6%. Среди пациентов II группы, доля мужчин составила 53,6%, доля женщин — 46,4%. Статистически значимых отклонений по полу не наблюдалось ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

Средний возраст пациентов составил  $51,46 \pm 13,22$  лет в группе I (пациенты, находящиеся на терапии метотрексатом),  $43,48 \pm 8,55$  — в группе II (пациенты, находящиеся на терапии ГИБП) ( $p<0,05$ ). При этом средний возраст женщин во II группе анализируемых больных ( $43,48 \pm 8,55$ ) был достоверно ниже среднего возраста женщин в I группе ( $51,41 \pm 13,28$ ) ( $p<0,05$ ). Как и средний возраст мужчин, находящихся на терапии метотрексатом, циклоспорином, ретиноидами (I группа) был достоверно больше ( $51,57 \pm 13,19$ ), чем в группе II, где пациенты получали системную терапию генно-инженерными лекарственными препаратами ( $43,53 \pm 8,60$ ) ( $p<0,05$ ).

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика больных бляшечным псориазом

Table 1

Age and sex characteristics of patients with plaque psoriasis

| Возраст                  | I группа, n=170<br>M±m    | II группа, n=166<br>M±m  |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| общий                    | $51,46 \pm 13,22^*$       | $43,48 \pm 8,55^*$       |
| средний возраст женщин   | $51,41 \pm 13,28^*$       | $43,48 \pm 8,55^*$       |
| число, % женщин в группе | $40,6\% \pm 0,95$ (n=69)  | $46,4\% \pm 0,95$ (n=77) |
| средний возраст мужчин   | $51,57 \pm 13,19^*$       | $43,53 \pm 8,60^*$       |
| число, % мужчин в группе | $59,4\% \pm 0,95$ (n=101) | $53,6\% \pm 0,95$ (n=89) |

Примечание: \* —  $p<0,05$ ; при сравнении групп I и II.

Note: \* —  $p<0,05$ ; when comparing groups I and II.

Средняя длительность заболевания составила в группе I —  $23,84 \pm 12,04$ , в группе II —  $14,73 \pm 8,18$  лет ( $p<0,05$ ). Таким образом пациенты из группы I и группы II имели значимые различия по стажу заболевания, что связано с возрастными характеристиками групп I и II ( $p<0,05$ ).

Инвалидность имели 11% пациентов в группе I и 15% — в группе II ( $p>0,05$ ). Отягощённый семейный анализ имели 14,7% больных из I группы и 17,5% больных из II группы ( $p>0,05$ ). Достоверных различий по морфологической характеристике обследованных больных в группах выявлено не было.

Для анализа частоты фиксации обострений в год в группе I пациентов (получающих метотрексат, циклоспорин и ретиноиды) и группе II пациентов (получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами), были составлены таблицы сопряжённости. Был задан 1%-ный уровень значимости  $\alpha=0,01$ . Критическое значение составило меньше 5 (для  $f=1$ ). Полученное значение хи-квадрат больше и составило 54,402, в связи с чем мы приняли альтернативную гипотезу о том, что частота встречаемости обострений между группами отлична. Пациенты из группы I и группы II имели статистически значимые различия по количеству обострений в год ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2  
Характеристика обследованных больных  
по количеству обострений в год

Table 2  
Characteristics of the examined patients  
by the number of exacerbations per year

| Характеристики              | I группа,<br>n=170 | II группа,<br>n=166 |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| Отсутствие обострений в год | 27*                | 7*                  |
| Одно обострение в год       | 56*                | 35*                 |
| Два обострения в год        | 70*                | 52*                 |
| Три обострения в год        | 13*                | 42*                 |
| Четыре обострения в год     | 3*                 | 22*                 |
| Пять обострений в год       | 1*                 | 8*                  |
| Всего:                      | 170                | 166                 |

Примечание: \* —  $p<0,05$ ; при сравнении групп I и II, использовался метод  $\chi^2$ -квадрат.

Note: \* —  $p<0,05$ ; when comparing groups I and II, the  $\chi^2$ -square method was used.

Средняя длительность заболевания в группе I —  $23,84\pm 12,04$ , в группе II —  $14,73\pm 8,18$  лет ( $p<0,05$ ). Таким образом пациенты из группы I и группы II имели значимые различия по стажу заболевания, что мы связываем с возрастными характеристиками групп I и II ( $p<0,05$ ) (табл. 3). Во всех группах преобладали пациенты с тяжёлой формой течения заболевания (в 91–93% случаев), определённой согласно клиническим рекомендациям 2023 года (табл. 3) [1].

Результаты статистической проверки гипотезы об одинаковом распределении степени тяжести течения бляшечного псориаза по критерию Стьюдента для независимых выборок показали, что пациенты со средней тяжестью бляшечного псориаза из группы I и группы II не имели значимых различий по тяжести заболевания ( $p>0,05$ ) [11].

Таблица 3  
Нозологическая характеристика обследованных больных  
Table 3

Nosological characteristics of the examined patients

| Патология                                      | I группа,<br>n=170     | II группа,<br>n=166    |
|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Стаж болезни, лет                              | $23,84\pm 12,04^*$     | $14,73\pm 8,18^*$      |
| Средняя (PASI =10–19)<br>Тяжёлая (PASI =20–72) | 12 (7%)<br>158 (93%) * | 15 (9%)<br>139 (91%) * |

Примечание: \* —  $p<0,05$ ; при сравнении групп I и II.

Note: \* —  $p<0,05$ ; when comparing groups I and II.

Данные фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о том, что наиболее частыми причинами, отражёнными в медицинской документации, приводящих к возникновению обострения заболевания, по мнению пациентов, оказались: нерегулярность применения назначенной терапии в 35%, инфекционные заболевания и заболевания верхних дыхательных путей (ОРВИ, бронхиты и т.д.) в 28% случаев, стрессы в 20% случаев. Менее частыми факторами, провоцирующими высыпания, больные отмечали такие факторы, как лекарственные реакции в 7% и сезонные обострения в 10% случаев (рис. 1).



Рис. 1. Факторы, провоцирующие рецидивы бляшечного псориаза

Fig. 1. Factors provoking relapses of plaque psoriasis

Полученные нами данные соотносятся с описанными в статьях различных авторов инверсиями обострений заболевания. Общей тенденцией возникновения рецидивов признаны простудные заболевания, стресс, напряженный график труда и отдыха, сезонный фотопериод, экологическая обстановка [12–14]. Дополнительными триггерами развития и хронического течения псориаза являются злоупотребление алкоголем, курение, травмы [14].

На готовность проведению регулярной терапии пациента с бляшечным оказывает влияние количество и кратность приёма препаратов, фармакологическая форма, понимание болезни и её последствий, мотивация пациента и его семьи, наличие доверия

пациента к врачу и другие факторы. При этом связь между успешным лечением бляшечного псориаза и приверженностью больного к лечению не вызывает сомнения [15, 16]. Только партнёрское объединение врача и пациента даст позитивный результат и обеспечит приверженность пациентов к лечению, что приведёт к улучшению прогноза заболевания и продлению трудоспособной жизни пациентов. Одним из путей формирования партнёрства «врач — пациент» является медицинская грамотность и осведомлённость пациента о заболевании, обучение пациентов врачами [17–19]. С другой стороны, значительная часть больных лечиться предпочитает симптоматически, «купируя» рецидив высыпаний приёмом препаратов и затем возвращаясь к обычному образу жизни [20]. Таким образом, вопрос о том, будет ли больной самостоятельно регулярно принимать лекарства (а это, в ряде случаев, 2–3 препарата ежедневно), несмотря на кажущееся хорошее самочувствие в период ремиссии, зависит только от того, насколько человек понимает смысл лечения [18, 21]. К сожалению, врач на амбулаторном приёме, да и в стационаре, не может «достучаться» до глубокого сознания некоторых пациентов, или зачастую не располагает достаточным временем для подробной беседы о факторах риска, о методах немедикаментозной профилактики и лечения, что весьма важно для больных [18].

Решением проблемы комплаентности терапии может быть проведение информационных бесед с больными и определение социально-бытовых условий проживания, необходимости в уходе, определение уровня социализации, способности к передви-

жению, определение способности к работе и общению, определение генеалогического анамнеза (сведений о заболеваниях родственников, исходах заболеваний), определение наличия вредных привычек, сопутствующих фоновых заболеваний и состояний, которые имели место в жизни пациента.

Анализ приверженности к лечению показал, что низкая приверженность (соблюдается до 30% врачебных рекомендаций) обнаружилась всего лишь у 2,31% пациентов, принимающих метотрексат; средняя (от 30 до 80%) — у 53,71% пациентов, принимающих метотрексат, и у 11,78% пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными лекарственными препаратами; достаточная (более 80%) — у 88,22% пациентов группы II, находящихся на терапии моноклональными антителами и селективными иммунодепрессантами и 43,98% пациентов группы I, находящимися на терапии метотрексатом ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Чаще достаточная приверженность к терапии встречалась у лиц моложе 60 лет, у лиц мужского пола ( $p < 0,05$ ).

Было проведено исследование тревоги и депрессии с использованием опросника HADS. По данным опросника HADS пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от количества набранных баллов:

- 0–7 — диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии;
- 8–10 — пограничные расстройства или субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11–16 — клинически выраженная тревога/депрессия;
- более 16 — тревожные расстройства.

Таблица 4

#### Анализ комплаентности больных бляшечным псориазом

Table 4

#### Compliance analysis of patients with plaque psoriasis

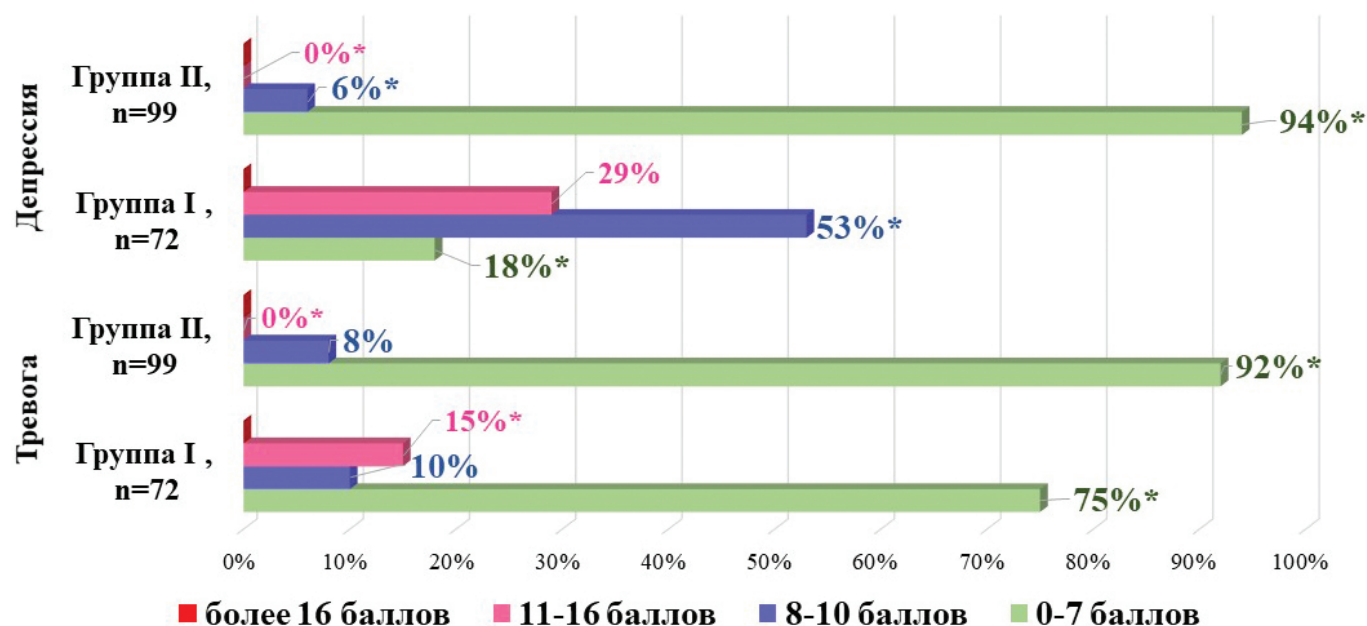
| Показатель     | Достаточный (> 80%)         |                              | Средний (от 30–80%)         |                              | Низкий (от 0–30%)           |                              |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                | % больных в группе I (n=72) | % больных в группе II (n=99) | % больных в группе I (n=72) | % больных в группе II (n=99) | % больных в группе I (n=72) | % больных в группе II (n=99) |
| Приверженность | 43,98 %**                   | 88,22 %**                    | 53,71 %**                   | 11,78 %**                    | 2,31 %**                    | 0 %**                        |
| Возраст:       |                             |                              |                             |                              |                             |                              |
| > 60 лет       | 23,33 (32,40 %) *           | 2,33 (2,35 %) *              | 27 (37,5 %) *               | 11,33 (11,44 %) *            | 2,67 (3,7 %) *              | 0 (0 %) *                    |
| < 60 лет       | 8,33 (11,57 %) *            | 85 (85,86 %) *               | 11,67 (16,21 %) *           | 0,66 (0,67 %) *              | 0 (0 %) *                   | 0 (0 %) *                    |
| Пол:           |                             |                              |                             |                              |                             |                              |
| женский        | 16,33 (22,68 %) *           | 39 (39,39 %) *               | 17,67 (24,54 %) *           | 7 (7,07 %) *                 | 1 (1,39 %) *                | 0 (0 %) *                    |
| мужской        | 15,33 (21,29 %) *           | 48 (48,48 %) *               | 21 (29,17 %) *              | 5 (5,05 %) *                 | 0,67 (0,93 %) *             | 0 (0 %) *                    |

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ; при сравнении группы I и II, подсчёты произведены методом  $\chi^2$ -квадрата.

Notes: \* —  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ; when comparing groups I and II, the calculations were performed using the  $\chi^2$ -square method.

Полученные данные по распространению тревожно-депрессивных расстройств среди больных бля-

шечным псориазом на различных схемах терапии представлены на рис. 2.



**Рис. 2.** Распространение тревожно-депрессивных расстройств среди больных бляшечным псориазом группы I и группы II  
**Fig. 2.** The spread of anxiety and depressive disorders among patients with plaque psoriasis of group I and group II

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; при сравнение группы I и II.

Note: \* —  $p < 0,05$ ; when comparing groups I and II.

Из полученных данных был сделан вывод о более широком распространении тревожных расстройств среди больных бляшечным псориазом в группе I пациентов, находящихся на лечении метотрексатом. Были получены статистически значимые различия по количеству пациентов с отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги — 92% в группе II, получающих генно-инженерную лекарственную терапию, против 75% в группе I, получающих лечение метотрексатом ( $p < 0,05$ ). В процентном отношении клинически выраженная тревога присутствовала только у пациентов группы I, находящихся на лечении метотрексатом. Количество пациентов (в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой было схоже в обеих группах пациентов.

Достоверно более широкое распространение субклинически выраженной депрессии было выявлено также среди больных бляшечным псориазом в группе I пациентов, находящихся на лечении метотрексатом. Достоверно более высокий процент пациентов (94% против 18%) с отсутствием депрессии был зафиксирован в группе I пациентов, получающих лечение генно-инженерными лекарственными препаратами (рис. 2). В процентном отношении клинически выраженная депрессия (11–16 баллов) присутствовала только у пациентов I группы, находящихся на лечении метотрексатом — 29%. Количество пациентов

(в процентном отношении) с субклинически выраженной тревогой статистически достоверно прева-лировало в группе пациентов I у 53% по сравнению с 6% в группе пациентов II.

В последних рекомендациях Японской ассоциации дерматологов от 2020 года уже добавлен и индекс качества жизни (DLQI) на уровне 0/1 баллов [22]. DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни представляет собой опросник, состоящий из 10 вопросов, оценивающих влияние заболевания кожи на качество жизни пациента. Где значения индекса варьируются от 0 до 30. Чем меньше значение DLQI, тем выше качество жизни пациента, и тем меньше влияние дерматологического заболевания на него. Изменения в количестве баллов, равное 5 баллам, считается клинически значимым. Несмотря на то, что четкой зависимости абсолютного значения PASI и DLQI выявлено не было, очевидна корреляция между улучшениями PASI и улучшением показателя DLQI.

Было проведено исследование отрицательного влияния заболевания кожи на качество жизни пациентов в двух группах с использованием индекса DLQI. В исследовании участвовало 72 пациента из группы I, находящимися на терапии метотрексатом, и 99 пациентов из группы II, находящихся на терапии генно-инженерными лекарственными препара-

тами. По данным опросника DLQI пациенты были распределены на 5 групп в зависимости от количества набранных баллов (табл. 5):

- 0–1 — не оказывает эффекта на жизнь пациента;
- 2–5 — небольшой эффект на жизнь пациента;

- 6–10 — умеренный эффект на жизнь пациента;
- 11–20 — очень сильный эффект на жизнь пациента;
- 21–30 — чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента.

Таблица 5

Оценка индекса качества жизни пациентов с бляшечным псориазом по группам

Table 5

Assessment of the quality of life index of patients with plaque psoriasis by groups

| Количество баллов по шкале DLQI                             | Группа I, n=72, M±m  | Группа II, n=99, M±m |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Не оказывает эффекта на жизнь пациента (0–1 балл)           | 3 (4,17%) **± 0,58   | 53 (53,53%) **± 0,42 |
| Небольшой эффект на жизнь пациента (2–5 баллов)             | 10 (13,89%) **± 1,14 | 24 (24,24%) **± 0,91 |
| Умеренный эффект на жизнь пациента (6–10 баллов)            | 9 (12,5%) **± 1,69   | 20 (20,20%) **± 0,89 |
| Очень сильный эффект на жизнь пациента (11–20 баллов)       | 45 (62,5%) **± 2,80  | 2 (2%) **± 0         |
| Чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента (21–29 баллов) | 5 (6,94%) **± 3,21   | 0**                  |
| Среднее значение индекса DLQI                               | 12± 6**              | 3±3,35**             |

Примечания: \*\* —  $p<0,001$ ; подсчёты произведены методом  $\chi^2$ -квадрата.

Notes: \*\* —  $p<0.001$ ; calculations are made by  $\chi^2$ -square method.

В ходе анализа значений индекса качества жизни у пациентов с бляшечным псориазом, были получены данные, свидетельствующие о том, что терапия генно-инженерными лекарственными препаратами в 53% случаев не оказывает влияния на жизнь пациента ( $p<0,001$ ). Для сравнения в группе I процент отсутствия влияния применяемой лекарственной терапии на жизнь пациента наблюдался лишь у 4,17% пациентов ( $p<0,001$ ). Были получены достоверно значимые статистические различия по количеству пациентов, ощущающих небольшое влияние лекарственной терапии на свою жизнь и 13,89% пациентов в группе I и 24,24% пациентов из группы II; уме-

ренный эффект ощущали — 12,5% в группе пациентов I и 20,20% пациентов в группе II ( $p<0,001$ ). При этом в группе II отсутствовали пациенты, ощущающие чрезвычайно сильный эффект от применяемой лекарственной терапии на свою жизнь, и было всего лишь 2 пациента с минимальными 11 баллами по шкале DLQI, свидетельствующими об очень сильном эффекте на жизнь ( $p<0,001$ ) (рис. 3).

Средний балл индекса качества жизни в группе пациентов I, находящихся на терапии метотрексатом, составлял 12 баллов, что свидетельствует об очень сильном влиянии на жизнь, а в группе пациентов II, находящихся на терапии генно-инженерными лекарственными препаратами, средний показатель индекса DLQI находился в пределах 3 баллов, т.е. пациенты из группы II не ощущали большого негативного эффекта от заболевания на свою жизнь (табл. 5).

## Обсуждение / Discussion

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определённых связей между некоторыми показателями. Так имелись положительные и отрицательные корреляции при различных методах лечения между приверженностью, тревожно-депрессивными нарушениями (опросник HADS) и дерматологическим индексом качества жизни. Отрицательная связь слабой силы выявлена в группе пациентов, принимающих метотрексат, со средним уровнем приверженности и уровнем тревоги по

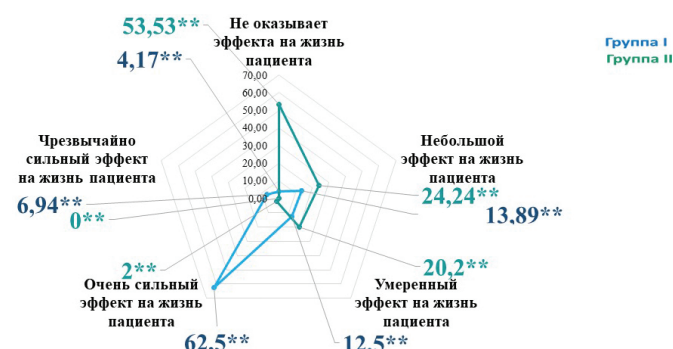


Рис. 3. Сравнение индекса качества жизни у пациентов с бляшечным псориазом по группам, %

Fig. 3. Comparison of the quality of life index in patients with plaque psoriasis by group, %

Примечания: \*\* —  $p<0,001$ ; подсчёты произведены методом  $\chi^2$ -квадрата.

Notes: \*\* —  $p<0.001$ ; calculations are made by  $\chi^2$ -square method.

HADS ( $r=-0,249$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 6). Что говорит о том, что чем ниже уровень тревоги у пациентов на метотрексате со средним уровнем приверженности, тем выше их приверженность к лечению.

В группе пациентов с высокой приверженностью ( $>80\%$ ), чем выше был уровень тревожности у пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем выше была их приверженность к лечению ( $r=0,202^*$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 7). В группе высокой приверженности, чем выше был уровень депрессии у пациентов ( $r=-0,517^{**}$ ,  $p<0,001$ ), и чем больше был индекс дерматологического качества жизни ( $r=-0,199^*$ ,  $p<0,05$ ), т.е. чем хуже было качество жизни пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем меньше была их приверженность к лечению (табл. 7).

В группе средней приверженности (30–80%) отрицательная связь слабой силы была выявлена между тревогой и уровнем приверженности, чем выше уровень тревожности у пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем меньше их приверженность к лечению ( $r=-0,202^*$ ,

$p<0,05$ ). В группе средней приверженности положительная связь слабой силы была выявлена между депрессией и приверженностью, чем выше уровень депрессии у пациентов ( $r=0,517^{**}$ ,  $p<0,001$ ), и чем больше индекс дерматологического качества жизни ( $r=0,199^*$ ,  $p<0,05$ ), т.е. чем хуже качество жизни пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем меньше их приверженность к лечению.

Полученные в ходе проведённого анализа данные подтверждают наличие взаимосвязей между тревожно-депрессивными состояниями пациентов, дерматологическим индексом качества жизни пациентов и приверженностью больных бляшечным псориазом на терапии метотрексатом и генно-инженерными биологическими препаратами.

## Заключение / Conclusion

Проанализированные в данной работе результаты реальной клинической практики лечения врачами дерматовенерологами ЦФО пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой формами бляшечного псориаза показали, что при подборе терапевтического метода лечения пациентам статистически значимых отклонений по полу не наблюдалось ( $p>0,05$ ), группы пациентов были сопоставимы по половым различиям, но достоверно различались по возрастным характеристикам. Средний возраст и мужчин, и женщин, находящихся на терапии метотрексатом, циклоспорином, ретиноидами был достоверно больше по сравнению с группой пациентов, которым была назначена системная терапия генно-инженерными лекарственными препаратами ( $p<0,05$ ).

Установлены взаимосвязи при применении генно-инженерных лекарственных препаратов между пациентами с высокой, средней и низкой приверженностью и уровнями тревоги и депрессии по HADS, говорящие о том, что чем ниже уровень тревоги у пациентов на метотрексате со средним уровнем приверженности, тем выше их приверженность к лечению HADS ( $r=-0,249$ ,  $p<0,05$ ). В группе высокой приверженности ( $>80\%$ ), чем выше уровень тревожности у пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем выше их приверженность к лечению ( $r=0,202^*$ ,  $p<0,05$ ). В группе высокой приверженности, чем выше уровень депрессии у пациентов ( $r=-0,517^{**}$ ,  $p<0,001$ ), и чем больше индекс дерматологического качества жизни ( $r=-0,199^*$ ,  $p<0,05$ ), т.е. чем хуже качество жизни пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными препаратами, тем меньше их приверженность к лечению.

Таблица 6  
Динамика корреляционных взаимосвязей  
на терапии метотрексатом

Table 6

### Dynamics of correlations in methotrexate therapy

| Приверженность к лечению | Тревога      | Депрессия  | DLQI       |
|--------------------------|--------------|------------|------------|
| $>80\%$                  | $r=0,181$    | $r=-0,095$ | $r=-0,27$  |
| 30–80%                   | $r=-0,249^*$ | $r=0,051$  | $r=0,056$  |
| $<30\%$                  | $-0,177$     | $r=0,015$  | $r=-0,171$ |

Примечания: \* —  $p<0,05$ ;  $r$  — коэффициент корреляции.

Notes: \* —  $p<0,05$ ;  $r$  — correlation coefficient.

Таблица 7  
Динамика корреляционных взаимосвязей  
на терапии ГИБП

Table 7

### The dynamics of correlational relationships in the treatment of bDMARD

| Приверженность к лечению | Тревога      | Депрессия       | DLQI       |
|--------------------------|--------------|-----------------|------------|
| $>80\%$                  | $r=0,202^*$  | $r=-0,517^{**}$ | $-0,199^*$ |
| 30–80%                   | $r=-0,202^*$ | $r=0,517^{**}$  | $0,199^*$  |
| $<30\%$                  | -            | -               | -          |

Примечания: \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,001$ ;  $r$  — коэффициент корреляции.

Notes: \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,001$ ;  $r$  is the correlation coefficient.

Наиболее высокая приверженность к терапии (>80%) была зафиксирована в группе пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными лекарственными препаратами, с высоким уровнем тревожности ( $r=0,202^*$ ,  $p<0,05$ ). В группе пациентов со средней

приверженностью к применяемой генно-инженерной терапии (30–80%) более высокий уровень тревожности напротив уменьшал приверженность к лечению ( $r=-0,202^*$ ,  $p<0,05$ ). Как и среди пациентов средней приверженностью на метотрексате ( $r=-0,249$ ,  $p<0,05$ ).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хохлов Александр Леонидович** — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

РИНЦ SPIN-код: 9389-8926

**Самарина Елена Игоревна** — ассистент базовой кафедры инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7020-2007>

**Лилеева Елена Георгиевна** — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, зав. базовой кафедрой инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

**Автор ответственный за переписку**

**e-mail:** elileeva2006@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

### Funding

The work was done without sponsorship.

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexander L. Khokhlov** — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** al460935@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

RSCI SPIN code: 9389-8926

**Elena I. Samarina** — assistant at the Department of Innovative Pharmacy Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7020-2007>

**Elena G. Lileeva** — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Basic Department of Innovative Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** elileeva2006@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

## Список литературы / References

1. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):729-735. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
2. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Современная ревматология*. 2017;11(1):19-22. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22

3. Воробьев П.А., Самойлов А.С., Дугин Д.Н. и др. Принципы оценки медицинских технологий в федеральном медико-биологическом агентстве России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017;5-6:35-42. [Vorobiev PA, Samoilov AS, Dugin DN, et al. The principles of health technology assessment in the FMBA of Russia. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2017;5-6:35-42. (In Russ.)]
4. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *J Dermatolog Treat*. 2015 Apr;26(2):103-12. doi: 10.3109/09546634.2014.880396.
5. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):250-254. [Nasonov EL,

Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-254 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254.

6. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020 Apr;182(4):840-848. doi: 10.1111/bjd.18245.

7. Naldi L. Biologic treatment for psoriasis and cancer: an increased risk for most cancers could not be ruled out. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):19. doi: 10.1111/bjd.16067.

8. Esse S, Mason KJ, Green AC, Warren RB. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020 Jul 1;156(7):787-794. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1300.

9. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, et al. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):425-442. doi: 10.1007/s40257-021-00603-w.

10. Клинические рекомендации Российской Федерации 2023 "Псориаз". [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi Federatsii 2023 "Psoriaz" (In Russ.)]. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease>. Ссылка активна на 07.07.2024.

11. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко и др. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с. [Metody statisticheskoi obrabotki meditsinskikh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedenii, nauchnykh rabotnikov / AG Kochetov, OV Lyang., V.P. Masenko, et al. Moscow: RKNPK, 2012. (In Russ.)].

12. Рагозин Р.О., Петров И.М., Дьячкова Э.Э. и др. Социально-Демографические и клинические особенности псориаза в популяции населения северного региона. *Международный журнал медицины и психологии*. 2019;2(4):53-61. [Ragozin RO, Petrov IM, Dyachkova EE. Socio-Demographic and clinical features of psoriatic disease in the population of the northern region. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2019;2(4): 53-61. (In Russ.)]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25653>. Ссылка активна на 07.07.2024.

13. Усубалиев М.Б., Кожанов А.С., Ибраимова А.Д. Социально-гигиеническая характеристика больных вульгарным псориазом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6):114. [Usubaliev M.B, Kozhanov AS, Ibraimova AD. Social and hygienic characteristics of patients with psoriasis vulgaris. *Modern problems of science and education*. 2016;(6):114. (In Russ.)].

14. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Сырнева Т.А. и др. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009–2017 гг. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021;(8):9-15. [Kungurov NV, Kohan MM, Syrneva TA, et al. Features and trends of the incidence and prevalence of psoriasis in the subjects of the russian federation for the period 2009–2017. *International Journal of Applied and Fundamental research*. 2021;(8):9-15. (In Russ.)]. doi: 10.17513/mjpf.13255.

15. Трапезников О. Э., Лиджеев Д.С., Салманов М.Р. Качество жизни пациентов при ладонно-подошвенном и вульгарном псориазе / Материалы 78-й международной научно-практической конференции

молодых ученых и студентов "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины". Октябрь 14-16, 2020;68-69. Волгоград. [Trapeznikov OE, Lidzheev DS, Salmanov MR. Kachestvo zhizni patsientov pri ladonno-podoshvennom i vul'garnom psoriaze / Materialy 78-i mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov "Aktual'nye problemy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny"; October 14-16, 2020;68-69. Volgograd. (In Russ.)]. Доступно по: [https://www.volgmed.ru/uploads/files/2020-10/136588-programma\\_78-j\\_mezhdunarodnoj\\_nauchno-prakticheskoy\\_konferentsii\\_molodykh\\_uchyonykh\\_i\\_studentov.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/files/2020-10/136588-programma_78-j_mezhdunarodnoj_nauchno-prakticheskoy_konferentsii_molodykh_uchyonykh_i_studentov.pdf). Ссылка активна на 07.07.2024.

16. Летяева О.И., Чванова К.В. Качество жизни больных псориазом при коморбидных состояниях. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2017;(1):17-26. [Letyaeva OI, Chvanova KV. Kachestvo zhizni bol'nykh psoriazom pri komorbidnykh sostoyaniyakh. *South Ural medical journal*. 2017;(1):17-26. (In Russ.)].

17. Корабельник П.Ю., Карпова Э.Б. Особенности субъективной оценки внутрисемейных отношений у больных псориазом. *Клиническая и специальная психология*. 2022;11(1):1-22. [Korabelnik PYu, Karpova EB. Features of the Subjective Assessment of Intrafamilial Relationships in Patients with Psoriasis. *Klinicheskaya i spetsial'naiapsikhologiya=Clinical Psychology and Special Education*. 2022;11(1):1-22. (In Russ.)]. doi: 10.17759/crpe.2022110101.

18. Мишина О.С., Сухарев А.В., Назимова Э.Р. Повышение качества медико-социальной поддержки людей с псориазом и псориатическим артритом. *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(4):389-398. [Mishina OS, Sukharev AV, Nazimova ER. Povyshenie kachestva mediko-sotsial'noi podderzhki lyudei s psoriazom i psoriaticheskim artritom. *Dermatovenereology. Cosmetology*. 2019;5(4):389-398. (In Russ.)].

19. Belugina O. Emotional intelligence in patients with psoriasis and atopic dermatitis: Impaired integration of emotions and decision-making. *European Psychiatry*. 2021;64(S1):S91-S91. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.268.

20. Белугина О.С., Скугаревский О.А. Псориаз и атопический дерматит: особенности использования механизмов психологической защиты в условиях низкой сопротивляемости стрессу / международная научно-практическая конференция "Современные технологии в медицинском образовании"; Ноябрь 1-5, 2021; Минск. [Belugina OS, Skugarevskii OA. Psoriasis and atopic dermatitis: psychological defense mechanisms and low stress resistance. (Conference proceedings) *Sovremennye tekhnologii v meditsinskom obrazovanii*; 2021 nov 1-5, 2021; Minsk. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/33164>. Ссылка активна на 07.07.2024.

21. Проценко Т.В. Пути повышения эффективности практических занятий с врачами дерматовенерологами на последипломном обучении. *Торсуевские чтения*. 2016;13(13):53-57. [Protsenko TV. Puti povysheniya effektivnosti prakticheskikh zanyatii s vrachami dermatovenerologami na poslediplomnom obuchenii. *Torsuev's reading*. 2016;13(13):53-57. (In Russ.)].

22. Владимирова И.С., Круглова Л.С. Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(1):18-26. [Vladimirova IS, Kruglova LS. Efficacy of Therapy with the Interleukin-23 Inhibitor a Guselkumab and Quality of Life Indicators in Patients with Psoriasis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(1):18-26. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-1-18-26.



# Валидация модифицированной русскоязычной версии опросника «Patient Experience Questionnaire»

Ионов М. В.<sup>1</sup>, Дубинина Е. А.<sup>2,3</sup>, Звартау Н. Э.<sup>1</sup>, Конради А. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

В Российской Федерации не существует специальных шкал для комплексной оценки удовлетворённости пациентов и восприятия ими полученной консультативной врачебной помощи в амбулаторных условиях.

**Цель.** Провести валидацию ранее переведённого на русский язык норвежского опросника Patient Experience Questionnaire (PEQ), оценивающего опыт получения пациентами плановой амбулаторной помощи.

**Материалы и методы.** Опросник предлагалось заполнить пациентам старше 18 лет в течение 24 часов после посещения врача с помощью перехода по ссылке, содержащейся в QR [quick response] -коде, напечатанном на медицинском заключении (справке). Проводился анализ конструктивной, дискриминантной валидности и надёжности отдельных шкал и всего опросника в целом.

**Результаты.** Всего заполнили опросник 452 пациента (47,3% мужчин, медиана возраста 55 [38–68] лет). Было зафиксировано менее 18% пропущенных ответов. Пропуски были признаны случайными. В основном пациенты имели высшее образование (67,7%), находились в браке (58%), а консультативный приём проводила врач-женщина (91,4%). При проведении конфирматорного факторного анализа факторные нагрузки вопросов были стабильно выше 0,6 единиц, надёжность каждого вопроса, отдельных шкал и всего опросника находилась выше отметки 0,8 единиц. Общая модель опросника соответствовала всем критериям согласия.

**Выводы.** Подтверждена конструктивная, дискриминантная валидность переведённого и модифицированного опросника PEQ. Данный опросник предлагается использовать в повседневной клинической практике и в научных проектах под названием RuPEQ.

**Ключевые слова:** опросник; показатели исходов, сообщаемых пациентами; валидация; надёжность; пациентоориентированная медицина; кросс-культурная адаптация

**Для цитирования:** Ионов М. В., Дубинина Е. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Валидация модифицированной русскоязычной версии опросника «Patient Experience Questionnaire». *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):14–25. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-14-25>. EDN: EYWRCE.

**Поступила:** 08.08.2024. **В доработанном виде:** 09.09.2024. **Принята к печати:** 24.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Validation of a modified Russian-language version of the Norwegian “Patient Experience Questionnaire”

Mikhail V. Ionov<sup>1</sup>, Elena A. Dubinina<sup>2,3</sup>, Nadezhda E. Zvartau<sup>1</sup>, Alexandra O. Konradi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation.

<sup>3</sup> Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Abstract

To date, there are no specific scales in the Russian Federation for the comprehensive assessment of patient satisfaction and experience of outpatient medical care.

**Objective.** To validate the previously translated Norwegian "Patient Experience Questionnaire" (PEQ), a validated patient-reported experience measure (PREM) for outpatients.

**Materials and methods.** Patients aged over 18 years were invited to complete the questionnaire within 24 h after visiting a physician by clicking on a link in the QR [quick response] code printed on the medical report. The construct, discriminant validity, and reliability of individual questions, domains, and the entire questionnaire were analyzed.

**Results.** A total of 452 patients (47.3% male, median age 55 [38–68] years) completed the questionnaire. Less than 18% of the responses were missing. These responses were considered "missing at random". Most patients in this cohort had higher education (67.7%), were married (58%), and were seen by a female physician (91.4%). In confirmatory factor analysis, the factor loadings of the questions were all above 0.6 units, and the reliability of each question, individual scales, and the entire questionnaire was above 0.8 units. The overall questionnaire model met all the goodness-of-fit criteria.

**Conclusions.** The construct and discriminant validity of the previously translated into Russian language Patient Experience Questionnaire, has been confirmed. This PREM is proposed to be used in routine clinical practice and scientific studies under the name "RuPEQ".

**Keywords:** surveys and questionnaires; outpatient; patient satisfaction; validation studies; translating; cross-cultural comparison; patient-oriented medicine

**For citation:** Ionov MV, Dubinina EA, Zvartau NE, Konradi AO. Validation of a modified Russian-language version of the Norwegian "Patient Experience Questionnaire". *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):14–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-14-25>. EDN: EYWRCE.

**Received:** 08.08.2024. **Revision received:** 09.09.2024. **Accepted:** 24.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Современные исследования убедительно свидетельствуют о значении различных аспектов опыта пациента во взаимодействии с врачом/медицинской системой (удовлетворённости медицинской помощью, оценки качества взаимоотношений с врачом, его коммуникативных качеств и т.д.) в формировании прогноза приверженности лечению, качества жизни, течения заболевания [1, 2]. Необходимость учёта личности больного, его отношения к болезни и лечению является одной из ключевых идей психологии лечебного процесса [3], однако лишь в последние десятилетия подход в духе ориентированности на потребности и ценности пациента выходит за границы индивидуальной практики и начинает реализовываться на уровне организационных решений — происходит постепенный переход к ценностно-ориентированной медицине [4–6].

Согласно Всемирной организации здравоохранения, качество медицинской помощи должно быть «ориентированным на потребности людей», то есть необходимо «предоставление медицинской помощи с учётом индивидуальных предпочтений, потребностей и ценностей» [7].

Для их объективизации разработаны специальные опросники, которые в англоязычной литературе называются Patient Reported Experience Measures (PREM) [8]. В этих инструментах могут оцениваться различные параметры качества помощи, например: общение с врачом, вовлечённость в процесс принятия терапевтических решений, доступность медицинских услуг [9]. Результаты опросов с применением PREM всё чаще включаются в публичную отчётность медицинских организаций и бенчмаркинг [10]. Показано, что чем выше показатели PREM, тем лучше результаты и безопасность лечения, выше ре-

портируемое пациентами качество жизни, связанное со здоровьем [11, 12]. За последние два десятилетия в Европе и в странах Северной Америки разработан и успешно апробирован ряд PREM для стационарного и амбулаторного звена здравоохранения [13]. В Российской Федерации было разработано несколько опросников-анкет для пациентов [14], однако в основном речь в них идёт об *удовлетворённости* обслуживанием, а не об *опыте* получения и *восприятии* оказанной помощи в широком понимании.

Несмотря на то, что показатели PREM связаны с удовлетворённостью лечением, они не тождественны оценке удовлетворённости, являются самостоятельным классом опросников, направлены на оценку конкретного опыта пациента во взаимодействии с медицинским персоналом. В этом отношении их применение позволяет прояснить, какие именно аспекты в получении медицинской помощи могли стать источником недостаточной удовлетворённости [8].

В России активно развивается идеология ценностной медицины, разработка методов/средств для оценки опыта и восприятия пациентами оказанной помощи. Так как за рубежом уже разработан ряд таких опросников, то решено было не создавать собственный, а выполнить кросс-культурную адаптацию и валидацию существующего. В качестве исходного выбран норвежский опросник «Patient Experience Questionnaire» (PEQ), в котором в том числе анализируется эмоциональный компонент [15]. Это первый в Скандинавии опросник для амбулаторной службы, не ограничивающийся вопросами об удовлетворённости. На первом этапе, описанном ранее, мы модифицировали содержание и структуру опросника: **а)** изменили метод оценки последнего домена; **б)** сократили количество вопросов до 15 за счёт удаления одного вопроса в первой сфере и двух вопросов, касающихся вспомогательного персонала (iv до-

мен), таким образом в) сократив и количество сфер до четырёх, и г) переименовав третью сферу в *коммуникативную компетентность* (которая состоит из активного слушания, правильно организованного рабочего пространства, установления контакта). Если изменение характера представления последнего домена эмоций после визита к врачу (замена рейтинговой шкалы на шкалу Ликерта) было продиктовано результатами индивидуальных интервью с пилотной группой пациентов, то причиной сокращения количества вопросов и сфер стали результаты эксплораторного факторного анализа, в котором была продемонстрирована низкая значимость трёх вопросов в статистическом и смысловом понимании [16]. Для окончательной валидации опросника необходимо проведение полноценного подтвердительно-факторного анализа на отдельной когорте пациентов и оценка внутренней согласованности (надёжности) оставленных вопросов и модифицированных шкал [17].

### Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Центр) и представляет собой поперечное валидационное исследование. Набор пациентов проводился в Клинико-диагностическом центре — многопрофильном амбулаторном подразделении учреждения.

Оригинальный опросник REQ содержит 18 вопросов и состоит из 5 сфер: I) результаты этого приёма у врача; II) впечатления от общения с врачом; III) препятствия для продуктивного общения; IV) опыт общения со вспомогательным персоналом и V) эмоции после этого визита к врачу. В данном сегменте работы был использован модифицированный вариант опросника с 15 вопросами, которые распределены по 4 сферам (без IV компонента оригинальной анкеты) и с оценкой эмоций после визита к врачу по шкале Ликерта.

Анкетирование проводилось только среди взрослых пациентов (возраст от 18 лет и старше). В конце консультации у врача при формировании им медицинского заключения (диагноз и врачебные рекомендации) автоматически генерировался уникальный QR-код, который был распечатан в нижней части справки. В QR-код была встроена интернет-ссылка, позволяющая в течение 24 часов после консультации, получить онлайн-доступ к анкете, и затем анонимно хранить данные на внутреннем сервере Центра. Пациентам предлагалось ответить на вопросы PREM, обозначить свой пол, возраст, а также по желанию заполнить поля с дополнительной информацией —

уровнем образования, семейным положением, а также указать пол врача, который проводил консультацию и тип консультации (первичная или повторная).

Пациенты включались в исследование самостоятельно, когда переходили к заполнению анкеты по ссылке, поэтому иных критериев включения/исключения не было. От пациентов было получено устное (врачом на приёме) и письменное (в электронном формате после перехода по ссылке) информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (№ 77 от 15 мая 2017 г.).

### Статистический анализ / Statistical analysis

Количественные переменные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, медианы, 25- и 75-го квартилей. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальным (Гауссовым) проводилась при помощи критериев Шапиро-Уилка. В случае соответствия распределения нормальному, различия средних количественных показателей были проверены с помощью t-теста Стьюдента между группами и внутри групп. В противном случае использованы непараметрические аналоги указанного критерия (U-критерий Манна-Уитни, Уилкоксона). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений с долями в виде процентов. Сравнения категориальных переменных выполнялись с использованием  $\chi^2$ -теста и теста Мак-Немара (для связанных выборок). Сравнение между 3 и более группами были проведены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или тестов Крускала-Уоллеса/Фридмана, в зависимости от типа распределения данных.

Был применён алгоритм максимизации ожиданий (expectation maximization) в рамках теста Литтла (Little's Missing Completely at Random) для определения количества и характера отсутствующих данных. Пропущенные данные были восстановлены методом максимального правдоподобия (maximum likelihood).

В рамках проведения подтвердительно-факторного анализа (КФА) оценивалась эффективность модели по следующим критериям согласия: стандартизованный эффект квадратного корня из среднего (SRMR)  $<0,10$ ; среднеквадратичная ошибка приближения (RMSEA)  $<0,09$ ; ненормированный критерий или индекс Tucker-Lewis и сравнительный критерий согласия (CFI)  $>0,90$ .

Внутренняя согласованность опросника (надёжность) проверялась с помощью коэффициентов альфа Кронбаха и омега Макдональда для каждого вопроса, фактора, а также для всей шкалы в целом.

Адекватным значением минимальной внутренней согласованности считались  $\geq 0,70$  единиц.

Двухсторонний критерий значимости различий был установлен на уровне 0,05. Все этапы статистической обработки данных были проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, США) и программы jamovi ver. 2.5 (the jamovi project, <https://www.jamovi.org>).

## Результаты / Results

*Участники анкетирования и качество заполнения опросника*

Приняли участие в анкетировании 452 пациента. Медиана возраста составила 55 лет (38–68 лет, минимальный возраст 18 лет и максимальный — 100 лет); из них 214 (47,3%) — мужчины, 262 (58%) состояли в браке, 306 (67,7%) — с высшим образованием. Подавляющее большинство консультаций ( $n = 413$ , 91,4%) провела врач-женщина. В отношении дополнительных и факультативных вопросов 95 пациентов сообщили, что посетили врача-кардиолога (21%), а первичный

визит был проведён среди 54 пациентов (11,9%). На последние 2 вопроса отказались предоставить ответ 326 (72,1%) и 373 (82,5%) пациентов, соответственно.

В результате проведения качественного анализа заполнения опросника 77 вопросов остались без ответа (17,1%). Из них в последнем домене (сфера эмоций после визита к врачу) было пропущено 9,1% ответов. Результаты теста MCAR Little оказались отрицательными ( $\chi^2 = 349,0$ ;  $p = 0,0001$ ), однако с учётом отсутствия какого-либо стабильного паттерна пропусков (например, в зависимости от половозрастных характеристик и проч.), они были признаны пропущенными случайно (missing at random). Поэтому использование метода максимального правдоподобия в рамках КФА было обоснованным [18].

### Конфирматорный факторный анализ

В таблице 1 показано, что стандартизованные факторные нагрузки каждого вопроса находились выше отметки в  $>0,5$  единиц.

Статистика всех критериев согласия удовлетворяла предъявляемым требованиям (табл. 2).

Таблица 1

### Результаты конфирматорного факторного анализа

Table 1

#### The results of the confirmatory factor analysis

| Фактор                          | Вопрос                                                                                                                                                   | z    | p      | СФН   |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|-------|
| Результаты этого визита к врачу | вопрос 1<br>• После посещения врача Вы узнали, как сократить количество трудностей со здоровьем? (или как предотвратить появление проблем со здоровьем?) | 24,5 | <0,001 | 0,905 |
|                                 | вопрос 2<br>• После этого посещения врача знаете ли Вы, чего следует теперь ожидать в плане Вашего состояния здоровья?                                   | 24,3 | <0,001 | 0,899 |
|                                 | вопрос 3<br>• Как Вы считаете, это посещение врача снизит количество трудностей со здоровьем? (или поможет предотвратить их?)                            | 19,8 | <0,001 | 0,792 |
| Впечатления от общения с врачом | вопрос 4<br>• Мы с врачом хорошо побеседовали                                                                                                            | 24,6 | <0,001 | 0,9   |
|                                 | вопрос 5<br>• Я почувствовал, что врач вселил в меня уверенность, успокоил                                                                               | 26,2 | <0,001 | 0,933 |
|                                 | вопрос 6<br>• Врач понял, что меня беспокоило                                                                                                            | 25,2 | <0,001 | 0,913 |
|                                 | вопрос 7<br>• Я почувствовал (а), что обо мне позаботились                                                                                               | 26,2 | <0,001 | 0,932 |
| Коммуникативная компетентность  | вопрос 8<br>• Общаться с врачом было для меня довольно трудно                                                                                            | 20,2 | <0,001 | 0,81  |
|                                 | вопрос 9<br>• Слишком много времени ушло на разговоры на отвлеченные темы                                                                                | 17   | <0,001 | 0,719 |
|                                 | вопрос 10<br>• Мне было несколько трудно задавать вопросы                                                                                                | 21,1 | <0,001 | 0,838 |

| Фактор                            | Вопрос                                                                                      | z    | p      | СФН   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|-------|
| Коммуникативная компетентность    | вопрос 11<br>• Важные решения по обследованию и лечению были приняты без учёта моего мнения | 15,6 | <0,001 | 0,676 |
|                                   | вопрос 12<br>• После приёма у врача (озабоченность...облегчение)                            | 19,4 | <0,001 | 0,785 |
| Эмоции после этого визита к врачу | вопрос 13<br>• После приёма у врача (печаль...радость)                                      | 20,3 | <0,001 | 0,809 |
|                                   | вопрос 14<br>• После приёма у врача (полон сил...утомлён)                                   | 21   | <0,001 | 0,831 |
|                                   | вопрос 15<br>• После приёма у врача (напряжение...спокойствие)                              | 24,4 | <0,001 | 0,907 |

Примечания: z — значение критерия в единицах стандартного нормального распределения; СФН — стандартизованная факторная нагрузка.

Notes: z is the value of the criterion in units of the standard normal distribution; СФН is the standardized factor load.

Таблица 2

### Статистики критериев согласия

Table 2

#### Statistics of the consent criteria

| CFI  | TLI   | SRMR  | RMSEA  | 90% ДИ RMSEA   |                 | тест Фишера-Йейтса |            |
|------|-------|-------|--------|----------------|-----------------|--------------------|------------|
|      |       |       |        | Нижняя граница | Верхняя граница | $\chi^2$           | Значение p |
| 0,98 | 0,975 | 0,027 | 0,0568 | 0,0470         | 0,0666          | 206                | <0,001     |

Примечания: CFI — сравнительный критерий согласия; TLI — критерий Tucker-Lewis (ненормированный критерий согласия); SRMR — стандартизованный эффект квадратного корня из среднего; RMSEA — среднеквадратичная ошибка приближения (и её 90% доверительный интервал (ДИ)).

Notes: CFI is the comparative criterion of agreement; TLI is the Tucker-Lewis criterion (non-normalized criterion of agreement); SRMR is the standardized square root effect of the mean; RMSEA is the standard error of approximation (and its 90% confidence interval (CI)).

#### Оценка внутреннего согласия и дополнительные результаты

В результате корреляционного анализа «вопрос-шкала» показатели варьировали от 0,58 до 0,90. При удалении вопросов показатели альфа Кронбаха и омега Макдональда были стабильно высокими (от 0,930), но не превышали 0,959 единиц (табл. 3).

Эти же показатели для всей шкалы находились в рамках 0,950–0,960, и, хотя для отдельных шкал были несколько ниже, все же превышали значения в 0,800 единиц (табл. 4).

Средняя балльная оценка по всему опроснику составила  $4,40 \pm 0,828$ . При этом для четырёх факторов средние оценки равнялись:  $4,31 \pm 1,05$  (результаты этого визита к врачу),  $4,63 \pm 0,916$  (впечатления от общения с врачом),  $4,59 \pm 0,803$  (коммуникативная компетентность) и  $4,04 \pm 0,908$  (эмоции после этого визита). В общей сложности лишь у 38 пациентов (8,4%) общий балл по опроснику составил от 3 и менее. По отдельным шкалам такую низкую оценку поставили 53 (11,7%), 36 (8,0%), 32 (7,1%) и 65 (14,4%) пациентов, соответственно.

Не было найдено отличий по общему баллу опросника между большинством сравниваемых групп (пол пациента, пол и специальность врача, семейное положение, тип визита). Однако при проверке различий между подгруппами пациентов, согласно сообщаемому уровню полученного образования, были выявлены статистические различия: среди пациентов с высшим образованием средний балл по опроснику был выше ( $4,46 \pm 0,77$ ), чем в группах пациентов со средним специальным ( $4,29 \pm 0,86$ ) или полным средним образованием ( $4,14 \pm 1,11$ ; F-критерий = 3,63;  $p = 0,027$ ) (Рис. 1).

Пример раздаточного материала с русскоязычной версией опросника был опубликован ранее [16]. Версия опросника с названием сфер и балльной оценкой вопросов представлена в Приложении. Инструкции по подсчёту баллов просты: предполагается расчёт среднего арифметического по всему опроснику или его отдельным сферам. Нам представляется это более приемлемым, нежели суммирование балльной оценки всех вопросов, особенно с учётом довольно частого пропуска ответов на отдельные вопросы.

Таблица 3

Результаты оценки внутренней согласованности (надёжности) для отдельных вопросов

Table 3

The results of the assessment of internal consistency (reliability) for individual issues

| Вопрос                                                                                                                                                   | Корреляция<br>вопрос-шкала | Если вопрос удаляется |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                          |                            | $\alpha$ Кронбаха     | $\omega$ Макдоналда |
| вопрос 1<br>• После посещения врача Вы узнали, как сократить количество трудностей со здоровьем? (или как предотвратить появление проблем со здоровьем?) | 0,812                      | 0,954                 | 0,957               |
| вопрос 2<br>• После этого посещения врача знаете ли Вы, чего следует теперь ожидать в плане Вашего состояния здоровья?                                   | 0,813                      | 0,954                 | 0,957               |
| вопрос 3<br>• Как Вы считаете, это посещение врача снизит количество трудностей со здоровьем? (или поможет предотвратить их?)                            | 0,743                      | 0,955                 | 0,958               |
| вопрос 4<br>• Мы с врачом хорошо побеседовали                                                                                                            | 0,869                      | 0,953                 | 0,955               |
| вопрос 5<br>• Я почувствовал, что врач вселил в меня уверенность, успокоил                                                                               | 0,903                      | 0,952                 | 0,954               |
| вопрос 6<br>• Врач понял, что меня беспокоило                                                                                                            | 0,84                       | 0,953                 | 0,956               |
| вопрос 7<br>• Я почувствовал (а), что обо мне позаботились                                                                                               | 0,865                      | 0,953                 | 0,955               |
| вопрос 8<br>• Общаться с врачом было для меня довольно трудно                                                                                            | 0,715                      | 0,956                 | 0,958               |
| вопрос 9<br>• Слишком много времени ушло на разговоры на отвлечённые темы                                                                                | 0,658                      | 0,957                 | 0,959               |
| вопрос 10<br>• Мне было несколько трудно задавать вопросы                                                                                                | 0,74                       | 0,955                 | 0,958               |
| вопрос 11<br>• Важные решения по обследованию и лечению были приняты без учёта моего мнения                                                              | 0,584                      | 0,959                 | 0,961               |
| вопрос 12<br>• После приёма у врача (озабоченность...облегчение)                                                                                         | 0,698                      | 0,956                 | 0,959               |
| вопрос 13<br>• После приёма у врача (печаль...радость)                                                                                                   | 0,667                      | 0,956                 | 0,959               |
| вопрос 14<br>• После приёма у врача (полон сил...утомление)                                                                                              | 0,738                      | 0,955                 | 0,958               |
| вопрос 15<br>• После приёма у врача (напряжение...спокойствие)                                                                                           | 0,823                      | 0,953                 | 0,956               |

Таблица 4

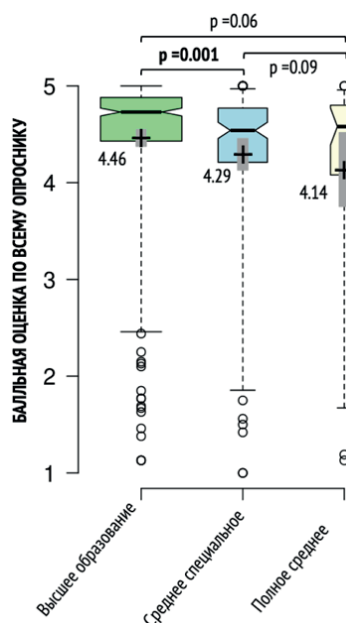
Результаты оценки внутренней согласованности (надёжности) для отдельных сфер и всего опросника в целом

Table 4

The results of the assessment of internal consistency (reliability) for individual areas and the entire questionnaire as a whole

| Сферы                           | $\alpha$ Кронбаха | $\omega$ Макдоналда |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| Весь опросник                   | 0,958             | 0,960               |
| Результаты этого визита к врачу | 0,897             | 0,900               |

| Сферы                             | $\alpha$ Кронбаха | $\omega$ Макдоналда |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|
| Впечатления от общения с врачом   | 0,956             | 0,957               |
| Коммуникативная компетентность    | 0,835             | 0,847               |
| Эмоции после этого визита к врачу | 0,898             | 0,903               |



**Рис. 1.** Подгрупповой анализ общей балльной оценки по всему опроснику в зависимости от уровня образования

**Fig. 1.** Subgroup analysis of the overall score for the entire questionnaire, depending on the level of education

### Обсуждение / Discussion

Пациентоориентированная медицинская помощь привлекает всё больше внимания в обществе и среди специалистов, рассматривается как одна из важнейших целей современного здравоохранения [19], поэтому разработка PREM представляет определённый научно-практический интерес. В этом исследовании мы активно использовали информационно-коммуникационные технологии для повышения вовлечённости пациентов в анкетирование, ускорения сбора и систематизации данных.

В данном исследовании мы провели внутреннюю валидацию реструктурированного на более раннем этапе опросника РЕQ. Было показано, что четырёх-факторная модель опросника, которая была предложена на первом этапе межкультурной адаптации, содержит важные для пациентов вопросы, о чём свидетельствуют высокие их факторные нагрузки, а сами сферы опросника и в целом вся анкета являются валидными (то есть отражающими саму заложенную в опросник концепцию) и надёжными, и могут быть использованы для различных групп пациентов, получающих кон-

сультативную врачебную поддержку в амбулаторном формате. Активное использование PREM помогает лучше понять проблемы с позиции пациента, усилить позиции ценностно-ориентированной медицинской помощи в России. Более того, опросник РЕQ в оригинальной и переведённой версии уже был протестирован в одном из проектов по ценностно-ориентированной телемедицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией в нашем Центре [20].

Опросник РЕQ был изначально выбран в качестве референсного, так как был создан не только для оценки удовлетворённости, но и для изучения восприятия полученной помощи пациентами. Для нас это было важно, так как анкеты по удовлетворённости уже существуют в отечественной практике, а появление на рынке частных медицинских центров, коммерциализация медицинских услуг и фокус именно на удовлетворённость создают условия не для коллегиальной формы взаимодействия между врачом и пациентом и продуктивного диалога, а для медицинского консьюмеризма [21], что, хотя и носит амбивалентный характер для отрасли, всё же не приближает переход отечественной медицины к ценностной.

Опросник РЕQ был выбран также и по причине его хорошей валидности и удобства использования. В одном из актуальных систематических обзоров 29 доступных на данный момент PREM, данная анкета была признана по большинству статистических параметров приемлемой [22]. Как уже было сказано, в мире за последние десятилетия было разработано большое количество подобных опросников, и логика подсказывает, что идеального не существует. Выбранный нами опросник также подвергался обоснованной критике со стороны других исследовательских команд по причине недостаточной надёжности [23]. Однако критические замечания касались несоответствия статистических результатов национальному масштабу желаемого критиками внедрения опросника. Для подобного общенационального уровня оценки были разработаны другие, более массивные и сложные инструменты, например, Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems (HCAHPS) или его амбулаторный аналог Clinician and Group CAHPS. Как и британский NHS Patient Experience, они требуют создания отдельных агентств по сбору и анализу данных, неудобны для научной

работы [24]. Нашу задачу по валидации опросника REQ мы видели не в создании инструмента для общенационального опроса или, наоборот, для узкого контингента пациентов с определённой нозологией (болезнь-специфический опросник), а в том, чтобы дать возможность врачам понять, что беспокоит пациентов и каким образом они воспринимают оказанную им помощь. Тем более что, как и в большинстве стран, амбулаторное звено в России является ключевым для всей системы здравоохранения.

На первом этапе данной работы мы показали, что заполнение опросника онлайн не превышает 7 минут [16], а онлайн-анкетирование является приемлемой и вполне жизнеспособной опцией для медицинских учреждений с большим потоком пациентов, так как не требует крупных финансовых вложений, способствует снижению нагрузки на респондентов и увеличению отклика [25].

При оценке средних показателей отдельных шкал и всего опросника в целом мы пришли к выводу, что большинство пациентов положительно отнеслись к проведённой консультации и высоко оценили опыт получения помощи. Вновь, как и на первом этапе, наши результаты отличаются от оригинального исследования, в котором около половины пациентов хотели бы получить больше информации о своём состоянии здоровья для выработки лечебной стратегии. Эту диспропорцию в результатах можно объяснить с одной стороны тем, что выборка для данного анализа была смещена в сторону крупного медицинского центра с большим количеством высококвалифицированных специалистов, а с другой — тем, что в основном у пациентов-участников в диагнозе фигурировали хронические и неонкологические заболевания, то есть респонденты не ожидали серьёзного изменения вектора лечения.

Мы также не выявили статистически значимых различий между большинством подгрупп пациентов, кроме того факта, что пациенты с более высоким уровнем образования выше оценивают опыт получения медицинской помощи. Эта находка не является исключительной. В нескольких исследованиях и метаанализах было показано, что чем выше образованность, тем выше удовлетворённость помощью [26, 27]. Вероятно, это связано с тем, что пациенты с высшим образованием понимают и принимают новую парадигму пациентоориентированного подхода и совместного принятия решения (то есть положительно воспринимают коллегиальную модель взаимодействия), в то время как пациенты с более низким уровнем образования остаются сторонниками патерналистской модели и более прямого, биомедицинского подхода. Это

ещё раз подчёркивает необходимость индивидуально-го подхода к пациенту, дабы укрепить доверие между врачом и пациентами из разных социальных групп.

### Ограничения исследования / Limitations of the study

Необходимо упомянуть о ряде ограничений исследования. Как и на первом этапе, проводя набор пациентов в крупном многопрофильном и высокотехнологичном центре столичного города, невозможно избежать систематической ошибки отбора (*selection bias*). Более того, необходимо подчеркнуть, что пациенты включались в исследование самостоятельно и без предварительной подготовки. Последний факт не обязательно является ограничивающим, так как пациенты принимают решение самостоятельно без какого-либо давления, что повышает достоверность результатов опроса. Стоит заметить, что, хотя консультативное отделение нашего учреждения, по сути — многопрофильный центр (врачебный приём по более чем 50 специальностям), большое количество пациентов, принявших участие и сообщивших о профессиональном направлении специалиста, сообщили, что прошли консультацию у врача-кардиолога. Мы рассчитываем, что проведённая нами работа станет основой для внешней валидации опросника в других амбулаторных медицинских учреждениях, в том числе поликлиниках и фельдшерских пунктах. Это поможет, во-первых, естественным образом многократно увеличить выборку пациентов, а во-вторых, поможет повысить разнообразие когорты респондентов.

Также в данном исследовании не были использованы специальные валидационные вопросы для попытки провести дополнительный анализ дискриминационной валидности. На наш взгляд, подобные простые и дискретного характера вопросы будут уместны в дальнейших и лонгитудинальных исследованиях с повторными опросами. Дополнительной задачей для внешней валидации опросника могли бы стать структурированные интервью с пациентами, обозначившими низкую оценку одной или нескольких сфер опросника.

### Выводы / Conclusions

Подтверждена конструктивная, дискриминантная валидность ранее переведённого на русский язык опросника, оценивающего опыт получения пациентами амбулаторной помощи Patient Experience Questionnaire. Подавляющее большинство пациентов крупного многопрофильного медицинского центра оценивают опыт получения амбулаторной помощи

высоко. Пациенты с высшим образованием воспринимают консультативную помощь позитивнее, нежели пациенты с более низким уровнем образования. Данный опросник предлагается использовать в реальной клинической практике и в научных проектах под названием **RuPEQ**.

### Приложение

#### Опросник восприятия пациентами оказанной медицинской помощи (RuPEQ)

Для того чтобы повысить качество оказываемой помощи, мы просим Вас поделиться впечатлениями от этого приёма у врача, что Вы чувствовали во время приёма и какое значение этот приём имел для Вас и для состояния Вашего здоровья.

Пожалуйста, ответьте на все вопросы, даже если Вы пришли на приём к врачу без какой-либо конкретной жалобы или проблемы.

#### Результаты этого приёма у врача

| После посещения врача Вы узнали, как сократить количество трудностей со здоровьем? (или как предотвратить появление проблем со здоровьем?) |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Теперь я знаю значительно больше                                                                                                           | 5 |
| Теперь я знаю немного больше                                                                                                               | 4 |
| Теперь я знаю чуть больше                                                                                                                  | 3 |
| Я узнал очень немного                                                                                                                      | 2 |
| Я знаю не больше, чем до посещения                                                                                                         | 1 |
| После этого посещения врача знаете ли Вы, чего следует теперь ожидать в плане Вашего состояния здоровья?                                   |   |
| Теперь я знаю значительно больше                                                                                                           | 5 |
| Теперь я знаю немного больше                                                                                                               | 4 |
| Теперь я знаю чуть больше                                                                                                                  | 3 |
| Я узнал очень немного                                                                                                                      | 2 |
| Я знаю не больше, чем до посещения                                                                                                         | 1 |
| Как Вы считаете, это посещение врача снизит количество трудностей со здоровьем? (или поможет предотвратить их?)                            |   |
| Определённо нет                                                                                                                            | 1 |
| Слегка снизит                                                                                                                              | 2 |
| Снизит в незначительной степени                                                                                                            | 3 |
| Снизит в определённой степени                                                                                                              | 4 |
| Снизит в значительной степени                                                                                                              | 5 |

#### Впечатления от общения с врачом

| Мы с врачом хорошо побеседовали                              |   |
|--------------------------------------------------------------|---|
| Полностью согласен / согласна                                | 5 |
| Скорее согласен / согласна                                   | 4 |
| Более или менее                                              | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                               | 2 |
| Полностью не согласен / согласна                             | 1 |
| Я почувствовал, что врач вселил в меня уверенность, успокоил |   |
| Полностью согласен / согласна                                | 5 |
| Скорее согласен / согласна                                   | 4 |
| Более или менее                                              | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                               | 2 |
| Полностью не согласен / согласна                             | 1 |
| Врач понял, что меня беспокоило                              |   |
| Полностью согласен / согласна                                | 5 |
| Скорее согласен / согласна                                   | 4 |
| Более или менее                                              | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                               | 2 |
| Полностью не согласен / согласна                             | 1 |
| Я почувствовал (а), что обо мне позаботились                 |   |
| Полностью согласен / согласна                                | 5 |
| Скорее согласен / согласна                                   | 4 |
| Трудно сказать                                               | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                               | 2 |
| Полностью не согласен / согласна                             | 1 |

#### Коммуникативная компетентность

| Общаться с врачом было для меня довольно трудно             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| Полностью согласен / согласна                               | 1 |
| Скорее согласен / согласна                                  | 2 |
| Трудно сказать                                              | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                              | 4 |
| Полностью не согласен / согласна                            | 5 |
| Слишком много времени ушло на разговоры на отвлечённые темы |   |
| Полностью согласен / согласна                               | 1 |
| Скорее согласен / согласна                                  | 2 |
| Трудно сказать                                              | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                              | 4 |
| Полностью не согласен / не согласна                         | 5 |

## Коммуникативная компетентность

| Мне было несколько трудно задавать вопросы |   |
|--------------------------------------------|---|
| Полностью согласен / согласна              | 1 |
| Скорее согласен / согласна                 | 2 |
| Трудно сказать                             | 3 |
| Скорее, не согласен/согласна               | 4 |
| Полностью не согласен/согласна             | 5 |

## Коммуникативная компетентность

| Важные решения по обследованию и лечению были приняты без учёта моего мнения |   |
|------------------------------------------------------------------------------|---|
| Полностью согласен / согласна                                                | 1 |
| Скорее согласен / согласна                                                   | 2 |
| Трудно сказать                                                               | 3 |
| Скорее, не согласен / согласна                                               | 4 |
| Полностью не согласен / согласна                                             | 5 |

## Эмоции после конкретно этого визита к врачу

| Оцените, пожалуйста, Ваши эмоции после этого конкретного посещения врача.<br>Отметьте только один вариант, которые точнее характеризует Ваши ощущения. |                                               |                                                               |                                                   |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| После приёма у врача я...                                                                                                                              |                                               |                                                               |                                                   |                                                |
| ...почувствовал (а) значительное облегчение                                                                                                            | ...почувствовал (а) незначительное облегчение | ...не почувствовал (а) ни облегчения, ни озабоченности        | ...почувствовал (а) незначительную озабоченность  | ...почувствовал (а) значительную озабоченность |
| 5                                                                                                                                                      | 4                                             | 3                                                             | 2                                                 | 1                                              |
| После приёма у врача я...                                                                                                                              |                                               |                                                               |                                                   |                                                |
| ...стал (а) печальным (ой)                                                                                                                             | ...стал (а) несколько опечален (ной)          | ...не почувствовал (а) ни печали, ни радости                  | ...немного обрадовался (алась)                    | ...стал (а) очень радостным (ой)               |
| 1                                                                                                                                                      | 2                                             | 3                                                             | 4                                                 | 5                                              |
| После приёма у врача я...                                                                                                                              |                                               |                                                               |                                                   |                                                |
| ...почувствовал (а) себя полным (ой) сил                                                                                                               | ...почувствовал (а) некоторую бодрость        | ...не почувствовал (а) себя ни полным сил, ни утомленным (ой) | ...почувствовал (а) себя немного утомленными (ой) | ...почувствовал (а) себя очень утомленным (ой) |
| 5                                                                                                                                                      | 4                                             | 3                                                             | 2                                                 | 1                                              |
| После приёма у врача я...                                                                                                                              |                                               |                                                               |                                                   |                                                |
| ...стал (а) очень напряженным (ой)                                                                                                                     | ...стал несколько напряженными (ой)           | ...не почувствовал (а) ни напряжения, ни спокойствия          | ...почувствовал (а) некоторое спокойствие         | ...стал (а) очень спокойным (ой)               |
| 1                                                                                                                                                      | 2                                             | 3                                                             | 4                                                 | 5                                              |

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

## Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

## Funding

The work was carried out without sponsorship.

**Благодарности**

Авторы выражают благодарность всем пациентам-участникам исследования. Авторы также благодарны главному врачу Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Дмитрию Александровичу Овчинникову и инженеру отдела средств вычислительной техники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Николаю Васильевичу Смирнову за их помощь в наборе пациентов и техническую поддержку проекта.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ионов Михаил Васильевич** — к. м. н., н. с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальной гипертензии» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** ionov\_mv@almazovcentre.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-5383>

РИНЦ SPIN-код: 5264-2391

**Дубинина Елена Александровна** — к. псих. н., доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация; н. с. лаборатории клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

РИНЦ SPIN-код: 9480-1770

**Звартау Надежда Эдвиновна** — к. м. н., заместитель генерального директора по работе с регионами ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6533-5950>

РИНЦ SPIN-код: 3818-0597

**Конради Александра Олеговна** — д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

РИНЦ SPIN-код: 2298-8269

**Acknowledgements**

The authors express their gratitude to all participants. The authors are also grateful to Dmitry A. Ovchinnikov, Chief Physician of the University Clinic of the Almazov National Medical Research Centre, and Nikolay V. Smirnov, Engineer of the Information and Communication Department of the Almazov National Medical Research Centre, for their assistance in patient recruitment and technical support of the project.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Mikhail V. Ionov** — PhD, Cand. Sci. (Med), Researcher, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** ionov\_mv@almazovcentre.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-5383>

RSCI SPIN code: 5264-2391

**Elena A. Dubinina** — PhD, Cand. Sci. (Psychol), Associate Professor, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, The Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation; Research Associate, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

RSCI SPIN code: 9480-1770

**Nadezhda E. Zvartau** — PhD, Cand. Sci. (Med), Deputy General Director for work with regions, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6533-5950>

RSCI SPIN code: 3818-0597

**Alexandra O. Konradi** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

RSCI SPIN code: 2298-8269

**Список литературы / References**

1. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48. doi: 10.2147/PPA.S24752.
2. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*. 2009 Aug;47(8):826-34. doi: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
3. Ташлыков В.А. Психология лечебного процесса. — Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1984. — 191 с. [Tashlykov VA. Psikhologiya lechebnogo protsessa [Psychology of the treatment process]. Leningrad: Meditsina, 1984. (In Russ.).]
4. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2477-81. doi: 10.1056/NEJMp1011024.
5. Coulter A. Measuring what matters to patients. *BMJ*. 2017;356:j816. doi: 10.1136/bmj.j816.
6. Casaca P, Schäfer W, Nunes AB, Sousa P. Using patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures to elevate the quality of healthcare. *Int J Qual Health Care*. 2023 Dec 26;35(4):mzad098. doi: 10.1093/intqhc/mzad098.
7. Качество медицинской помощи [Электронный ресурс] Всемирная организация здравоохранения. [Quality of care [Electronic resource]

- World Health Organization. [cited 2024 Jun 25]. (In Russ.)). Доступно по: URL: <https://www.who.int/ru/health-topics/quality-of-care>. Ссылка активна на 25.06.2024.
8. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education*. 2017;17(4):137-144. doi: 10.1093/bjaed/mkw060.
  9. Bele S, Teela L, Zhang M, et al. Use of Patient-Reported Experience Measures in Pediatric Care: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021 Dec 20;9:753536. doi: 10.3389/fped.2021.753536.
  10. Burgess R, Lewis M, Hill JC. Benchmarking quality of care using patient reported outcome measure data for patients presenting with musculoskeletal conditions in primary care GP practices. *Musculoskeletal Care*. 2023 Sep;21(3):713-722. doi: 10.1002/msc.1744.
  11. Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*. 2013 Jan 3;3(1):e001570. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001570.
  12. Black N, Varaganum M, Hutchings A. Relationship between patient reported experience (PREMs) and patient reported outcomes (PROMs) in elective surgery. *BMJ Qual Saf*. 2014 Jul;23(7):534-42. doi: 10.1136/bmjqs-2013-002707.
  13. Bull C, Byrnes J, Hettiarachchi R, Downes M. A systematic review of the validity and reliability of patient-reported experience measures. *Health Serv Res*. 2019 Oct;54(5):1023-1035. doi: 10.1111/1475-6773.13187.
  14. Анкета для оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] Портал независимой оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями. [Questionnaire for assessing the quality of conditions of service delivery by medical organisations in outpatient settings (Anketa dlya ocenki kachestva uslovij okazaniya uslug medicinskih organizacijami v ambulatornyh usloviyah)] [Electronic resource] Portal of independent assessment of the quality of conditions of service delivery by medical organisations. (Portal nezavisimoy ocenki kachestva uslovij okazaniya uslug medicinskih organizacijami). [cited 2024 Jun 25]. (In Russ.)). Доступно по: URL: <https://anketa.minzdrav.gov.ru/staticogv-justank/64/1>. Ссылка активна на 25.06.2024.
  15. Steine S, Finset A, Laerum E. A new, brief questionnaire (PEQ) developed in primary health care for measuring patients' experience of interaction, emotion and consultation outcome. *Fam Pract*. 2001 Aug;18(4):410-8. doi: 10.1093/fampra/18.4.410.
  16. Ionov M, Dubinina E, Tregubenko I, et al. Russian-language translation and cultural adaptation of the Norwegian 'Patient Experience Questionnaire'. *PEC Innov*. 2023 Jun 7;2:100174. doi: 10.1016/j.pecinn.2023.100174.
  17. Gjersing L, Caplehorn JR, Clausen T. Cross-cultural adaptation of research instruments: language, setting, time and statistical considerations. *BMC Med Res Methodol*. 2010 Feb 10;10:13. doi: 10.1186/1471-2288-10-13.
  18. Baker SG. Maximum likelihood estimation with missing outcomes: From simplicity to complexity. *Stat Med*. 2019 Sep 30;38(22):4453-4474. doi: 10.1002/sim.8319.
  19. Goldfarb MJ, Saylor MA, Bozkurt B, et al. Patient-Centered Adult Cardiovascular Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 May 14;149(20):e1176-e1188. doi: 10.1161/CIR.0000000000001233.
  20. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 2021 Feb;30(1):20-30. doi: 10.1080/08037051.2020.1813015.
  21. Лядова А.В., Лядова М.В. От патернализма к консюмеризму: смена парадигмы взаимодействия врача и пациента. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2019;6(62):20-25. [Lyadova AV, Lyadova MV. From paternalism to consumerism: a paradigm shift in doctor-patient relationship. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2019;6(62):20-25. (In Russ.)). doi: 10.24158/spp.2019.6.2.
  22. Derriennic J, Nabbe P, Barais M, et al. A systematic literature review of patient self-assessment instruments concerning quality of primary care in multiprofessional clinics. *Fam Pract*. 2022 Sep 24;39(5):951-963. doi: 10.1093/fampra/cmab007.
  23. Holmboe O, Iversen HH, Danielsen K, Bjertnaes O. The Norwegian patient experiences with GP questionnaire (PEQ-GP): reliability and construct validity following a national survey. *BMJ Open*. 2017 Oct 2;7(9):e016644. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016644.
  24. Boiko O, Campbell JL, Elmore N, Davey AF, Roland M, Burt J. The role of patient experience surveys in quality assurance and improvement: a focus group study in English general practice. *Health Expect*. 2015 Dec;18(6):1982-94. doi: 10.1111/hex.12298.
  25. Lin Y, Hong YA, Henson BS, et al. Assessing Patient Experience and Healthcare Quality of Dental Care Using Patient Online Reviews in the United States: Mixed Methods Study. *J Med Internet Res*. 2020 Jul 7;22(7):e18652. doi: 10.2196/18652.
  26. Rademakers J, Delnoij D, Nijman J, de Boer D. Educational inequalities in patient-centred care: patients' preferences and experiences. *BMC Health Serv Res*. 2012 Aug 17;12:261. doi: 10.1186/1472-6963-12-261.
  27. Munawarah S, Arifin S, Febriana SKT. Meta-Analysis Study: Examining the Associations between Service Quality, Educational Level, Occupational Background, and Patient Satisfaction in Healthcare Facilities. *River Studies*. 2023;1:104-18. doi: 10.61848/rst.v1i2.6.



# «Заявленное качество жизни»: новые перспективы метода оценки качества жизни пациента в клинической медицине

Сухонос Ю. А.<sup>1</sup>, Никитина Т. П.<sup>2</sup>, Сухонос Н. Ю.<sup>3</sup>, Ионова Т. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ассоциация специалистов и организаций и медицинской сферы деятельности «Серебряный Крест», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

В современных условиях пациентоориентированной медицинской помощи качество жизни пациента является одним из важных критериев комплексной оценки состояния пациента и определения эффективности лечения. В данной статье обсуждаются актуальные методологические аспекты оценки качества жизни и других исходов, сообщаемых пациентом, и сложности интерпретации полученных данных в условиях реальной клинической практики. Представлена новая концепция оценки значимых изменений общего состояния пациента в клинических условиях и предложена новая модель исходов качества жизни до и после лечения. Задекларированы понятия «заявленное качество жизни», «индекс достигнутого качества жизни», «заявленный клинический эффект». Оценка заявленного качества жизни пациента и определение индекса достигнутого качества жизни могут быть использованы в практических целях для реализации принципа пациентоориентированности в клинической медицине.

**Ключевые слова:** качество жизни; удовлетворённость лечением; заявленное качество жизни; индекс достигнутого качества жизни; пациентоориентированная медицина; реальная клиническая практика

**Для цитирования:** Сухонос Ю. А., Никитина Т. П., Сухонос Н. Ю., Ионова Т. И. «Заявленное качество жизни»: новые перспективы метода оценки качества жизни пациента в клинической медицине. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):26–33. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-26-33>. EDN: AAJPJM.

Поступила: 06.06.2024. В доработанном виде: 12.07.2024. Принята к печати: 17.08.2024. Опубликовано: 30.09.2024

## «Declared quality of life»: new perspectives for assessing patients' quality of life in clinical medicine

Yuriy A. Sukhonos<sup>1</sup>, Tatiana P. Nikitina<sup>2</sup>, Nikodim Yu. Sukhonos<sup>3</sup>, Tatyana I. Ionova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Association of Specialists and Organizations and the Medical Field of Activity «Silver Cross», Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Abstract

In modern patient-oriented medical care, quality of life is an important criterion for a comprehensive assessment of the patient's health and evaluation of treatment effectiveness. This article is devoted to the current methodological issues of assessing quality of life and other patient-reported outcomes (PRO) and attempts to reveal the difficulties of interpreting PRO data obtained in real-world clinical practice. A new concept for identifying significant changes in the patient's general health condition in clinical practice is presented, and a new model of quality of life outcomes before and after treatment is considered. The concepts of “declared quality of life”, “index of achieved quality of life” and “declared clinical effect” have been declared. Assessment of the declared quality of life of the patient and determination of the index of the achieved quality of life can be used for practical purposes to implement the principle of patient-oriented care in clinical practice.

**Keywords:** quality of life; treatment satisfaction; declared quality of life; index of the achieved quality of life; patient-oriented medicine; real-world practice

**For citation:** Sukhonos YuA, Nikitina TP, Sukhonos NYu, Ionova TI. «Declared quality of life»: new perspectives for assessing patients' quality of life in clinical medicine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-26-33>. EDN: AAJPJM.

Received: 06.06.2024. Revision received: 12.07.2024. Accepted: 17.08.2024. Published: 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Одним из основных принципов современного здравоохранения является оказание пациентоориентированной медицинской помощи (в зарубежном здравоохранении используют термин «patient-oriented care») [1–3]. В настоящее время в клинической медицине сформирована пациентоориентированная концепция «4П», предусматривающая фокусирование системы здравоохранения на прогнозировании, персонификации, профилактике и активной вовлечённости человека (партисипативности) в сохранение и развитие своего здоровья. Пациентоориентированность предусматривает участие пациента в оценке эффективности лечения [4]. Важной составляющей пациентоориентированности является использование для определения эффективности лечения информации, полученной напрямую от пациента. Речь идёт о так называемых исходах, сообщаемых пациентом (*англ.* patient-reported outcomes; PRO) [5, 6]. Исходы, сообщаемые пациентом, в первую очередь, включают данные о качестве жизни, о спектре и выраженности испытываемых симптомов. В настоящее время исходы, сообщаемые пациентом, широко применяют в клинических исследованиях и при проведении научных исследований в разных разделах медицины. В рамках рандомизированных клинических исследований, посвящённых сравнению эффективности разных программ лечения, качество жизни пациента рассматривается как один из критериев эффективности лечения, наряду с биомедицинскими показателями. Качество жизни может являться как дополнительным, так и основным критерием при определении преимуществ той или иной схемы лечения в рамках разных фаз клинических исследований [7]. Оценка качества жизни и других исходов, сообщаемых пациентом, распространена при проведении пострегистрационных клинических исследований.

Качество жизни и симптомы оценивают с помощью стандартизированных опросников, разработанных с использованием международных рекомендаций [5, 6, 8]. Оценку качества жизни и симптомов в рамках клинических исследований проводят до и в разные сроки после начала лечения в соответствии с целями и задачами. Если в установленные в рамках исследования сроки после начала лечения произошло значимое улучшение качества жизни или снижение выраженности симптомов по сравнению с исходными показателями, можно сделать заключение об эффективности того или иного метода лечения/лекарственного препарата с точки зрения пациента.

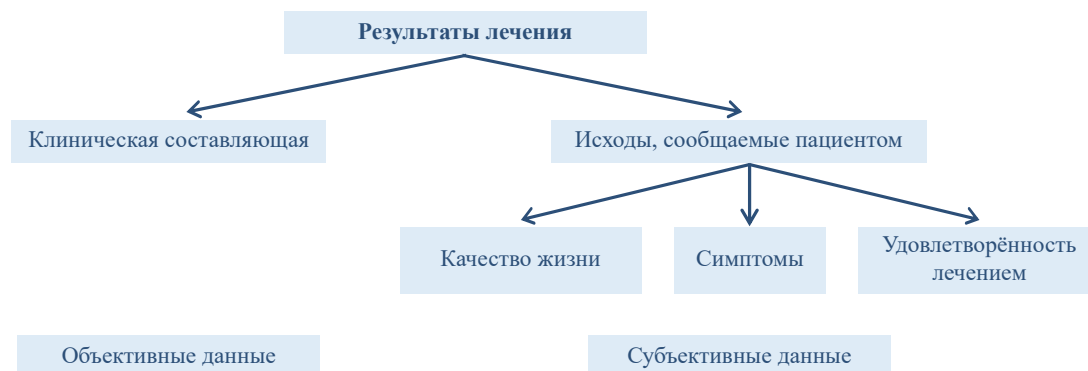
В последнее время в клинической практике в разных разделах медицины наблюдается активное использование метода оценки качества жизни. Применение этого метода в клинической практике — один из важных компонентов реализации принципа пациентоориентированности. Показатели качества жизни у больного до начала лечения, в процессе и после окончания лечения, а также на этапе реабилитации являются существенным дополнением к результатам традиционных методов обследования. Они могут быть использованы для определения эффективности лечения и регистрации побочных эффектов лечения. Следует обратить внимание на то, что оценка качества жизни и симптомов больного в клинической практике способствует более тесному контакту между врачом и пациентом, оптимизирует их взаимодействие и, тем самым, улучшает качество медицинской помощи. Отдельно отметим, что в клинической практике важный индикатор успешного лечения — удовлетворённость пациента его результатами [9, 10]. Для реализации принципа пациентоориентированности в клинической медицине необходимо, чтобы при определении эффекта лечения оценивали клиническую составляющую и исходы, сообщаемые пациентом (рис. 1). В соответствии с этим принципом, эффективным является такое лечение, которое обеспечивает устранение заболевания (его симптомов и проявлений) или контроль над заболеванием, которое улучшает качество жизни пациента, а также такое лечение, при котором пациент удовлетворён его результатами. Однако в клинической практике интерпретация исходов, сообщаемых пациентом, представляет определённые сложности. Здесь следует обратить внимание на, по крайней мере, два требующих пересмотра аспекта. Во-первых, большинство имеющихся опросников оценки качества жизни разработаны для применения в клинических исследованиях, и их применение в клинической практике не вполне информативно, и интерпретация полученных изменений нуждается в доработке. Для некоторых опросников определено «минимальное клинически значимое улучшение» (*англ.* minimal clinically significant difference), т.е. изменение, которое пациент может почувствовать [11]. Однако на данный момент отсутствуют данные о том, достаточно ли для пациента минимального клинически значимого улучшения для того, чтобы он мог считать лечение эффективным. Кроме того, описан эффект изменения минимального клинически значимого улучшения у пациента с течением времени (в зарубежной литературе рассматривается как понятие «response shift») [12, 13]. Так, у пациента с хроническим заболеванием может изме-

няться отношение к значению тех или иных аспектов качества жизни, и уровень изменения его показателей, который для пациента является ощутимым на ранних этапах болезни и лечения, может являться недостаточным по прошествии времени вследствие того, что меняется само отношение больного к факту болезни и лечения и тех его ожиданий, которые связаны с влиянием заболевания и лечения на те или иные стороны жизни пациента. В то же время привыкание к новым условиям жизни, изменившимся при хроническом заболевании, может способствовать переоценке жизненных ценностей пациентом и более высокой оценке своего текущего качества жизни, чем это можно было ожидать. В литературе описано явление завышенной оценки своего качества жизни пациентами с тяжёлыми хроническими заболеваниями после завершения терапии — описаны ситуации, когда показатели качества жизни у пациентов после лечения по тем или иным аспектам даже выше, чем у условно-здоровых лиц [14, 15]. С другой стороны, пациенты с быстрым прогрессированием тяжёлого заболевания могут быть не в состоянии быстро адаптировать свои ожидания к своему стремительно ухудшающемуся состоянию в условиях тяжёлой болезни, что может находить отражение в чрезмерно низкой оценке показателей по разным аспектам качества жизни [16]. Рассмотренные ситуации вносят определённые сложности в выбор методологических

подходов, которые наиболее адекватным образом позволяют оценивать меняющееся качество жизни пациента и определять реальный уровень имеющихся проблем, характеризовать динамику состояния пациента в процессе развития хронического заболевания и его терапии. Сложность представляет трактовка изменения качества жизни, которое может быть связано непосредственно с проявлением заболевания и влиянием побочных эффектов лечения, или определяется (частично или в полной мере) меняющимися ожиданиями пациента.

Другой малоизученный аспект в связи с оценкой эффективности лечения — удовлетворённость пациента лечением. На первый взгляд, эффективный контроль заболевания и улучшение качества жизни пациента после проведённого лечения являются залогом того, что пациент удовлетворён его результатами. Однако в условиях реальной клинической практики пациент может быть не удовлетворён или частично удовлетворён лечением, даже если в результате лечения удалось обеспечить контроль над заболеванием и показатели качества жизни после лечения лучше, чем до его начала. Ключевая проблема состоит в том, что ожидания пациента от лечения не соответствуют наблюдаемому после лечения качеству жизни.

Рассмотрим новые инструменты для оценки значимых положительных изменений состояния пациента в условиях реальной клинической практики.



**Рис. 1.** Современная модель оценки результатов лечения пациента в реальной клинической практике  
**Fig. 1.** A modern model for evaluating the results of patient treatment in real-world clinical practice

#### Исходы, сообщаемые пациентом, для применения в реальной клинической практике

В последние годы в международном научном сообществе проводится работа по созданию опросников оценки качества жизни 4-ого поколения, которые разработаны специально для применения в реальной клинической практике. Эти опросники относятся к опросникам 4-ого поколения, отличительной особенностью которых является фиксация степени

нарушения разных аспектов качества жизни и возможность трактовки состояния пациента в конкретный момент времени. Одним из удачных примеров такого рода инструментов является опросник оценки качества жизни, который разработан специально для применения в реальной клинической практике у пациентов со злокачественными заболеваниями крови HM-PRO [17]. Опросник состоит из двух частей: часть А (24 вопроса) и часть Б (18 вопросов).

Вопросы части А предназначены для определения качества жизни пациентов. На их основе в результате шкалирования формируются четыре шкалы: физическое функционирование, ФФ (7 пунктов), социальное функционирование, СФ (3 пункта), эмоциональное функционирование, ЭФ (11 пунктов) и режим приёма пищи и питья (3 пункта). Вопросы части Б предназначены для оценки симптомов, связанных с заболеванием и лечением. Показатели по шкалам опросника выражают в баллах от 0 до 100: чем выше показатель, тем больше степень нарушения качества жизни и выраженность симптомов. Также при шкалировании опросника предусмотрено определение общих баллов для части А и части Б. Общий балл части А характеризует степень нарушения качества жизни: 0–7 баллов — нет нарушения; 7–25 — незначительное нарушение; 25–41 — умеренное нарушение; 41–74 — сильное нарушение; 74–100 — очень сильное нарушение. Общий балл части Б характеризует степень влияния симптомов на общее состояние пациента: 0–3 балла — нет влияния симптомов; 3–16 — незначительное влияние; 16–29 — умеренное влияние; 29–65 — сильное влияние; 65–100 — очень сильное влияние. Имеется русскоязычная версия инструмента [18, 19]. Здесь стоит отметить, что создание такого опросника — сложный, трудоёмкий и затратный процесс. Создание опросников нового поколения для пациентов с разными заболеваниями представляется едва ли реалистичным и целесообразным в ближайшей перспективе.

Другой пример — новые инструменты для оценки значимого улучшения состояния пациента, а именно улучшения его качества жизни и снижения бремени симптомов в ревматологии [20, 21]. Постоянный контроль результатов лечения является одним из важных элементов современной стратегии ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, направленной на достижение принципиальных целей терапии — ремиссии или низкой воспалительной активности, предупреждения прогрессирования и развития опасных осложнений болезни, а также значительного улучшения качества жизни. Разработанный индекс PASS (*англ.* patient acceptable symptom state; состояние симптомов, приемлемое для пациента) основан на активной оценке самим пациентом динамики состояния [22]. Индекс PASS представляет собой один вопрос о том, считает ли пациент своё состояние приемлемым, с вариантами ответа «да» или «нет». В случае положительного ответа PASS соответствует хорошему состоянию, т.е. по сути, низкой воспалительной активности или ремиссии по мнению пациента. В первой версии PASS в качестве критерия результата лечения использовался показатель уровня

боли: «Если бы Вы остались на всю жизнь с тем же уровнем боли, который вы испытывали в течение последних 48 часов, было бы это приемлемым или неприемлемым для Вас?» [23]. В последующих версиях были использованы более общие формулировки вопроса, и в окончательном варианте индекса PASS была принята формулировка вопроса, не специфичная для конкретного симптома, а отражающую общую информацию о состоянии здоровья пациента [24]. В настоящее время имеется опыт применения этого индекса для разных ревматических заболеваний [25]. Позже был предложен новый показатель — PESS (*англ.* patient experienced symptom state; испытанное пациентом состояние симптомов). PESS является ответом на вопрос: «Подумайте, как ревматоидный артрит повлиял на Вас. Если в ближайшие месяцы Ваше состояние останется таким же, каким было на прошлой неделе, как бы Вы это оценили?» [26]. Ответ предполагает пять уровней — от «очень плохого» до «очень хорошего». Внедрение этих индексов в практическую ревматологию затруднено тем, что нет единого мнения о том, могут ли данные индексы заменить стандартизированные опросники качества жизни или требуется совместное использование этих инструментов. В последнем случае остаётся неясным вопрос об интерпретации полученных данных.

Ещё одним примером являются многочисленные индексы для оценки изменения самочувствия пациента, которые широко используются в разных разделах медицины и могут быть рекомендованы для оценки динамики состояния пациента наряду с использованием опросников качества жизни [27].

#### **«Ожидаемое» качество жизни против «наблюдаемое» качество жизни — «заявленное качество жизни»**

Рассмотренные выше инструменты, разработанные для применения в реальной клинической практике, недостаточно широко охватывают такой важный для пациента аспект, как его удовлетворённость проведённым лечением. Во многом удовлетворённость пациента результатами лечения определяется его ожиданиями [28–30]. Имеются данные о том, что ожидаемое качество жизни и наблюдаемое качество жизни пациентов после проведённого лечения не всегда совпадают, а имеющиеся различия влияют на удовлетворённость лечением [31–34]. В этой связи следует рассмотреть ещё одну важную категорию — цели, которые пациент хочет достичь в результате лечения. Эта категория также относится к исходам, сообщаемым пациентом [35, 36]. Ожидаемое качество жизни во многом определяется целями лечения с точки зрения пациента.

Если цели лечения, с точки зрения, пациента достигнуты, его ожидаемое и наблюдаемое качество жизни после лечения будут близки, соответственно пациент будет удовлетворён результатами лечения. Если цели лечения, с точки зрения, пациента не будут достигнуты, его ожидаемое и наблюдаемое качество жизни после лечения будут отличаться, и пациент будет не удовлетворён результатами лечения. Таким образом, мы подходим к новой категории — «заявленному ка-

честву жизни». Заявленное качество жизни — это качество жизни, основанное на целях пациента в отношении лечения и соответствующее его ожиданиям. По сути, заявленное качество жизни — это возможность баланса между ожидаемым и наблюдаемым после лечения или реабилитации качеством жизни пациента (рис. 2). Заявленное качество жизни во многом зависит от информированности пациента о своём заболевании и проводимом лечении или реабилитации.



**Рис. 2.** Новая модель исходов, сообщаемых пациентом, до и после лечения  
**Fig. 2.** A new model of patient-reported outcomes before and after treatment

Обратим внимание, что информированность пациента о своём заболевании и проводимом лечении — одна из составляющих пациентоориентированной медицинской помощи и условие его вовлечённости в процесс принятия решений в отношении проводимого лечения. Информированность пациента предполагает обсуждение с врачом возможных перспектив в изменении его самочувствия в процессе терапии, исходя из чего становится возможным определение целей лечения с учётом того, как видит эти цели сам пациент в соответствии со своими ожиданиями. В этой связи одной из важных задач лечащего врача на этапе диагностики и выбора оптимальной клинической тактики является доступное информирование пациента (членов его семьи) о его заболевании и возможностях улучшения его состояния с учётом индивидуальных особенностей, что возможно достичь путём создания оптимального формата взаимодействия «пациент-врач» и обсуждения с пациентом, в том числе его ожиданий от лечения. Определение пациентом цели/целей лечения перед его проведением, наряду с оценкой наблюдаемого (текущего) качества жизни — способ оценки заявленного качества жизни. Важно отметить, что цели лечения, которые формулирует в от-

ношении себя пациент, зависят от многих факторов, включая образование, возраст, социальную принадлежность и религиозные взгляды, но так или иначе, они непосредственно связаны с нарушением разных аспектов его текущего качества жизни. При этом для врача важным является его осведомлённость о так называемых нерешённых проблемах пациентов с конкретным заболеванием, другими словами, тех проблемах, которые, несмотря на все достигнутые успехи в лечении данного заболевания, остаются актуальными для этих пациентов. Обсуждение этих аспектов с пациентом — существенный вклад в определение пациентом цели/целей лечения, которые реально достижимы в текущих условиях. Поэтому важным шагом на пути к выбору оптимальных целей лечения каждого конкретного пациента является владение информацией о нерешённых проблемах у пациентов определённой нозологической группы и учёт индивидуальных особенностей пациента с помощью корректной оценки его текущего качества жизни. Ещё один важный аспект — заявленное качество жизни можно рассматривать как психологическую установку пациента на благополучную результативность лечения/реабилитации и положительный исход заболевания. Позитив-

ный настрой пациента, сформированный совместно с врачом, является основой для формулирования целей лечения, которые максимально отвечают его ожиданиям. В итоге оценка текущего качества жизни и определение индивидуальных целей лечения до начала терапии позволяет комплексно сформировать представление о заявленном качестве жизни больного и на основании этой информации корректировать отношение пациента к его заболеванию и лечению для достижения в дальнейшем максимально положительного эффекта терапии («заявленного клинического эффекта») и приближения результатов лечения к его ожиданиям. Оценка заявленного качества жизни может предопределить удовлетворённость пациента лечением, с одной стороны, и конечным результатом лечения, с точки зрения пациента, с другой. Таким образом, результат лечения, репортируемый пациентом, складывается из двух составляющих — наблюдаемого качества жизни после лечения и удовлетворённости

лечением, которые зависят от заявленного качества жизни. Заявленные цели лечения/реабилитации могут быть достигнуты или не достигнуты. В самом общем виде результат лечения, репортируемый пациентом, можно представить в виде индекса достигнутого качества жизни, который складывается из разницы между наблюдаемым до и после лечения/реабилитации качеством жизни, скорректированным на удовлетворённость пациентом лечением (рис. 3). Например, если наблюдаемое после лечения/реабилитации качество жизни улучшилось, и пациент удовлетворён, результатами лечения/реабилитации, результаты лечения, с точки зрения пациента, полностью соответствуют его ожиданиям, индекс равен 1. Если наблюдаемое после лечения/реабилитации качество жизни не улучшилось и/или пациент не удовлетворён результатами лечения/реабилитации, результаты лечения, с точки зрения пациента, не соответствуют его ожиданиям, индекс достигнутого качества жизни меньше 1.



**Рис. 3.** Характеристика индекса достигнутого качества жизни в соответствии с результатом лечения, репортируемым пациентом

**Fig. 3.** Characteristics of the index of the achieved quality of life in accordance with the result of treatment reported by the patient

*Примечание:* в ряде случаев, если имеет место завышенная оценка качества жизни после лечения, индекс достигнутого качества жизни может быть >1.

*Note:* in some cases, if there is an overestimation of the quality of life after treatment, the index of the achieved quality of life may be >1.

Безусловно, оценку результата лечения, репортируемого пациентом, следует проводить в разные сроки после лечения/реабилитации, и результат лечения, полученный сразу после лечения/реабилитации, может не совпадать с оценками, проведёнными в отдалённый период. В условиях пациентоориентированной медицины важным является длительный мониторинг результата лечения, репортируемого пациентом, с максимально возможным приближением индекса достигнутого качества жизни к 1.

Особым вектором развития понятия «заявленное качество жизни» может стать направление в изучении популяционного качества жизни для совершен-

ствования системы мер по маркерному планированию хозяйственной деятельности, корреляции в ходе реализации и оценке эффективности программ социально-экономического и демографического развития самостоятельных регионов Российской Федерации, а также регионов дальнего и ближнего зарубежья [37].

В заключение отметим, что оценка «заявленного качества жизни» пациента и определение индекса достигнутого качества жизни может явиться важным новым аспектом измерения клинических исходов, сообщаемых пациентом, в рамках реализации принципа пациентоориентированности в клинической медицине.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сухонос Юрий Анатольевич** — д. м. н., президент Ассоциации специалистов и организаций и медицинской сферы деятельности «Серебряный Крест», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** sukhonos1@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5684-3935>

**Никитина Татьяна Павловна** — к. м. н., врач-методист отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>

РИНЦ SPIN-код: 5275-8114

**Сухонос Никодим Юрьевич** — курсант 3 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Ионова Татьяна Ивановна** — д. б. н., профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>

РИНЦ SPIN-код: 9290-3160

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

## Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yuriy A. Sukhonos** — Dr. Sci (Med.), President of the Association of specialists and organizations and the medical field of activity «Silver Cross», Saint-Petersburg, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** sukhonos1@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5684-3935>

**Tatiana P. Nikitina** — PhD, Cand. Sci. (Med), Public Health Specialist of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>

RSCI SPIN code: 5275-8114

**Nikodim Yu. Sukhonos** — 3-year cadet of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Tatyana I. Ionova** — Dr. Sci (Biol.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>

RSCI SPIN code: 9290-3160

## Список литературы / References

1. Сковрцова В.И. Национальный проект «Здравоохранение» – путь к инновационной медицине. [rosminzdrav.ru [Internet]. [Skvorczova VI. National project "Healthcare" – the path to innovative medicine (In Russ.)]. Доступно по: [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/045/217/original/Презентация\\_к\\_докладу\\_В.И. Сковрцовой.pdf?1560941849](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/045/217/original/Презентация_к_докладу_В.И. Сковрцовой.pdf?1560941849) Ссылка активна на 27.08.2019.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. doi: 10.17226/10027.
3. Платонова Н.И., Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю. Нормативно-правовые аспекты формирования пациент-ориентированного подхода в системе оказания медицинской помощи в Российской Федерации (на современном этапе). *Медицинское право*. 2020;3:26-31. [Platonova NI, Smyshlyayev AV, Melnikov YuYu. Statutory Aspects of the Establishment of a Patient-Oriented Approach in the Healthcare Delivery System in the Russian Federation (on the Modern Stage). *Medicinskoe pravo*. 2020;3:26-31. (In Russ.)].
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Shared decision making. NICE Guideline [NG197]. 17 June 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng197>
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. (4-е изд., перераб. и доп.) / Под ред. акад. РАН Ю.А. Шевченко. М.: Издательство ХМХЦ им Н.И. Пирогова; 2021. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine*. 4th ed. Ed by Yu.A. Shevchenko. Moscow: National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 2021. (In Russ.)].
6. Fayers PM, Machin D. Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes (3rd ed.). Wiley-Blackwell; 2016.
7. Baldwin M, Spong A, Doward L, Gnanasakthy A. Patient-reported outcomes, patient-reported information: from randomized controlled trials to the social web and beyond. *Patient*. 2011;4(1):11-7. doi: 10.2165/11585530-000000000-00000.
8. NHS Information Centre. Patient Reported Outcomes Measures (PROMs). Retrieved 2012 Sep 1.
9. Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut*. 2004 May;53 Suppl 4(Suppl 4):iv40-4. doi: 10.1136/gut.2003.034322.
10. Микерова М.С., Каровайкина Е.А., Гараева А.С. Разработка и стандартизация критериев оценки удовлетворенности пациента как компонента качества медицинской помощи. *Проблемы стандартизации*

- в здравоохранении. 2019;5-6:24-29. [Mikeroва MS, Karovaykina EA, Garaeva AS. Standard patient satisfaction assessment criteria as a component of medical care quality. *Health Care Standardization Problems*. 2019;5-6:24-29. (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2502201905-06024-029.
11. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J*. 2007 Sep-Oct;7(5):541-6. doi: 10.1016/j.spinee.2007.01.008.
  12. Vanier A, Oort FJ, McClimans L, et al; Response Shift - in Sync Working Group. Response shift in patient-reported outcomes: definition, theory, and a revised model. *Qual Life Res*. 2021 Dec;30(12):3309-3322. doi: 10.1007/s11136-021-02846-w. Epub 2021 Apr 28. Erratum in: *Qual Life Res*. 2021 Dec;30(12):3323-3324. doi: 10.1007/s11136-021-02890-6.
  13. Vanier A, Falissard B, Sébille V, Hardouin J-B. The complexity of interpreting changes observed over time in Health-Related Quality of Life: a short overview of 15 years of research on response shift theory. In: *Perceived health and adaptation in chronic disease. Stakes and future challenge*. New-York: Routledge; 2018. p. 202-230.
  14. Ortega-Gómez E, Vicente-Galindo P, Martín-Rodero H, Galindo-Villardón P. Detection of response shift in health-related quality of life studies: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2022 Feb 5;20(1):20. doi: 10.1186/s12955-022-01926-w.
  15. Schwartz CE, Andresen EM, Nosek MA, Krahn GL; RRTC Expert Panel on Health Status Measurement. Response shift theory: important implications for measuring quality of life in people with disability. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Apr;88(4):529-36. doi: 10.1016/j.apmr.2006.12.032.
  16. Springer International Publishing AG 2018. R. D. MacLeod, L. Block (eds.), *Textbook of Palliative Care*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31738-0\\_8-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31738-0_8-1).
  17. Goswami P, Oliva EN, Ionova T, et al. Paper and electronic versions of HM-PRO, a novel patient-reported outcome measure for hematology: an equivalence study. *J Comp Eff Res*. 2019 May;8(7):523-533. doi: 10.2217/cer-2018-0108.
  18. Ионова Т.И., Банникова А.Е., Быкова А.В., и др. Апробация и валидация русской версии специального опросника HM-PRO для оценки качества жизни у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в реальной клинической практике. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. 2020;35-36:86-104. [Ionova TI, Bannikova AE, Bykova AV, et al. Development and psychometric evaluation of the specific questionnaire for quality of life assessment in patients with hematological malignancies in clinical practice — HM-PRO. *Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research*. 2020;35-36:86-104. (In Russ.)].
  19. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. *Клиническая онкогематология*. 2021;15(2):176-97. [Ionova TI, Andreevskaya EA, Babich EN, et al. Current Quality-of-Life Aspects in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Russian Federation: Overview of the Outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020. *Clinical oncohematology*. 2022;15(2):176-97. (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.
  20. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС, и др. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):361-368. [Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, et al. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):361-368 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-361-368.
  21. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2020;14(2):90-96. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. «I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):90-96. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96.
  22. Tubach F, Wells GA, Ravaud P, Dougados M. Minimal clinically important difference, low disease activity state, and patient acceptable symptom state: methodological issues. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):2025-9.
  23. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):34-7. doi: 10.1136/ard.2004.023028.
  24. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JF, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec 15;55(6):960-3. doi: 10.1002/art.22342.
  25. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1699-707. doi: 10.1002/acr.21747.
  26. Duarte C, Santos E, da Silva JAP, et al. The Patient Experienced Symptom State (PESS): a patient-reported global outcome measure that may better reflect disease remission status. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 1;59(11):3458-3467. doi: 10.1093/rheumatology/keaa149.
  27. Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *J Man Manip Ther*. 2009;17(3):163-70. doi: 10.1179/jmt.2009.17.3.163.
  28. El-Haddad C, Hegazi I, Hu W. Understanding Patient Expectations of Health Care: A Qualitative Study. *J Patient Exp*. 2020 Dec;7(6):1724-1731. doi: 10.1177/2374373520921692.
  29. A'aqoulah A, Kuyini AB, Albalas S. Exploring the Gap Between Patients' Expectations and Perceptions of Healthcare Service Quality. *Patient Prefer Adherence*. 2022 May 23;16:1295-1305. doi: 10.2147/PPA.S360852.
  30. Berhane A, Enquselassie F. Patient expectations and their satisfaction in the context of public hospitals. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Sep 22;10:1919-1928. doi: 10.2147/PPA.S109982.
  31. Barth J, Kern A, Lüthi S, Witt CM. Assessment of patients' expectations: development and validation of the Expectation for Treatment Scale (ETS). *BMJ Open*. 2019 Jun 17;9(6):e026712. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026712.
  32. Rosenberger PH, Jokl P, Cameron A, Ickovics JR. Shared decision making, preoperative expectations, and postoperative reality: differences in physician and patient predictions and ratings of knee surgery outcomes. *Arthroscopy*. 2005 May;21(5):562-9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.02.022.
  33. Panda N, Haynes AB. Prioritizing the Patient Perspective in Oncologic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jan;27(1):43-44. doi: 10.1245/s10434-019-07753-6.
  34. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012 Oct;27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6.
  35. Minichsdorfer C, Zeller O, Kirschbaum M, Berghoff AS, Bartsch R. Expectations and perception of cancer treatment goals in previously untreated patients. The EXPECT trial. *Support Care Cancer*. 2021 Jul;29(7):3585-3592. doi: 10.1007/s00520-020-05826-x.
  36. Wu A, Snyder C. Getting ready for patient-reported outcomes measures (PROMs) in clinical practice. *Healthc Pap*. 2012;11(4):48-53. doi: 10.12927/hcpap.2012.22705.
  37. Ионова Т.И., Кирил В.Н., Шейдорова А.С., и др. Популяционное исследование качества жизни населения Чукотского автономного округа. *Экология человека*. 2019;8:41-49. [Ionova TI, Kirin VN, Sheidorova AC, et al. A Population Study of the Quality of Life of The Habitancy of the Chukotka Autonomous Area. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2019;8:41-49]. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0862-8-41-49.



# Противомикробные препараты как этиологический фактор развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза по данным российской базы спонтанных сообщений

Терёхина Е. Н.<sup>1,2</sup>, Асеевская И. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относят к серьёзным нежелательным реакциям (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП). Знание ЛП-триггеров важно для предупреждения НР.

**Цель.** Изучить структуру противомикробных препаратов, приводящих к развитию ССД и ТЭН.

**Методы.** Объект исследования — спонтанные сообщения (СС), поступившие в национальную базу «Фармаконадзор» с 01.04.2019 по 31.12.2023 гг. Включались СС о развитии ССД или ТЭН. Проведён анализ подозреваемых ЛП группы J по АТХ классификации.

**Результаты.** Из 170 включённых СС противомикробные препараты в качестве подозреваемых отмечены в 69, их количество составило 103. 75 ЛП приходилось на антибактериальные (лидировали бета-лактамы,  $n = 46$ ), 21 — на противовирусные средства.

**Заключение.** В структуре противомикробных ЛП-триггеров 72,8% являлись антибактериальными, а 20,4% — противовирусными средствами.

**Ключевые слова:** спонтанные сообщения; синдром Стивенса — Джонсона; токсический эпидермальный некролиз; противомикробные препараты; фармаконадзор

**Для цитирования:** Терёхина Е. Н., Асеевская И. Л. Противомикробные препараты как этиологический фактор развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза по данным российской базы спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):34–36. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-34-36>. EDN: QIJFMA.

**Поступила:** 17.07.2024. **В доработанном виде:** 19.08.2024. **Принята к печати:** 15.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Anti-infective drugs as etiologic factors for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis according to the Russian database of spontaneous reports

Elizaveta N. Terekhina<sup>1,2</sup>, Irina L. Asetskaia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

## Annotation

**Relevance.** Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are serious adverse drug reactions (ADRs) associated with drug use. Knowledge of drug triggers is important for ADR prevention.

**Objective.** To study the structure of anti-infective drugs that cause the development of SJS and TEN.

**Methods.** We studied spontaneous reports (SRs) submitted to the Russian National Pharmacovigilance database from 01.04.2019 to 31.12.2023. SRs about the development of SJS or TEN were included. Suspected drugs in group J according to the ATC classification were analyzed.

**Results.** Among the 170 included SRs, anti-infectives were noted as suspects in 69, and the total number of drugs was 103. 75 drugs were antibacterial (beta-lactams were leading,  $n = 46$ ), and 21 were antiviral agents.

**Conclusion.** In terms of the structure of anti-infective drug triggers, 72.8% were antibacterial drugs and 20.4% were antiviral agents.

**Keywords:** spontaneous reports; Stevens–Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; antimicrobials; pharmacovigilance

**For citation:** Terekhina EN, Asetskeya IL. Anti-infective drugs as etiologic factors for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis according to the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):34–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-34-36>. EDN: QIJFMA.

**Received:** 17.07.2024. **Revision received:** 19.08.2024. **Accepted:** 15.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — редкие, тяжёлые заболевания кожи и слизистых оболочек, причиной развития которых чаще всего является применение лекарственных препаратов (ЛП), как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. Более 200 ЛП могут являться триггерами развития ССД и ТЭН, наиболее часто — это антибиотики, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [1–3]. По данным разных авторов структура ЛП-триггеров ССД и ТЭН различается, что связывают с генетическими особенностями этнических групп и практикой применения ЛП [2]. Это объясняет необходимость изучать проблему ССД и ТЭН на национальном уровне.

### Цель исследования / Objective

Изучить структуру противомикробных препаратов, приводящих к развитию ССД и ТЭН на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений.

### Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объект исследования — СС о НР, поступившие в национальную базу данных «Фармаконадзор 2.0» в период с 01.04.2019 по 31.12.2023 гг. Критерии включения на первом этапе: кодирование репортером НР, развившихся на территории РФ, терминами «синдром Стивенса — Джонсона» или «токсический эпидермальный некролиз»; критерии невключения: дубликаты и невалидные СС. Затем были отобраны СС, в которых подозреваемый ЛП относился к группе J (Противомикробные препараты для системного применения) согласно АТХ классификации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019.

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

Всего за изучаемый период в базу «Фармаконадзор 2.0», поступило 170 СС о ССД и ТЭН, в развитии

которых подозревалось 356 ЛП. Противомикробные препараты указывали в 69 СС (40,6%, 69/170), их количество составило 103 (28,9% от общего числа ЛП-триггеров).

Средний возраст пациентов составил  $41 \pm 24,5$  лет (мин — 1 год, макс — 93 года). Женский пол указывался в 58% СС, мужской в 42%. На ССД пришлось 24 СС (34,8%), на ТЭН — 45 СС (65,2%). Во всех случаях НР были оценены репортёрами, как серьёзные.

При анализе структуры противомикробных препаратов, приведших к развитию ССД/ТЭН, 72,8% ЛП ( $n = 75$ ) пришлось на антибактериальные препараты. Лидировали бета-лактамы — 61,3% (46/75), при этом доля пенициллинов составила 21,3% (16/75), цефалоспоринов — 34,7% (26/75), карбапенемов — 5,3% (4/75). Среди отдельных представителей следует отметить цефтриаксон 20% (15/75) и амоксициллин 10,7% (8/75). Реже указывали макролиды — 14,7% (11/75) и фторхинолоны — 8% (6/75). По данным крупного метаанализа [2] среди антибактериальных препаратов, которые являлись причиной ССД/ТЭН, лидировали сульфаниламиды — 32%, по нашим данным, на эту группу пришлось всего 2 случая — 2,7%. Такое различие можно объяснить более редким использованием сульфаниламидов в связи с высокой резистентностью к ним и их назначением по строго ограниченному показанию.

20,4% подозреваемых ЛП ( $n = 21$ ) относились к противовирусным препаратам, более одного случая приходилось на ацикловир ( $n = 4$ ), ламивудин ( $n = 3$ ), тенофовир ( $n = 3$ ), фавипиравир ( $n = 3$ ). Оставшиеся 7 подозреваемых ЛП распределились по трём подгруппам: противогрибковые ЛП ( $n = 3$ ), вакцины ( $n = 3$ ), противотуберкулёзные ( $n = 1$ ).

### Выводы / Conclusion

В нашем исследовании 28,9% ЛП, подозреваемых в развитии ССД и ТЭН, относились к противомикробным препаратам. В этой группе 72,8% ЛП-триггеров являлись антибактериальными, а 20,4% — противовирусными препаратами. ЛП — лидерами были бета-лактамы — антибиотики, среди отдельных представителей — цефтриаксон.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Терёхина Елизавета Николаевна** — Ординатор 1-го года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

**Асецкая Ирина Львовна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

## ABOUT THE AUTHORS

**Elizaveta N. Terekhina** — 1st year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN code: 9997-4685

**Irina L. Asetskaya** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN code: 1189-2854

## Список литературы / References

1. Cheng L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 26;12:588063. doi: 10.3389/fphar.2021.588063.
2. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023 Apr 1;159(4):384-392. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6378.
3. Abulatan IT, Ben-David SG, Morales-Colon LA, et al. A Compilation of Drug Etiologies of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus.* 2023 Nov 13;15(11):e48728. doi: 10.7759/cureus.48728.



# Анализ спонтанных сообщений в педиатрической популяции: синдром Стивена Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, индуцированные антибактериальными препаратами

Кустов Ю. О.<sup>1</sup>, Терёхина Е. Н.<sup>1,2</sup>, Асецкая И. Л.<sup>1</sup>, Бутранова О. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Синдром Стивена Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — реакции гиперчувствительности, вовлекающие кожные покровы; могут возникать в ответ на приём лекарственных препаратов и характеризуются особенно тяжёлым течением у детей.

**Цель.** Изучить структуру антибактериальных препаратов (АБП), вовлечённых в развитие ССД и ТЭН в педиатрической популяции.

**Методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование спонтанных сообщений (СС), поступивших в национальную базу данных «Фармаконадзор 2.0» в период с 01.04.2019 по 31.12.2023 гг.

**Результаты.** Большая часть подозреваемых АБП относилась к  $\beta$ -лактамам (76,0%): пенициллины — 47,4%, цефалоспорины — 52,6%. Реже регистрировались амфениколы (12,0%), макролиды (8,0%) и фторхинолоны (4,0%).

**Заключение.** Лидирующая группа АБП, вызывающих СД и ТЭН у детей, бета-лактамы.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; нежелательные реакции; педиатрическая популяция; синдром Стивенса — Джонсона; токсический эпидермальный некролиз, бета-лактамы

**Для цитирования:** Кустов Ю. О., Терёхина Е. Н., Асецкая И. Л., Бутранова О. И. Анализ спонтанных сообщений в педиатрической популяции: синдром Стивена Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, индуцированные антибактериальными препаратами. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):37–39. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-37-39>. EDN: RFDIXW.

Поступила: 02.05.2024. В доработанном виде: 12.08.2024. Принята к печати: 24.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

## Analysis of spontaneous reports from a pediatric population: Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by antibacterial drugs

Yury O. Kustov<sup>1</sup>, Elizaveta N. Terekhina<sup>1,2</sup>, Irina L. Asetskaia<sup>1</sup>, Olga I. Butranova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are cutaneous hypersensitivity reactions that can be induced by drugs and are particularly severe in children.

**Objective.** To study the structure of antibacterial drugs (ABs) involved in the development of SJS and TEN in pediatric populations.

**Methods.** Retrospective pharmacoepidemiologic study of spontaneous reports (SRs) entered into the Russian National Pharmacovigilance database during the period 01.04.2019 – 31.12.2023.

**Results.** The majority of suspected drugs were  $\beta$ -lactams (76.0%), with penicillin accounting for 47.4% and cephalosporins — for 52.6%. Amphenicols (12.0%), macrolides (8.0%), and fluoroquinolones (4.0%) were less frequently reported.

**Conclusion.** The most common group of ABs that induce SJS and TEN in children is the group of  $\beta$ -lactam antibiotics.

**Keywords:** pharmacovigilance; adverse drug reactions; pediatric population; Stevens — Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis, beta-lactams

**For citation:** Kustov YuO, Terekhina EN, Asetskeya IL, Butranova OI. Analysis of spontaneous reports from a pediatric population: Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by antibacterial drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):37–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-37-39>. EDN: RFDIXW.

**Received:** 02.05.2024. **Revision received:** 12.08.2024. **Accepted:** 24.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) — чрезвычайно тяжёлые кожные реакции гиперчувствительности. В числе ряда этиологических факторов развития данных состояний рассматривается приём лекарственных препаратов (ЛП), лидирующие позиции среди которых занимают противоэпилептические и антибактериальные ЛП [1].

## Цель исследования / Objective

Изучить структуру антибактериальных препаратов (АБП), вовлечённых в развитие ССД и ТЭН в педиатрической популяции на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений.

## Материалы и методы / Materials and methods

Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объект исследования — спонтанные сообщения (СС), поступившие в национальную базу данных «Фармаконадзор 2.0» в период с 01.04.2019 по 31.12.2023 гг. В работу включались СС, возраст пациентов в которых был от 0 до 17 лет, нежелательные реакции (НР) в которых были закодированы репортером терминами «синдром Стивенса — Джонсона» или «токсический эпидермальный некролиз» и развились на территории РФ. Исключались дубликаты и невалидные СС. Далее были отобраны СС, в которых подозреваемый препарат относился к АБП. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019.

## Результаты / Results

Итоговое число релевантных СС с ССД и ТЭН составило 51. АБП рассматривались в качестве подозреваемых ЛП в 16 СС (31,4% от общего числа СС). Общее количество АБП составило 25, что составляет 43,1% (25/58) от общего количества подозреваемых ЛП-триггеров.

Средний возраст пациентов составил  $9,0 \pm 4,4$  года (мин — 1 год, макс — 14 лет), женский пол указан в 8 СС (50%), мужской — в 6 СС (37,5%), в 2 СС (12,5%) пол не был указан.

Все НР являлись серьёзными. Распределение СС по критерию серьёзности выглядит следующим образом: «угроза жизни» — 4 СС, «госпитализация или её продление» — 11 СС, «клинически значимое событие» — 1 СС.

В 6 СС репортер указывал одновременно несколько подозреваемых АБП. Среднее количество АБП среди данных СС составило  $2,3 \pm 0,8$  ЛС (мин — 2, макс — 4).

Структура проанализированных АБП представлена в таблице. Большая часть подозреваемых ЛП относилась к  $\beta$ -лактамам, при этом доля пенициллинов составила 47,4% (9/19), цефалоспоринов — 52,6% (10/19). Среди отдельных представителей  $\beta$ -лактамов АБП стоит отметить амоксициллин (21% от всех  $\beta$ -лактамов;  $n = 4$ ), амоксициллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (26,3% от всех  $\beta$ -лактамов;  $n = 5$ ), цефтриаксон (26,3% от всех  $\beta$ -лактамов;  $n = 5$ ).

Таблица  
Структура антибактериальных препаратов  
Table

| The structure of antibacterial drugs |        |      |
|--------------------------------------|--------|------|
| Группа                               | Кол-во | %    |
| $\beta$ -лактамы                     | 19     | 76,0 |
| Амфениколы (хлорамфеникол)           | 3      | 12,0 |
| Макролиды (азитромицин)              | 2      | 8,0  |
| Фторхинолоны (левофлоксацин)         | 1      | 4,0  |

## Выводы / Conclusion

В педиатрической популяции в структуре подозреваемых в развитии ССД и ТЭН лекарственных средств АБП составили 43,1%. По данным нашего исследования среди АБП-триггеров преобладали  $\beta$ -лактамные антибиотики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кустов Юрий Олегович** — Студент VI курса Медицинского факультета РУДН, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** yoq100v@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4859-4322>

**Терёхина Елизавета Николаевна** — Ординатор 1 года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация; в. с. центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

**Асецкая Ирина Львовна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

**Бутранова Ольга Игоревна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

РИНЦ SPIN-код: 6284-0777

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yury O. Kustov** — Sixth year student of the Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** yoq100v@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4859-4322>

**Elizaveta N. Terekhina** — 1-year resident of the Department of General and Clinical Pharmacology, Moscow, Russian Federation; Leading Specialist of the Pharmacovigilance Center, IMCEUAOSMP of Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN code: 9997-4685

**Irina L. Asetskaya** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN code: 1189-2854

**Olga I. Butranova** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

RSCI SPIN code: 6284-0777

## Список литературы / References

1. Charlton OA, Harris V, Phan K, et al. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(7):426-439. doi: 10.1089/wound.2019.0977.



# Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях

Бондарева И. Б.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>1,2</sup>, Асецкая И. Л.<sup>1</sup>, Терёхина Е. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Риск развития нежелательных лекарственных реакций представляет серьёзную проблему фармако-терапии, здравоохранения и общества в целом. Выявление «сигналов» безопасности в пострегистрационном периоде является важной задачей фармаконадзора. Системы спонтанного репортирования по-прежнему широко используются для идентификации таких сигналов на основе данных реальной клинической практики. Различные статистические методы и алгоритмы были разработаны для этих целей в рамках как частотного, так и Байесовского подхода в статистике. Статистические методы могут использоваться и для анализа факторов риска, обусловленных индивидуальными особенностями пациентов (демографические характеристики, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия). Выявление подгрупп пациентов с высоким риском нежелательных реакций очень важно для персонализации фармако-терапии.

**Цель.** Рассмотреть проблемы и особенности разработанных другими авторами и опубликованных статистических методов анализа баз данных спонтанных сообщений, что может быть полезно для корректного проведения статистического анализа и интерпретации данных пассивного фармаконадзора.

**Методы.** В работе мы представили известные и наиболее часто используемые частотные, или классические, методы для проведения корректного статистического анализа спонтанных сообщений. Эти методы выявления «сигнала» и их модификации для анализа влияния факторов пациента относительно просты в понимании, интерпретации и вычислении на основе таблиц сопряжённости 2x2: отношение шансов репортирования (ROR); коэффициент пропорциональности репортирования (PRR), тест на основе нормальной аппроксимации. Были обсуждены также различные подходы к проблеме множественных сравнений в рамках пассивного фармаконадзора.

**Результаты.** В качестве примера упоминавшиеся выше статистические методы были применены для анализа различий в отношении фактора «пол» для репортирования нежелательной реакции «печеночная токсичность» по данным Российской базы данных фармаконадзора. Эти тесты позволили идентифицировать лекарственные препараты, для которых при анализе печёночной токсичности наблюдалась значительная диспропорциональность в отношении фактора «пол» по сравнению с другими нежелательными реакциями. Результаты всех представленных статистических методов были сопоставимы.

**Выводы.** Несмотря на многочисленные потенциальные источники систематической ошибки и известные ограничения, большие базы данных спонтанных сообщений остаются широко используемым, эффективным и относительно недорогим подходом пострегистрационного фармаконадзора. С применением корректных статистических методов базы данных спонтанных сообщений представляют собой ценный источник информации для формулирования гипотез, а также для выявления факторов риска и популяций риска.

**Ключевые слова:** база данных спонтанных сообщений, фармаконадзор; сигнал безопасности; нежелательная реакция; анализ диспропорциональности; отношение шансов репортирования; коэффициент пропорциональности репортирования; данные реальной клинической практики

**Для цитирования:** Бондарева И. Б., Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Терёхина Е. Н. Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):40–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-40-54>. EDN: QSWFWW.

Поступила: 30.07.2024. В доработанном виде: 30.08.2024. Принята к печати: 15.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

## Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data

Irina B. Bondareva<sup>1</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, Irina L. Asetskaya<sup>1</sup>, Elizaveta N. Terekhina<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Pharmacovigilance Center of Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** Risk of adverse drug reactions (ADRs) is a serious issue in pharmacotherapy and a major public health concern. Safety signal detection during the post-marketing phase is one of the most important goals of drug safety surveillance. Spontaneous reporting systems (SRS) are still widely used to identify safety signals based on real-world data. Various data mining statistical methods have been developed for this purpose, and they are classified into frequentist and Bayesian approaches. Statistical methods can also be used for the analysis of patient-related risk factors (demographic characteristics, concomitant diseases or medications). Identification of patients at high ADR risk is important for personalized pharmacotherapy.

**Objective.** To present and review issues and features of the statistical methods for SRS data, developed by other authors and published in the literature, this tool may be useful for appropriate statistical analysis and accurate interpretation of passive surveillance data.

**Methods.** In this paper, we present the known and commonly used frequentist or classical methods for correct statistical analysis of spontaneous reports. These methods for signal detection and their modification for drug-host factor interaction analysis are relatively easy to understand, interpret, and compute based on the contingency 2x2 tables: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), and normal approximation test. Different approaches to the multiple comparison problem in passive safety surveillance settings were also discussed.

**Results.** As an example, the aforementioned methods were applied to analyze sex disparities in liver toxicity based on the spontaneous reports extracted from the Russian National Pharmacovigilance database. The tests identified drugs for which liver toxicity demonstrates significant disproportionality regarding sex compared with other AEs. The results of all statistical methods were similar.

**Conclusions.** Although spontaneous report databases are subject to numerous potential sources of bias and well-known limitations, these large-scale databases remain a widely used, effective, and relatively inexpensive approach for post-marketed drug surveillance. With the use of correct statistical methods, spontaneous reporting databases can provide valuable information for hypothesis generation, which should be investigated further, as well as essential data on the evaluation of risk factors and risk populations.

**Keywords:** spontaneous reporting adverse event database; pharmacovigilance; safety signal; adverse drug reaction; disproportionality analysis; Reporting Odds Ratio; Proportional Reporting Ratio; real-world data

**For citation:** Bondareva IB, Zyryanov SK, Asetskaya IL, Terekhina EN. Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):40–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-40-54>. EDN: QSWFWW.

**Received:** 30.07.2024. **Revision received:** 30.08.2024. **Accepted:** 15.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Даже лекарственные препараты (ЛП), успешно прошедшие процесс регистрации и разрешённые к использованию в клинической практике, не могут считаться абсолютно безопасными. В регистрационных клинических исследованиях принимает участие ограниченное число пациентов, соответствующих относительно строгим критериям отбора. Эти пациенты редко относятся к особым популяциям, таким как пожилые и новорождённые, пациенты с нарушением почечной или печёночной функции, беременные женщины и др. По сравнению с участниками клинических исследований пациенты в реальной клинической практике могут иметь больше

сопутствующих заболеваний, включая серьёзные медицинские состояния, могут получать больше препаратов сопутствующей терапии, могут иметь более широкий спектр степени тяжести заболевания, могут использовать лекарственный препарат “off-label”.

Кроме того, включаемое в клинические исследования на поздних фазах разработки число пациентов оценивается обычно из необходимости тестирования статистической гипотезы в отношении показателя (ей) эффективности, а не безопасности, что достаточно часто не позволяет выявить относительно редкие нежелательные реакции (НР). В предрегистрационных клинических исследованиях невозможно также выявить отсроченные побочные эффекты и токсичность при длительном применении ЛП.

Поэтому идентификация «сигналов» нежелательных реакций (НР) при получении ЛП является важной задачей фармаконадзора в пострегистрационном периоде. Что означает «сигнал» в контексте анализа безопасности? Под термином «сигнал» принято понимать признаки, указывающие на возможность новых непредвиденных побочных эффектов ЛП, а также новых аспектов, включающих в себя изменения частоты, распространения НР (например, по полу, возрасту, территории), продолжительности, степени тяжести или исходу НР<sup>1</sup>.

Выделяют методы пассивного надзора (*англ. passive surveillance methods*), основанные, например, на анализе баз данных (БД) спонтанных сообщений (СС), и активного надзора (*англ. active surveillance methods*) — активного мониторинга, предполагающего планирование и организацию сбора информации с целью выявления неблагоприятных эффектов. Соответствующие статистические методы тоже имеют ряд особенностей, связанных, в том числе, со структурой информации.

Источники данных для выявления нежелательных лекарственных реакций в пострегистрационном периоде могут классифицироваться как «только числитель» (*англ. numerator-only*), например, БД СС, и «числитель и знаменатель» (*англ. numerator-plus-denominator*), например, данные клинических исследований или записи электронных медицинских карт. Под числителем при этом принято понимать точное общее число субъектов, у которых произошло событие — НР, а под знаменателем — общее число пациентов, получавших препарат.

Это различие выражается в возможности использовать эти данные для идентификации и/или количественной оценки уровня риска, ассоциирующегося с применением лекарственных средств, для определённой популяции, а также для установления с различной степенью определённости причинно-следственной связи между получением ЛП и появлением НР (события) («ЛП-НР»).

Известны различные статистические методы и алгоритмы интеллектуального анализа данных (*англ. data mining*) в рамках как частотного, так и Байесовского подхода в статистике, для решения задачи поиска сигнала безопасности лекарственных средств и количественной его оценки на основе БД СС или с использованием собираемых данных реальной клинической практики. Обзоры этих методов даны в работах [1–3]. *Мотринчук А. III. и соавт.*

представили систематический обзор методов выявления сигналов безопасности лекарственных препаратов с использованием регулярно собираемых медицинских данных [4].

## Цель / Objective

Рассмотреть статистические вопросы и особенности анализа баз данных спонтанных сообщений, что может быть полезно для корректного проведения статистического анализа и интерпретации данных такого типа.

## Методы / Methods

Статистический анализ данных пассивного надзора имеет ряд особенностей, в частности, связанных с так называемой проблемой «отсутствия знаменателя». Эта проблема возникает, например, поскольку в базах данных спонтанных сообщений есть только информация о числе сообщений о НР типа  $i$ , связанных с получением ЛП  $j$ , но нет информации об общем числе пациентов, получавших этот препарат  $j$ . Таким образом, невозможно оценить долю пациентов, у которых развилась  $i$ -НР при получении  $j$ -препарата, от числа пациентов популяции безопасности (получавших  $j$ -препарат), как это обычно делается в клинических исследованиях или от числа назначений препарата  $j$ . В связи с особенностями данных, кроме того, нет возможности использовать информацию о длительности экспозиции (*exposure*) при получении пациентами изучаемого ЛП. Без модификаций традиционные статистические методы не могут использоваться для корректного проведения анализа данных так называемого «пассивного надзора» (*англ. passive surveillance*).

Пассивный надзор обычно предполагает решение двух основных типов задач выявления «сигнала» частотными и Байесовскими методами:

1. для данного препарата выявить НР с высоким уровнем диспропорциональной частоты репортирования (*англ. reporting rate*), что может рассматриваться как «сигнал» НР для определённого препарата;
2. для данной НР выявить препараты с высоким уровнем диспропорциональной частоты репортирования, что может рассматриваться как «сигнал» препарата для определённой НР.

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (в ред. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 г. № 81).

В рамках частотного подхода к статистике для пассивного надзора обычно используются:

1. расчёт показателей (точечные оценки с соответствующим доверительным интервалом): отношение шансов репортирования (*англ.* Reporting Odds Ratio; ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (*англ.* Proportional Reporting Ratio; PRR) [5];
2. применение критерия Хи-квадрат [6];
3. метод, основанный на отношении правдоподобия (*англ.* likelihood ratio test; LRT) [7].
4. информационный компонент (*англ.* information component; IC) [1, 8].

Описания Байесовских методов и методов искусственного интеллекта представлены, например, в работах [9–12]. Сравнительный анализ различных методов поиска сигнала безопасности можно найти в статье [3]. По мнению большинства авторов, ни один из методов не имеет абсолютного преимущества перед другими, и основная рекомендация — интерпретировать результаты на основе одновременного применения нескольких методов.

В последние десятилетия были разработаны и внедрены в практику различные методы анализа диспропорциональности для поиска «сигнала» безопасности на основе БД СС. В данной работе мы рассмотрим наиболее простые в практическом применении методы частотного подхода, которые можно использовать без специального программного обеспечения. Детали алгоритмов этих методов различаются, но в общем виде можно сказать, что они рассчитывают суррогатные «наблюдаемые к ожидаемым» отношения, в которых наблюдаемая частота сообщений для каждой изучаемой комбинации «ЛП-НР» сравнивается с частотой репортирования НР среди всех препаратов или среди определённого подмножества препаратов на основе модели независимости.

В основном эти методы используют таблицу сопряжённости 2x2, структура которой несколько отличается от традиционной для эпидемиологических исследований случай — контроль, когортных и клинических исследований. В случае данных пассивного наблюдения структура таблицы сопряжённости для изучения ассоциации получения определённого *j*-ЛП с появлением сообщения об определённой *i*-НР состоит из пересечения строк и столбцов, содержащих число сообщений, относящихся к препарату *j* против остальных препаратов (не *j*-ЛП) и *i*-НР против остальных НР (не *i*-НР). Это — попытка заменить отсутствующую в базе данных информацию о по-

лучении *j*-ЛП без развития *i*-НР. В результате такая концепция «случай — не случай» (*case — non-case*) (впервые подход использован в работе [13]) становится похожим на традиционный дизайн исследования «случай — контроль». Случаи состоят из всех записей, соответствующих определённой НР интереса, а «не случаи» — записи о других НР. То есть, принцип состоит в сравнении препаратов (*англ.* drug exposure), например, всех препаратов, указанных как причина НР в спонтанных сообщениях (оценённый уровень отношения к препарату не ниже «возможная связь»), для случаев и контроля, собранных в заданный период времени.

Таблица 1

Таблица сопряжённости 2x2 для числа событий: комбинация *j*-препарата и *i*-НР интереса (обозначения на основе [14])

Table 1

The 2x2 contingency table for the event reporting counts of drug *j* and *i* ADR (AE) of interest combination (notation based on [14])

|                          | Препарат <i>j</i>     | Другие препараты (не <i>j</i> )         | Всего                   |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| НР <i>i</i>              | $n_{ij}$ (A)          | $n_{i.} - n_{ij}$ (B)                   | $n_{i.}$ (A+B)          |
| Другие НР (не <i>i</i> ) | $n_{.j} - n_{ij}$ (C) | $n_{..} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij}$ (D) | $n_{..} - n_{i.}$ (C+D) |
| Всего                    | $n_{.j}$ (A+C)        | $n_{..} - n_{.j}$ (B+D)                 | $n_{..}$ (A+B+C+D)      |

Примечания. Для «клетки» *ij* частота  $E_{ij} = \frac{n_{i.}n_{.j}}{n_{..}}$  — ожидаемое число сообщений  $n_{ij}$  для пары *j*-препарата и *i*-НР при условии нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации между препаратом и изучаемой НР. Большинство методов анализа основаны на вероятностной модели, включающей параметризацию расхождения между  $n_{ij}$  и  $E_{ij}$ .

Notes. For *ij*-cell, frequency  $E_{ij} = \frac{n_{i.}n_{.j}}{n_{..}}$  — the expected number of the reports  $n_{ij}$  with ADR (AE) *i* and drug *j* under the null hypothesis of no association between the drug and ADR (AE). The majority of analysis methods are based on probabilistic model that includes parametrization of discrepancy between  $n_{ij}$  and  $E_{ij}$ .

Таким образом, пропорциональный подход предполагает оценку долей изучаемой НР (или групп реакций) для определённых препаратов интереса, а компаратором (контролем) при этом будут остальные препараты (или группа препаратов) из базы данных.

На основе таблицы сопряжённости 2x2 для числа сообщений о *i*-НР для *j*-ЛП (см. табл. 1) могут быть рассчитаны показатели диспропорциональности для выявления «сигнала» безопасности по данным СС, например, коэффициент пропорциональности

репортирования (PRR) и отношение шансов репортирования (ROR). Для сопоставимости с другими исследованиями таблицы и последующие расчёты даны в двух вариантах обозначений, наиболее часто используемых в подобных работах.

### Отношение шансов репортирования (Reporting Odds Ratio; ROR)

Оценка отношения шансов  $ROR_{ij}$ , что определённая  $i$ -НР будет репортирована у пациентов, получающих определённый  $j$ -ЛП по сравнению с пациентами, получающими другие ЛП, может быть получена на основе Таблицы сопряжённости 1 по следующей формуле [5]:

$$ROR_{ij} = \frac{n_{ij}(n_{..} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij})}{(n_{i.} - n_{ij})(n_{.j} - n_{ij})} = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}, \quad (1)$$

Обычно  $ROR_{ij}$  анализируют после логарифмического преобразования. Значение  $ROR_{ij}$  не определено, когда знаменатель равен 0, то есть, когда или разность  $(n_{i.} - n_{ij})$ , или  $(n_{.j} - n_{ij})$  равна нулю. На основе нормальной аппроксимации и дельта-метода [15] можно показать, что логарифм от  $ROR_{ij}$  имеет приближенно нормальное распределение ( $N$ ) со средним значением  $\log(ROR_{ij})$  и дисперсией  $\sigma_{ROR_{ij}}^2$ :

$$\log(ROR_{ij}) \sim N \left( \log(ROR_{ij}), \sigma_{ROR_{ij}}^2 \right), \quad (2)$$

где дисперсия задаётся формулой:

$$\sigma_{ROR_{ij}}^2 \approx \frac{1}{n_{ij}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{ij})} + \frac{1}{n_{.j} - n_{ij}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{i.} - n_{.j} + n_{ij})} = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}.$$

Тогда двусторонний  $100 \cdot (1 - \alpha)\%$  доверительный интервал для  $ROR_{ij}$  может быть оценён по формуле:

$$\exp \left\{ \log(ROR_{ij}) \pm z_{1-\alpha/2} \sigma_{ROR_{ij}} \right\}, \quad (3)$$

где  $z_{1-\alpha/2} = \Phi(1 - \alpha/2)$  и  $\Phi$  — интегральная функция стандартного нормального распределения.

Для фиксированной пары  $i$ -НР и  $j$ -ЛП тестируется нулевая гипотеза  $H_0: ROR_{ij} = 1$  против односторонней альтернативы  $H_A: ROR_{ij} > 1$  на одностороннем уровне значимости  $\alpha/2$  ( $\alpha = 0,05$ ). То есть, если нижняя граница рассчитанного двустороннего 95%-ного доверительного интервала для  $ROR_{ij}$  больше 1, такой результат можно интерпретировать как наличие «сигнала» безопасности — диспропорциональная частота  $i$ -НР для  $j$ -ЛП.

### Коэффициент пропорциональности репортирования (Proportional Reporting Ratio; PRR)

Коэффициент PRR представляет собой отношение доли пациентов с сообщениями об определённой НР при получении определённого ЛП к доле пациентов с сообщениями о такой же НР при получении других препаратов, то есть, идентифицируется препарат с повышенным риском события интереса. Оценка  $PRR_{ij}$  для пары  $j$ -ЛП и  $i$ -НР может быть получена на основе Таблицы сопряжённости 1 по следующей формуле [16]:

$$PRR_{ij} = \frac{n_{ij}(n_{..} - n_{.j})}{n_{.j}(n_{i.} - n_{ij})} = \frac{A \cdot (B + D)}{(A + C) \cdot B}, \quad (4)$$

Логарифм от  $PRR$  имеет приближенно нормальное распределение ( $N$ ) со средним значением  $\log(PRR_{ij})$  и дисперсией  $\sigma_{PRR_{ij}}^2$ :

$$\log(PRR_{ij}) \sim N \left( \log(PRR_{ij}), \sigma_{PRR_{ij}}^2 \right), \quad (5)$$

где дисперсия задаётся формулой:

$$\sigma_{PRR_{ij}}^2 \approx \frac{1}{n_{ij}} - \frac{1}{n_{.j}} + \frac{1}{(n_{i.} - n_{ij})} - \frac{1}{(n_{..} - n_{.j})} = \frac{1}{A} - \frac{1}{A + C} + \frac{1}{B} - \frac{1}{B + D}.$$

Тогда двусторонний  $100 \cdot (1 - \alpha)\%$  доверительный интервал для  $PRR_{ij}$  может быть оценён по формуле:

$$\exp \left\{ \log(PRR_{ij}) \pm z_{1-\alpha/2} \sigma_{PRR_{ij}} \right\}, \quad (6)$$

где  $z_{1-\alpha/2} = \Phi(1 - \alpha/2)$  и  $\Phi$  — интегральная функция стандартного нормального распределения, а критерий для принятия решения в отношении  $i$ -НР о наличии диспропорциональности аналогичен критерию, описанному выше для показателя  $ROR$ .

В некоторых случаях в качестве точки отсечения для наличия сигнала диспропорциональности может использоваться более высокий уровень, например значение 1,2 (20% увеличение) или 2 (2-кратное увеличение).  $P$ -значение из критерия  $\chi^2$  (с поправкой на непрерывность или без неё) на основе таблицы сопряжённости 2x2 также может использоваться для выявления сигнала безопасности отдельно или в комбинации с критериями для параметров  $ROR$  и  $PRR$ . Для теста  $\chi^2$  также может в качестве критерия «сигнала» использоваться комбинация условий: значение критерия  $\chi^2 \geq 4, n_{ij} \geq 3$ . Таким образом, на основе каждого метода оценивается значение показателя, которое

сравнивается с заранее установленным критическим, или пороговым, значением (*англ.* threshold). Значение показателя, превышающее установленное критическое значение, рассматривается как диспропорционально высокая частота сообщений для изучаемой пары «ЛП-НР», что, в свою очередь, означает ассоциацию между получением ЛП и появлением НР, или «сигнал», который нуждается в дальнейшем изучении и подтверждении другими методами. Слишком низкие пороговые значения приводят огромному числу выявленных «сигналов» для дальнейшего изучения. А слишком высокие пороговые значения, наоборот, приводят к отсроченному выявлению или к невозможности выявить важные «сигналы» безопасности. Рекомендуется принимать решение о наличии «сигнала» безопасности для изучаемой пары «ЛП-НР» на основе результатов не одного, а нескольких методов [3].

Авторы [16] предложили проводить вычисления для выявления «сигнала» безопасности при  $n_{ij} \geq 3$ , чтобы снизить вероятность ложноположительного результата. Есть рекомендации повысить этот порог до 5 случаев.

Если  $(n_{i.} - n_{ij}) \approx n_{i.}$  и  $(n_{.j} - n_{ij} + n_{ij}) \approx n_{.j} - n_{i.}$ , показатель  $ROR_{ij} \approx PRR_{ij}$ .

База данных пассивного надзора включает множество сообщений, связанных с различными ЛП, получаемыми при различных медицинских состояниях и заболеваниях пациентами разных популяций. Наиболее простые статистические алгоритмы обнаружения «сигнала» безопасности не учитывают какие-то различия при таком разнообразии и используют одинаковые веса для информации обо всех препаратах, заболеваниях и пациентах. Такое упрощённое игнорирование различий и потенциальных вмешивающихся факторов (*англ.* confounding factors) может привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам при выявлении «сигнала».

Принимая во внимание особенности статистического анализа данных СС, некоторые авторы предлагают повысить сопоставимость групп в исследованиях «случай — не случай», используя коррекцию на ковариаты с помощью логистической регрессии (бинарная случайная переменная ответа определяется наличием/отсутствием  $i$ -НР в  $k$ -сообщении), метод «сопоставления оценок склонностей» (*англ.* propensity score), а также применять стратификацию или для более точного выявления «сигнала» анализ диспропорциональности проводить в подгруппах на

основе ковариат [7, 17–19]. Практический пример сопоставления описан, например, в работе [20].

Как это принято в эпидемиологии, для снижения систематической ошибки, связанной с вмешивающимися факторами (какая-то переменная ассоциируется и с препаратом (*англ.* drug exposure), и с событием интереса), методы стратификации и анализ в подгруппах могут помочь в выявлении «сигнала»<sup>2</sup> [21–24]. Эти стратегии несколько различаются в плане статистического анализа:

1. Использование подгрупп, определяемых ковариатами: различные показатели диспропорциональности для выявления сигнала оцениваются внутри каждой из подгрупп. Считается, что сигнал безопасности выявлен, если установленные критерии выполняются внутри любой подгруппы.

2. Стратификация: общая мера диспропорциональности оценивается как взвешенное среднее значение среди всех подгрупп с помощью стандартных методов. Сигнал считается выявленным, если установленные критерии выполняются для обобщённого значения показателя.

Более подробно преимущества и недостатки этих методов при идентификации «сигнала» безопасности на основе БД СС обсуждаются в работе [25].

### Изучение факторов, влияющих на частоту репортирования НР

Ещё одна важная задача анализа данных СС — изучение факторов, или ковариат, например, пола, возраста, сопутствующих заболеваний, влияющих на частоту сообщений о каких-то определённых НР при получении определённого ЛП — взаимовлияние препарата и ковариаты (*англ.* drug-host factor interaction). Однако статистические методы для корректного решения этой задачи намного реже обсуждаются в литературе по сравнению методами выявления «сигнала» безопасности.

Нулевая гипотеза при анализе влияния фактора состоит в том, что появление НР (сообщения) не зависит от значения ковариаты интереса. Методы стратификации и корректуры на ковариаты, которые могут применяться для решения этой задачи, были разработаны не с целью оценить эффект ковариаты, а в основном для модификации оценки эффекта в связи с наличием влияющих факторов. Авторы [14] предложили специальные методы для тестирования гипотезы о наличии зависимости частоты НР от ко-

<sup>2</sup> Screening for adverse reactions in EudraVigilance (EMA/849944/2016). EMA; 2016. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf)

вариаты. При этом авторы предлагают использовать модифицированные ими Таблицы 2 и 3, аналогично задаче поиска «сигнала» безопасности. Отличие от решения задачи поиска «сигнала» состоит в том, что Таблицы сопряжённости 2 и 3 конструируются двумя способами: по ЛП или по НР соответственно.

Задача состоит в поиске диспропорциональности в частоте сообщений об изучаемой НР для разных уровней изучаемого фактора. Для простоты будем считать, что у фактора есть два уровня (например, пол: 1) женщины и 2) мужчины или возраст: 1) моложе 65 лет и 2) 65 лет и старше), хотя в общем случае уровней фактора может быть больше двух. Частотные таблицы для анализа могут быть представлены в двух вариантах. При одном подходе таблица сопряжённости 2x2 строится для определённой НР и поиска препаратов с диспропорциональностью в отношении изучаемого фактора (см. табл. 2). При другом подходе с помощью Таблицы 3 можно рассматривать определённый препарат и искать НР, которые демонстрируют необычные паттерны для изучаемого фактора по сравнению с другими НР. Представленные ниже формулы основаны на структуре Таблицы 2, для решения задач на основе Таблицы 3 потребуются очевидные модификации.

Данные представляются в матричном виде для данной  $i$ -НР, и данного  $j$ -ЛП. Обозначим  $n_{ij}^{(k)}$  — число сообщений для  $i$ -НР и  $j$ -ЛП по градациям изучаемого фактора  $k$  ( $k=1,2$ ), например, пол — женщины и мужчины. Частота для каждой группы  $E_{ij}^{(k)} = \frac{n_{ij}^{(k)} n_{ij}}{n_i}$  — ожидаемое значение числа сообщений  $n_{ij}^{(k)}$  для пары  $j$ -ЛП и  $i$ -НР и соответствующей градации фактора  $k$  при условии нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации между препаратом и фактором интереса.

Таблица 2

Таблица сопряжённости 2x2 для числа сообщений (событий) для  $j$ -ЛП по уровням изучаемого фактора (Группа 1 и 2), для  $i$ -НР интереса (обозначения на основе [14])

Table 2

The 2x2 contingency table for the event counts of drug  $j$  and host factor categories given a specific  $i$  ADR (AE) (notation based on [14])

|                            | Группа 1                      | Группа 2                      | Всего               |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Препарат $j$               | $n_{ij}^{(1)}(A)$             | $n_{ij}^{(2)}(B)$             | $n_{ij}(A+B)$       |
| Другие препараты (не $j$ ) | $n_i^{(1)} - n_{ij}^{(1)}(C)$ | $n_i^{(2)} - n_{ij}^{(2)}(D)$ | $n_i - n_{ij}(C+D)$ |
| Всего                      | $n_i^{(1)}(A+C)$              | $n_i^{(2)}(B+D)$              | $n_i(A+B+C+D)$      |

Примечания: (1) — обозначение Группы 1 и (2) — обозначение Группы 2 на основе градаций изучаемого фактора.

Notes: (1) — Group 1 and (2) — Group 2 based on host factor categories.

Приведём несколько наиболее простых для реализации методов решения задачи оценки влияния фактора. Более подробно эти и другие более сложные методы представлены в [14].

#### Тест на основе нормальной аппроксимации для различий между долями

На основе таблицы сопряжённости (см. табл. 2) рассмотрим в предположении нулевой гипотезы (об отсутствии различий) для  $i$ -НР и определённой градации изучаемого фактора разность долей для двух подгрупп, получавших и не получавших  $j$ -ЛП:  $\frac{n_{ij}^{(1)}}{n_{ij}}$  и  $(n_i^{(1)} - n_{ij}^{(1)}) / (n_i - n_{ij})$ . Конструирование тестовой статистики для сравнения долей на основе аппроксимации нормальным распределением, использование нормирования и шкалирования (опускаем математические выкладки, их можно найти, например, в [14]) приводит к финальному выражению для  $Z$ -статистики, распределение которой может быть приближенно описано стандартным нормальным распределением  $N(0,1)$ :

$$Z_{ij} = \frac{\sqrt{n_{ij}} \left( \frac{n_{ij}^{(1)}}{n_{ij}} - \frac{n_i^{(1)}}{n_i} \right)}{\sqrt{\frac{n_i^{(1)}}{n_i} \left( 1 - \frac{n_i^{(1)}}{n_i} \right)}} = \frac{\sqrt{(A+B)} \left( \frac{A}{(A+B)} - \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \right)}{\sqrt{\frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \left( 1 - \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)} \right)}} \sim N(0,1), \quad (7)$$

По рассчитанному значению  $Z$ -статистики можно оценить соответствующее  $p$ -значение каждого индивидуального двустороннего теста о влиянии изучаемого фактора для пары  $i$ -НР и  $j$ -ЛП. Это  $p$ -значение может использоваться для тестирования гипотезы о статистически значимом влиянии изучаемого фактора на частоту сообщений о  $i$ -НР для  $j$ -ЛП.

Таблица 3

Таблица сопряжённости 2x2 для числа сообщений (событий) для  $i$ -НР интереса по уровням изучаемого фактора (Группа 1 и 2), для  $j$ -ЛП (обозначения на основе [14])

Table 3

The 2x2 contingency table for the event counts of  $i$  ADR (AE) and host factor categories given a specific drug  $j$  (notation based on [14])

|                     | Группа 1                      | Группа 2                      | Всего               |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| НР $i$              | $n_{ij}^{(1)}(A)$             | $n_{ij}^{(2)}(B)$             | $n_{ij}(A+B)$       |
| Другие НР (не $i$ ) | $n_j^{(1)} - n_{ij}^{(1)}(C)$ | $n_j^{(2)} - n_{ij}^{(2)}(D)$ | $n_j - n_{ij}(C+D)$ |
| Всего               | $n_j^{(1)}(A+C)$              | $n_j^{(2)}(B+D)$              | $n_j(A+B+C+D)$      |

Примечания: (1) — обозначение Группы 1 и (2) — обозначение Группы 2 на основе градаций изучаемого фактора.

Notes: (1) — Group 1 and (2) — Group 2 based on host factor categories.

### Расчёт подгрупповых отношений ROR и PRR для изучения влияния фактора

Было показано, как отношение шансов репортирования (ROR) и коэффициент пропорциональности репортирования (PRR) могут использоваться для задачи выявления «сигнала» безопасности по данным СС на основе таблицы сопряжённости 1. При этом показатели PRR и ROR используются для количественного выражения силы ассоциации между «подозреваемым» ЛП и НР интереса.

Подход на основе вычисления отношений PRR и ROR может быть распространён на решение задачи выявления фактора, влияющего на частоту репортирования НР, с использованием БД СС на основе Таблицы 2 [14]:

$$PRR_{ij} = \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.} - n_{ij})} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}, \quad (8)$$

$$ROR_{ij} = \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}^{(2)}}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.}^{(2)} - n_{ij}^{(2)})} = \frac{A/B}{C/D}, \quad (9)$$

На основе аппроксимации, для больших значений  $n_{ij}$  в предположении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциации и при использовании дельта-метода приходим к следующим приближенно нормальным распределениям для логарифма PRR и ROR соответственно формулы 10 и 11 (опускаем для простоты промежуточные выкладки, см. [14]):

$$\sqrt{n_{ij}} \left\{ \log PRR_{ij} - \log \left( \frac{p_i}{(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})/(n_{i.} - n_{ij})} \right) \right\} \sim N(0, \sigma_{PRR_{ij}}^2), \quad (10)$$

где

$$\sigma_{PRR_{ij}}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{n_{ij}^{(1)}}{p_i(n_{i.}^{(1)} - n_{ij}^{(1)})} \right\}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{(A+C)}{p_i((A+C) - p_i(A+B))} \right\}^2,$$

$p_i = \frac{n_{i.}^{(1)}}{n_{i.}} = \frac{(A+C)}{(A+B+C+D)}$  — доля одной из градаций изучаемого фактора среди всех записей.

$$\sqrt{n_{ij}} \left\{ \log ROR_{ij} - \log \left( \frac{p_i(1-p_i)}{(n_{i.}^{(1)}/n_{ij} - p_i)/(n_{i.}^{(2)}/n_{ij} - (1-p_i))} \right) \right\} \sim N(0, \sigma_{ROR_{ij}}^2), \quad (11)$$

где

$$\sigma_{ROR_{ij}}^2 = p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{n_{ij}^{(1)}/n_{ij}}{p_i(n_{i.}^{(1)}/n_{ij} - p_i)} + \frac{n_{ij}^{(2)}/n_{ij}}{(1-p_i)(n_{i.}^{(2)}/n_{ij} - (1-p_i))} \right\}^2 =$$

$$= p_i(1 - p_i) \left\{ \frac{(A+C)/(A+B)}{p_i((A+C)/(A+B) - p_i)} + \frac{(B+D)/(A+B)}{(1-p_i)((B+D)/(A+B) - (1-p_i))} \right\}^2.$$

Используя полученные аппроксимации нормального распределения, можно рассчитать Z-критерии, выполнить соответствующие тесты для пары ЛП и НР в отношении изучаемого фактора и рассчитать двусторонние 95%-ные доверительные интервалы для подгрупповых показателей PRR и ROR.

Для простоты все формулы для анализа влияния факторов были приведены для случая фактора с 2 градациями, хотя расширение этих тестов возможно и на случай фактора с числом градаций больше 2.

### Множественное тестирование

Методы выявления «сигнала» НР обычно используют эмпирические пороговые значения, которые не учитывают проблему множественного тестирования. Однако выявление «сигнала» НР или ассоциации с фактором может быть рассмотрено в контексте этой проблемы из-за возможного тестирования большого числа статистических гипотез при включении в анализ нескольких НР и/или нескольких ЛП.

Допустим, в рамках проблемы множественного тестирования необходимо тестировать  $J$  нулевых гипотез, часть из которых справедливы, и предположим, гипотезам соответствуют  $p$ -значения. В результате процедуры тестирования семейства гипотез мы можем или не можем отвергнуть каждую из индивидуальных гипотез. При этом можно выделить случаи, когда результат тестирования оказывается ложноположительным или когда результат оказывается ложноотрицательным. Один из вариантов ошибок при множественном тестировании — так называемая общая (групповая) ошибка первого рода (*англ.* the family-wise error rate; FWER), или вероятность хотя бы одного ложноположительного результата при тестировании семейства гипотез. Контролировать FWER на уровне  $\alpha$  означает, что вероятность иметь хотя бы один ложноположительный результат не превышает заданный уровень  $\alpha$ . Известно несколько процедур, позволяющие осуществлять подобный контроль. Среди них наиболее часто используется классическая процедура Бонферрони [26], которая основана на скорректированном уровне значимости для тестирования каждой нулевой гипотезы из семейства  $J$  гипотез:

$$p_i < \alpha/J, \quad (12)$$

Поправка Бонферрони представляет собой достаточно строгий и консервативный метод контроля, но его мощность оказывается очень низкой при большом числе гипотез  $J$ , что может привести к росту риска ложноотрицательных результатов, то есть, к пропуску истинных сигналов/ассоциаций.

Разные процедуры разработаны для проблемы множественного тестирования и контроля FWER [27]. В работе [14] авторы использовали нисходящую процедуру, относящуюся к классу так называемых процедур максимум  $T$  (max  $t$ -test) [28]. Кратко эта процедура может быть описана так:

Пусть  $T_1, T_2, \dots, T_J$  — неотрицательные значения тестовой статистики, уровень значимости  $\alpha$  принадлежит диапазону  $(0,1)$ , и пусть  $T_{\max} = \max_{j=1, \dots, J} T_j$ .  $T_{\max, \alpha}$  —  $1-\alpha$ -квантиль  $T_{\max}$  при условии справедливости групповой нулевой гипотезы. Групповую нулевую гипотезу можно отвергнуть, если  $T_{\max} > T_{\max, \alpha}$ , из чего следует, что каждая  $j$ -индивидуальная нулевая гипотеза отвергнута при  $T_j > T_{\max, \alpha}$ . Квантиль может быть рассчитан с использованием функции распределения стандартного нормального распределения.  $(1-\alpha)$  — квантиль максимума абсолютных значений  $J$  независимых случайных величин, распределённых по стандартному нормальному закону, может быть аппроксимирована выражением  $(1 - \alpha/2)^{1/J}$ .

Альтернативный и более мощный подход к контролю ошибок при множественном тестировании — показатель ошибки ложных обнаружений, FDR (англ. false discovery rate) — ожидаемая доля ложных отклонений (ложноположительных результатов) от всех отклонений нулевых гипотез в наборе. Контроль FDR возможен, например, с помощью восходящей процедуры Бенджамина-Хохберга [29], в которой рассчитанные  $p$ -значения  $J$  тестов упорядочивают в порядке возрастания:  $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_J$ . Групповая нулевая гипотеза может быть отвергнута, если есть любое значение  $1 \leq l \leq J$  такое, что  $p_l \leq \frac{l}{J} \alpha$ , тогда можно отвергнуть все индивидуальные нулевые гипотезы, относящиеся к  $p$ -значениям  $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_k$ , где  $k$  — максимальное целое число, удовлетворяющее соотношению  $p_k \leq \frac{k}{J} \alpha$ , а  $\alpha$  — выбранное значение FDR. Также может быть использована корректировка упорядоченных  $p$ -значений с помощью умножения  $i$ -того  $p$ -значения на множитель  $J/i$ . Полученные скорректированные  $p$ -значения сравниваются с выбранным уровнем  $\alpha$ .

Методы Байесовского подхода к проблеме множественного тестирования при поиске «сигнала» безопасности можно найти, например, в работе [30].

Для иллюстрации анализа данных при решении задачи изучения факторов, влияющих на частоту определённой НР, на основе БД СС мы рассчитали

представленные выше показатели диспропорциональности для фактора «Пол» при репортировании НР «печёночная токсичность» (НР определялась на основе наличия в сообщении хотя бы одного термина из заранее созданного списка предпочтительных терминов при кодировании с помощью словаря MedDRA, аналогично представленному в работе [14]) по данным подсистемы «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. Всего список состоял из 53 терминов, включая повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня билирубина крови, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, токсический гепатит, гепатит, острая печёночная недостаточность, печёночная недостаточность, нарушение функции печени, отклонение от нормы результата функциональной печёночной пробы, гепатотоксичность, повышение уровня печёночных ферментов, поражение печени, гепаторенальная недостаточность, повышение уровня желчных кислот, гепатоцеллюлярное поражение, гепатит холестатический, желтуха и другие.

В нашу работу мы включили СС о печёночной токсичности, поступившие в национальную базу фармаконадзора, с 01.04.2019 г. по 31.03.2024 г. (общий период составил 5 лет). Только ЛП, указанные в СС в качестве основного подозреваемого в развитии печёночной токсичности, учитывались в анализе. СС с пропущенными данными про пол пациента исключались из анализа, также как дубликаты и невалидные записи. Валидность СС определялась в соответствии с разделом VII, п. 407 «Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС»<sup>3</sup>. Кроме того, из анализа были исключены ЛП с малым числом сообщений об изучаемой НР.

Все расчёты в нашей работе проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 26.

## Результаты / Results

В литературе всё больше встречается работ, посвящённых изучению влияния пола на эпидемиологию, клинические проявления и результаты лечения различных заболеваний, а также различиям фармакокинетики и фармакодинамики, частоты и тяжести НР, в том числе печёночной токсичности при применении ЛП [31]. В литературе встречается вывод, что

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (в ред. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 г. № 81)

женщины, в среднем, имеют более высокий риск лекарственного поражения печени (англ. drug induced liver injury; DILI) [31–33]. Но встречаются работы, авторы которых не рассматривают женский пол как общий фактор риска для DILI, а только в случае получения определённых ЛП [34, 35].

Для выбранных в работе ЛП влияние пола на частоту НР и, в частности, связанных с развитием печёночной токсичности (DILI), либо было документировано в литературе, либо может быть объяснено на основе особенностей их фармакокинетики и/или фармакодинамики [35–37]. Большинство этих препаратов рассматривалось авторами [38] как препараты с относительно высоким риском тяжёлой острой печёночной недостаточности (англ. acute Liver Injury; ALL). Для выбранных нами ЛП статистически значимая диспропорциональность в отношении пола по сравнению с другими препаратами была выявлена и авторами [14] по базе данных FDA (Adverse Event Reporting Systems; FAERS).

Поскольку результаты исследований пола как риск-фактора для печёночной токсичности, в том

числе на основе БД СС, достаточно противоречивы, мы приводим наши результаты анализа только с целью демонстрации возможности использования приведённых методов статистического анализа.

Как пример, Таблица 4 представлена в соответствии со структурой Таблицы 3 (для печёночной токсичности и 11 выбранных ЛП оценивается диспропорциональность репортирования для изучаемой градации (женщины) фактора «Пол» по сравнению с другими НР при получении соответствующего препарата). Для каждого изучаемого ЛП «случаи» представлены сообщениями о печёночной токсичности, а «не случаи» — сообщениями о любых других НР, вызванных этим препаратом.

Разные показатели выявления диспропорциональности привели к похожим статистическим выводам. Полученные выводы о статистически значимой диспропорциональности на нескорректированном уровне значимости 5% для 8 из 11 анализируемых препаратов не меняются при корректировке из-за множественных сравнений, например, с помощью метода Бенджамина-Хохберга. Для метформина

Таблица 4

**Z-оценки стандартного нормального распределения (Z-score) и соответствующие нескорректированные p-значения для различных показателей анализа влияния фактора «Пол»**

Table 4

**Z-scores and corresponding unadjusted p-values for different methods of investigation of drug-host factor (Sex) interactions**

| Препарат    | Печёночная токсичность, Мужчины | Нет печёночной токсичности (другие НР), Мужчины | Печёночная токсичность, Женщины | Нет печёночной токсичности (другие НР), Женщины | Z — значение (score), нормальная аппроксимация | p-значение для нормальной аппроксимации | Z-значение для PRR | p-значение для PRR | Z-значение для ROR | p-значение для ROR |
|-------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Адалimumаб  | 86                              | 969                                             | 1374                            | 2929                                            | 13,2599                                        | < 0,00001                               | 12,6368            | < 0,00001          | 18,4049            | < 0,00001          |
| Циклоспорин | 47                              | 740                                             | 81                              | 656                                             | 3,3782                                         | 0,00073                                 | 2,9848             | 0,00284            | 3,4429             | 0,00058            |
| Доксициклин | 19                              | 206                                             | 150                             | 327                                             | 5,7966                                         | < 0,00001                               | 5,3074             | < 0,00001          | 7,3889             | < 0,00001          |
| Этанерцепт  | 106                             | 3187                                            | 1487                            | 9952                                            | 15,0397                                        | < 0,00001                               | 13,8629            | < 0,00001          | 22,2801            | < 0,00001          |
| Метформин   | 57                              | 1590                                            | 97                              | 2166                                            | 1,2843                                         | 0,19905                                 | 1,2329             | 0,21762            | 1,3097             | 0,19030            |
| Ранитидин   | 6                               | 93                                              | 117                             | 273                                             | 4,2414                                         | 0,00002                                 | 4,0060             | 0,00006            | 6,3160             | < 0,00001          |
| Венлафаксин | 26                              | 395                                             | 83                              | 731                                             | 2,2545                                         | 0,02416                                 | 2,1112             | 0,03475            | 2,4600             | 0,01389            |
| Парацетамол | 213                             | 1173                                            | 1043                            | 2497                                            | 8,8097                                         | < 0,00001                               | 8,4087             | < 0,00001          | 9,8906             | < 0,00001          |
| Аспирин     | 120                             | 3908                                            | 91                              | 3135                                            | - 0,3928                                       | 0,69441                                 | - 0,3988           | 0,69007            | - 0,3941           | 0,69349            |
| Ибупрофен   | 70                              | 1014                                            | 148                             | 1337                                            | 3,0151                                         | 0,00257                                 | 2,8013             | 0,00509            | 3,1510             | 0,00163            |
| Мелоксикам  | 7                               | 131                                             | 21                              | 418                                             | - 0,1344                                       | 0,89311                                 | - 0,1353           | 0,89239            | - 0,1325           | 0,89463            |

Примечание: Положительные Z-значения показателя соответствуют наблюдаемой диспропорциональности в сторону более частого репортирования НР у женщин.

Note: Positive Z-score values correspond to the observed disproportionality of reporting (women are more likely than men).

наблюдаемая диспропорциональность не достигла статистической значимости. Для парацетамола документированное в литературе влияние пола на частоту печёночной токсичности [37] выражено проявилось в нашей работе с помощью изучаемых показателей. Влияние пола наблюдалось и для ибупрофена, но для мелоксикама и аспирина подобная диспропорциональность выявлена не была. Упомянувшееся в литературе влияние пола также наблюдалось в нашей работе для этанерцепта и циклоспорина.

### Обсуждение / Discussion

Известны методологические ограничения и потенциальные причины систематической ошибки данных СС — недорепортирование, выборочное репортирование, более интенсивное репортирование для нового препарата, общественный интерес к заболеванию/ препарату, пропущенные значения/ неполная и/или неточная информация в самих сообщениях и другие. Кроме того, считается, что чаще репортируются сообщения о НР для ожидаемых соотношений между препаратом и НР, и это потенциально тоже может приводить к систематической ошибке отбора и конфаундингу (*англ.* confounding). На поступление сообщений о НР могут влиять разные факторы, в том числе, возможно, что характеристики репортированных сообщений могут отличаться от нерепортированных случаев НР в терминах тяжести, времени до возникновения и т. п., что тоже может привести к систематической ошибке. Однако все эти закономерности нужно интерпретировать с осторожностью в связи с отсутствием компаратора при проведении анализа влияния различных характеристик на частоту репортирования [39]. Особенности данных СС приводят к тому, что валидность рассчитанных на их основе частот вызывает вопросы, а риски, ассоциирующиеся с получением ЛП, часто недооцениваются [40]. С другой стороны, есть определённые предпосылки для ложноположительного выявления «сигнала» безопасности [41].

Даже при всех известных ограничениях БД СС широко используются для анализа безопасности и переносимости ЛП. Такие БД содержат большое число записей о НР (побочных эффектах ЛП) и часто используются для раннего выявления «сигнала» специфических НР.

Известны большие базы данных такого типа, среди них глобальная база данных Всемирной организации здравоохранения VigiBase (the World Health Organization's Global Individual Case Safety Report database system), база данных Европейского агент-

ства по лекарственным средствам EudraVigilance, база данных FDA (the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) и другие. Относительно недавно была создана ещё одна международная база данных о НР лекарственных средств — единая информационная база данных Евразийской экономической комиссии ЕАЭС. Сравнение международных БД спонтанных сообщений можно найти в работе [42].

Статистические методы пассивного надзора сравнивают частоту сообщений для определённой НР при получении определённого препарата с частотой этой НР для других препаратов, или, другими словами, сравнивают наблюдаемое число сообщений для комбинации «ЛП-НР» с ожидаемым числом сообщений в предположении отсутствия ассоциации между ЛП и НР. Общее число сообщений может использоваться как знаменатель и для вычисления доли всех НР, которые изучаются (НР интереса). При таком пропорциональном подходе эта доля может сравниваться с соответствующими значениями для других препаратов для выявления сигнала НР. Вычисление ожидаемых значений основано на сообщениях, не относящихся к изучаемому препарату, и предполагается, что эти сообщения относятся к самым разным препаратам, большинство которых не ассоциируется с изучаемой НР.

Нужно иметь в виду ещё одну особенность такого подхода — некоторые ЛП, которые относят к «другим» (не *j*-ЛП) или некоторые НР, которые относят к «другим» (не *i*-НР), могут коррелировать с изучаемым *j*-ЛП и/или с *i*-НР. Многие методы анализа данных и определения «сигнала», включая анализ диспропорциональности, не учитывают такую корреляцию, и это ещё одно ограничение пассивного наблюдения. Поэтому относительно недорогие и легко выполняемые методы идентификации сигнала используются обычно для формулирования гипотезы, которая затем должна формально тестироваться в клиническом исследовании с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Так основная цель метода анализа диспропорциональности — проанализировать потенциальную связь применения *j*-ЛП и возникновения *i*-НР. В качестве примера можно рассмотреть изучение ассоциации между использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDs) и возникновением тяжёлых некротических инфекций мягких тканей. Анализ «случай — не случай», выполненный с использованием французской БД СС за период 2000–2004 гг. позволил сделать такой же вывод о наличии связи, как и более трудоёмкий, но более точный метод, — исследование случай — контроль [20]. Для минимизации система-

тической ошибки отбора и влияния вмешивающихся факторов в качестве контроля в анализе «случай — не случай» случайным образом подбирали по 6 записей (без заболеваний кожи) для каждой записи случай, сопоставляя их по возрасту, полу и году репортирования  $\pm 1$  год. Этот пример подтверждает возможность использования такого метода для выявления сигнала безопасности до организации более сложных фармакоэпидемиологических исследований.

Анализ диспропорциональности также применим в случае редких и/или неспецифических НР. Другое важное приложение этого метода — автоматическая генерация нового, ранее неизвестного, «сигнала» НР в кратчайшие сроки после выхода ЛП на рынок с использованием больших БД СС о НР.

Принимая во внимание указанные ограничения подхода «случай — не случай», не рекомендуется использовать этот метод для изучения рисков всех препаратов без лежащей в основе проверяемой ассоциации биологической фармакодинамической гипотезы, иначе полученные результаты могут оказаться ошибочными. Результаты метода диспропорциональности могут рассматриваться только как результаты поискового исследования в контексте идентификации «сигнала» НР. Такие исследования количественно оценить риск не могут. В частности, интерпретация показателя ROR может быть только в терминах увеличения риска репортирования НР, а не риска самой НР [43]. Кроме того, важным при использовании метода диспропорциональности является вопрос валидации случаев по спонтанным сообщениям в контексте фармакологических и медицинских аспектов проводимого анализа.

Следует дополнительно подчеркнуть, что результаты применения такого статистического подхода могут отражать диспропорциональность репортирования, которая, в свою очередь, может быть результатом действия вмешивающихся факторов, артефактов репортирования, различных подходов к кодированию или комбинации различных причин. То есть, выявленная ассоциация может отражать, но не обязательно подразумевает причинно-следственную связь «ЛП-НР».

Важным также является вопрос выбора группы контроля (среди препаратов или событий) при расчёте диспропорциональности, поскольку он может значительно повлиять на результаты и клинический смысл выводов [44]. При этом для повышения качества результатов анализа «случай — не случай» можно, в частности, учитывать известные ассоциации «ЛП-НР», а также рассчитывать показатель ROR внутри класса. Расчёт ROR внутри класса основан только

на анализе сообщений о препаратах интереса, а не на основе всех сообщений базы данных, например, ROR для панкреатита при получении гипогликемического средства эксенатида на основе НР при получении всех антидиабетических препаратов [45]. Это позволит оценить диспропорциональность в репортировании НР по сравнению с другими ЛП внутри терапевтического класса. Кроме того, такая стратегия помогает смягчить так называемую систематическую ошибку, связанную с показанием (*англ.* confounding by indication bias), путём включения в анализ популяции пациентов с похожими факторами риска и заболеваниями [46]. Тем не менее, остаётся потенциальная систематическая ошибка, связанная с возможным различием в тактике назначения ЛП в зависимости от тяжести заболевания (*англ.* channelling bias).

Подбор специфической контрольной группы событий и препаратов часто используется при идентификации «сигналов» безопасности, и обычно основан на исключении событий без доказанной связи с изучаемым препаратом. Но при этом нужно учитывать, что отсутствие доказательств само по себе не означает доказательство отсутствия такой ассоциации.

Другой подход к выбору контрольной группы основан на исключении из анализа известных ассоциаций «ЛП-НР», для которых обычно характерно «перерепортирование», а значит, они могут замаскировать возможные новые ассоциации. Этот тип систематической ошибки носит название систематическая ошибка конкуренции (*англ.* competition bias) [47]. Сильная ассоциация события (НР) с другими препаратами будет влиять на знаменатель из-за высокой частоты репортирования, а значит, потенциально снижать чувствительности обнаружения «сигнала». Влияние систематической ошибки конкуренции может зависеть от природы и тяжести неблагоприятного действия ЛП, поскольку оно может оказаться значительным при клинически значимых и относительно общих НР.

Обсуждение особенностей и ограничений анализа диспропорциональности на основе БД СС можно найти, например, в работе [48].

Похожие подходы могут использоваться для решения задачи выявления факторов, таких как, например, пол и возраст, влияющих на частоту НР при получении ЛП. Хотя ответы на некоторые вопросы в этой области могут быть получены в ходе доклинических исследований и/или в *in vitro* экспериментах, изучение таких факторов в большом массиве данных СС также имеет важное значение [14]. Но аналогично задаче поиска «сигнала» безопасности решение других задач на основе БД СС имеет ряд

характерных особенностей и ограничений, поэтому получаемые результаты должны интерпретироваться с осторожностью и сопоставляться с внешними источниками. Основная проблема статистического анализа при решении задачи идентификации факторов, также как и при поиске «сигналов» безопасности — отсутствие информации в базе данных об общем числе назначений ЛП. Как и решение задачи поиска «сигнала», решение задачи выявления факторов может основываться на анализе таблиц сопряжённости 2x2. Но в данном случае мы можем конструировать таблицы двух типов: по препарату (см. табл. 2) и по НР (см. табл. 3) [14]. Анализ данных на основе Таблицы 2 будет сравнивать ЛП в отношении определённой НР, но он подвержен систематической ошибке в случае несбалансированного назначения препаратов. Но в случае изучения класса препаратов со сбалансированным по отношению к изучаемому фактору паттерном назначений, представленные тесты могут быть полезны для выявления ЛП с диспропорциональным распределением. Анализ данных на основе Таблицы 3 менее подвержен систематической ошибке, вызываемой паттернами назначений. Но поскольку этот анализ сравнивает НР интереса с другими НР, диспропорциональность в отношении изучаемого фактора может оказаться не выявленной, если похожая диспропорциональность характерна и для других НР этого препарата.

Отсутствие к настоящему времени консенсуса в отношении роли фактора риска «Пол» для НР печёночная токсичность делает исследования в этой области важными, в том числе для персонализации

фармакотерапии. Плохая воспроизводимость результатов таких исследований на основе разных баз данных и регистров подтверждает заключение о необходимости осторожной их интерпретации и дополнительного сопоставления с внешними источниками информации, а также о необходимости проведения дополнительных исследований с большими размерами выборки.

## Выводы / Conclusions

Несмотря на все особенности и ограничения, базы данных спонтанных сообщений остаются широко используемым источником информации о безопасности и переносимости лекарственных препаратов в реальной клинической практике. Базы данных спонтанных сообщений могут использоваться для формулирования гипотез, а также для изучения различных вопросов безопасности фармакотерапии. Поскольку анализ относительно редких, но достаточно серьёзных НР, как, например, гепатотоксичность, требует большого массива информации о получении лекарственных препаратов в больших популяциях пациентов, базы данных спонтанных сообщений по-прежнему играют важную роль в надзоре за безопасностью в пострегистрационном периоде. Адекватность получаемых в ходе анализа подобной информации результатов и выводов существенно зависит, в том числе, от дизайна исследования и корректности применяемых статистических методов. Важным аспектом интерпретации результатов является их сопоставление с данными внешних источников.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Бондарева И. Б.* — анализ данных и интерпретация результатов, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; *Зырянов С. К.* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации; *Асещкая И. Л.* — интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Терёхина Е. Н.* — сбор и подготовка данных, участие в написание текста статьи.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Bondareva IB* — analyzed the data, interpreted the results, performed review of literature data, drafted and reviewed the manuscript; *Zyryanov SK* — elaborated the study concept, approved the final version of the manuscript; *Asetskaya IL* — interpreted the results, reviewed the manuscript; *Terekhina EN* — collected and prepared the data, drafted the manuscript.

### Funding

The work was done without sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бондарева Ирина Борисовна** — д. б. н., кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** i\_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

РИНЦ SPIN-код: 1631-3470

**Зырянов Сергей Кенсаринович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

**Асеская Ирина Львовна** — к. м. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

**Терёхина Елизавета Николаевна** — Ординатор 1-го года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

## ABOUT THE AUTHORS

**Irina B. Bondareva** — Dr. Sci (Biol.), Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, School of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** i\_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

RSCI SPIN code: 1631-3470

**Sergey K. Zyryanov** — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician of GKB No. 24 DZM, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725-9981

**Irina L. Asetskaya** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, School of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN code: 1189-2854

**Elizaveta N. Terekhina** — 1st year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Record and Analysis of Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN code: 9997-4685

## Список литературы / References

- Huang L, Guo T, Zalkikar JN, Tiwari RC. A review of statistical methods for safety surveillance. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(1):98–108. <https://doi.org/10.1177/2168479013514236>
- Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(6):721–732. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325463>
- Park G, Jung H, Heo SJ, Jung I. Comparison of data mining methods for the signal detection of adverse drug events with a hierarchical structure in postmarketing surveillance. *Life (Basel)*. 2020;10(8):138. <https://doi.org/10.3390/life10080138>
- Мотринчук А. Ш., Логиновская О. А., Колбатов В. П. Методы обнаружения сигналов безопасности лекарств с использованием регулярно собираемых данных наблюдений в электронном здравоохранении: систематический обзор. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):42–55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>. Motrinchuk ASH, Loginovskaya OA, Kolbatov VP. Methods for drug safety signal detection using routinely collected observational electronic health care data: a systematic review. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):42–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-35>
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(8):519–523. <https://doi.org/10.1002/pds.1001>
- Yates F. Contingency table involving small numbers and the  $\chi^2$  test. *J R Stat Soc*. 1934;1(2): 217–235. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society, <https://doi.org/10.2307/2983604>
- Huang L, Zalkikar J, Tiwari RC. Likelihood ratio test-based method for signal detection in drug classes using FDA's AERS database. *J Biopharm Stat*. 2013;23(1):178–200. <https://doi.org/10.1080/10543406.2013.736810>
- Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43:479–487. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
- DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FRA spontaneous reporting system. *The American Statistician*, 1999;53:177–190. <https://doi.org/10.1080/00031305.1999.10474456>

10. Northardt T. A Bayesian generating function approach to adverse drug reaction screening. *PLoS One*. 2024;19(1):e0297189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297189>
11. Bunchuailua W, Zuckerman I, Kulsomboon V, Suwankesawong W, Singhasivanon P, Kaewkungwal J. Detection of adverse drug reaction signals in the Thai FDA database: comparison between reporting odds ratio and Bayesian confidence propagation neural network methods. *Ther Innov Regul Sci*. 2010;44:393–403. <https://doi.org/10.1177/009286151004400404>
12. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, Chan AK, Davis RL, Graham D, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(5):517–523. <https://doi.org/10.1002/pds.3423>
13. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(5):513–518. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00615.x>
14. Lu Z, Suzuki A, Wang D. Statistical methods for exploring spontaneous adverse event reporting databases for drug-host factor interactions. *BMC Med Res Methodol* 2023;71. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-01885-w>
15. Zheng S, Smith MG. Comparing two quantities by using a ratio. *Biometrics & Biostatistics International Journal*. 2020;9(5):186–187. <https://doi.org/10.15406/bbij.2020.09.00318>
16. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–486. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
17. Norén GN, Bate A, Orre R, Edwards IR. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events. *Stat Med*. 2006;25(21):3740–3757. <https://doi.org/10.1002/sim.2473>
18. Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large scale regression based pattern discovery: the example of screening the WHO global drug safety database. *Stat Anal Data Min ASA Data Sci J*. 2010;3:197–208. <https://doi.org/10.1002/sam.10078>
19. Sandberg L, Taavola H, Aoki Y, Chandler R, Norén GN. Risk factor considerations in statistical signal detection: using subgroup disproportionality to uncover risk groups for adverse drug reactions in Vigibase. *Drug Saf*. 2020;43:999–1009. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00957-w>
20. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):249–255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x>
21. Seabroke S, Candore G, Juhlin K, Quarcoo N, Wiśniewski AF, Arani RB, et al. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases. *Drug Saf*. 2016;39(4):355–364. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0388-3>
22. Hopstadius J, Norén GN, Bate A, Edwards IR. Impact of stratification on adverse drug reaction surveillance. *Drug Saf*. 2008;31(11):1035–1048. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831110-00008>
23. Woo EJ, Ball R, Burwen DR, Braun MM. Effects of stratification on data mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Drug Saf*. 2008;31(8):667–674. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00003>
24. Evans SJ. Stratification for spontaneous report databases. *Drug Saf*. 2008;31(11):1049–1052. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831110-00009>
25. Wisniewski AF, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good signal detection practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016;39(6):469–490. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0405-1>
26. Dmitrienko A, D'Agostino R Sr. Traditional multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Stat in Med*. 2013;32(29):5172–218. <https://doi.org/10.1002/sim.5990>
27. Dudoit S, Shaffer JP, Boldrick JC. Multiple hypothesis testing in microarray experiments. *Statistical Science*. 2003;18(1):71–103. <https://doi.org/10.1214/ss/1056397487>
28. Westfall PH, Young SS. *Resampling-based multiple testing: Examples and methods for p-value adjustment*. Third Avenue. New York: John Wiley & Sons; 1993.
29. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57:289–300. <https://doi.org/10.2307/2346101>
30. Gould AL. Accounting for multiplicity in the evaluation of «signals» obtained by data mining from spontaneous report adverse event databases. *Biom J*. 2007;49(1):151–165. <https://doi.org/10.1002/bimj.200610296>
31. Mennecozzi M, Landesmann B, Palosaari T, Harris G, Whelan M. Sex differences in liver toxicity-do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122786>
32. Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism (s): a critical discussion. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(1):118–133. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.08.015>
33. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(9):928–39. <https://doi.org/10.1177/0960327113512860>
34. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022;42(9):1999–2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
35. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: A review of the literature. *Adv Ther*. 2020;37(2):644–655. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>
36. Farkouh A, Baumgärtel C, Gottardi R, Hemetsberger M, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in drugs with anti-inflammatory properties. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7):1441. <https://doi.org/10.3390/jcm10071441>
37. Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M. Acute liver failure study group. acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):936–946. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.042>
38. Torgersen J, Mezochow AK, Newcomb CW, Carbonari DM, Hennessy S, Rentsch CT, et al. Severe acute liver injury after hepatotoxic medication initiation in real-world data. *JAMA Intern Med*. 2024. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.1836>
39. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, et al. Bias in Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in Japan. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126413>
40. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med*. 1991;84(6):341–344. <https://doi.org/10.1177/014107689108400612>
41. Bégaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: Should we worry about them? *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(5):401–404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04373.x>
42. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–140. [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Velts NYu, Alyautdin RN. Comparative Analysis of International Databases of Adverse Drug Reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–140. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>
43. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):905–908. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>
44. Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Ponti F. Data mining techniques in pharmacovigilance: analysis of the publicly accessible FDA adverse event reporting system (AERS). In: Karahoca A, ed. *Data mining applications in engineering and medicine*. InTechOpen; 2012. P. 265–302.
45. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):569–577. <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0340-7>
46. Grégoire F, Pariente A, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N. A signal of increased risk of hypoglycaemia with angiotensin receptor blockers caused by confounding. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):142–145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03176.x>
47. Pariente A, Didailler M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(11):1166–1171. <https://doi.org/10.1002/pds.2022>
48. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. *Front. Drug. Saf. Regul*. 2024;3:1323057. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2023.1323057>



# Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома

Кочетков А. И.<sup>1</sup>, Дё В. А.<sup>1</sup>, Батюкина С. В.<sup>1</sup>, Абдуллаев Ш. П.<sup>1</sup>, Тучкова С. Н.<sup>1</sup>,  
Клепикова М. В.<sup>1</sup>, Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Мирзаев К. Б.<sup>1</sup>, Сычев Д. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Преимущество использования клопидогрела при лечении пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов доказано во многих исследованиях, однако, риск развития клинически значимого кровотечения повышен при применении клопидогрела в составе комбинированного лечения.

**Цель исследования.** Изучить возможную взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 и развитием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ± фибрилляцией предсердий (ФП), получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии, после перенесённого острого коронарного синдрома (ОКС).

**Материалы и методы.** Включено 150 пациентов (медиана возраста 65 [60,75;73] лет), из них 77 человек с ИБС без ФП, принимающие клопидогрел + ацетилсалициловую кислоту; и 73 пациента с ИБС и ФП, принимающие клопидогрел + ривароксабан или апиксабан. Всех участникам проведено генотипирование полиморфных вариантов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена CYP2C19. Период наблюдения составил 16 недель ± 1 день. Информация о кровотечениях получена с помощью опросника MCMDM-1.

**Результаты.** За период наблюдения кровотечения возникли у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми являлись носовые кровотечения (42,3%), синяки (30,8%) и кровотечения из полости рта (26,9%). Среди пациентов с кровотечениями в сравнении с теми, у кого подобные события отсутствовали, статистически значимо чаще встречался генотип TT по полиморфному варианту rs12248560 гена CYP2C19–19,2 и 3,2% соответственно ( $p = 0,008$ ), и аналогичный результат получен при анализе группы с ИБС, но без ФП (21,4 против 3,2% соответственно,  $p = 0,039$ ). Среди пациентов с наличием кровотечений статистически значимо чаще встречались сверхбыстрые метаболизаторы (\*17/\*17) по сравнению с больными без кровотечений ( $p = 0,008$ ).

**Вывод.** Носительство генотипа TT по полиморфному варианту rs12248560 (\*17) гена CYP2C19 и его сверхбыстрый фенотип (\*17/\*17) взаимосвязаны с наличием геморрагических событий у пациентов с ОКС, получающих двойную антитромботическую терапию на основе клопидогрела.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром; фибрилляция предсердий; клопидогрел; кровотечения; полиморфные варианты генов; CYP2C19; фармакогенетика

**Для цитирования:** Кочетков А. И., Дё В. А., Батюкина С. В., Абдуллаев Ш. П., Тучкова С. Н., Клепикова М. В., Остроумова О. Д., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):55–67. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-55-67>. EDN: ZNASRA.

Поступила: 13.07.2024. В доработанном виде: 15.08.2024. Принята к печати: 25.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

## Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary syndrome

Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Valeria A. De<sup>1</sup>, Svetlana V. Batyukina<sup>1</sup>, Sherzod P. Abdullayev<sup>1</sup>,  
Svetlana N. Tuchkova<sup>1</sup>, M. V. Klepikova<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, Karin B. Mirzaev<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The advantages of using clopidogrel for the treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases have been demonstrated in many studies. However, the risk of clinically significant bleeding is increased when clopidogrel is used in combination with other drugs.

**Objective.** To investigate the possible relationship between the carriage of CYP2C19 loss-of-function and gain-of-function alleles and bleeding events in patients with coronary heart disease (CHD) ± atrial fibrillation (AF) receiving dual antithrombotic therapy with clopidogrel after acute coronary syndrome (ACS).

**Materials and methods.** A total of 150 patients (median age 65 [60;75;73] years) were studied, including 77 patients with CHD without AF taking clopidogrel + acetylsalicylic acid; and 73 patients with CHD and AF taking clopidogrel + rivaroxaban or apixaban. DNA samples obtained from all patients were genotyped for CYP2C19 rs4244285, rs4986893, and rs12248560. The follow-up period was 16 weeks ± 1 days. Information about bleeding events was obtained using the MCMDM-1 questionnaire.

**Results.** Bleeding occurred in 26 (17.3%) patients. The most common bleeding events were nosebleeds (42.3%), bruises (30.8%), and oral bleeding (26.9%). Among patients with bleeding events compared with those who did not, carriers of the rs12248560 (CYP2C19\*17) TT genotype were significantly more common — 19.2% and 3.2%, respectively ( $p = 0.008$ ). A similar result was obtained in the CHD group without AF (21.4% vs. 3.2%, respectively,  $p = 0.039$ ). Among patients in the presence of bleeding, ultrarapid metabolizers (\*17/\*17) were administered significantly more frequently than those without bleeding ( $p=0.008$ ).

**Conclusion.** Carriage of the rs12248560 (\*17) TT genotype and ultrarapid metabolizers (\*17/\*17) phenotype were associated with hemorrhagic events in patients with ACS receiving dual antithrombotic therapy with clopidogrel.

**Keywords:** acute coronary syndrome; atrial fibrillation; clopidogrel; bleeding; gene polymorphism; CYP2C19; pharmacogenetics

**For citation:** Kochetkov AI, De VA, Batyukina SV, Abdullaev ShP, Tuchkova SN, Klepikova MV, Ostroumova OD, Mirzaev KB, Sychev DA. Cytochrome CYP2C19 gene polymorphisms and bleeding in patients treated with clopidogrel as part of dual antithrombotic therapy after acute coronary syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-55-67>. EDN: ZNASRA.

**Received:** 13.07.2024. **Revision received:** 15.08.2024. **Accepted:** 25.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) примерно в 7–15% случаев, имеется сопутствующая фибрилляция предсердий (ФП), что в свою очередь требует назначения комбинированной антитромботической терапии, в том числе двойной в виде сочетания клопидогрела с антикоагулянтом (преимущественно прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) при неклапанном варианте аритмии) в среднем на срок до года [1–4]. Подобный алгоритм терапии помимо снижения риска ишемических событий сопровождается закономерным повышением риска геморрагических осложнений и диктует необходимость совершенствования подходов к данному направлению терапии. Имеются данные, что при монотерапии антиагрегантом риск жизнеугрожающего или клинически значимого кровотечения составляет 1,21–2%, тогда как при комбинированной антитромботической терапии «антиагрегант + антикоагулянт» достигает уже 3,6% [5, 6].

С точки зрения возможностей индивидуального подхода к минимизации рисков геморрагических событий у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию, перспективным подходом является учёт генетически детерминиро-

ванных особенностей метаболизма антитромботических препаратов, что составляет суть фармакогенетического подхода к персонификации алгоритмов ведения пациентов [4]. В частности, в аспекте снижения риска кровотечений, ассоциированных с применением клопидогрела, важной мишенью служит система цитохрома P450 и в особенности изофермент 2C19, принимающий центральное участие в активации и метаболизме препарата [4, 7]. Так, известно, что носительство полиморфного варианта CYP2C19\*17 (быстрые метаболизаторы) может ассоциироваться с повышенным риском кровотечений, в то время как полиморфные варианты CYP2C19\*2 и \*3 (медленные метаболизаторы), наоборот, ассоциируются с повышенным риском ишемических событий, и их роль в развитии кровотечений изучена мало [8, 9]. На сегодняшний день также недостаточно изучена взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 и развитием геморрагических событий у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию в виде сочетания клопидогрела и ПОАК у пациентов, перенёвших ОКС, и имеющих ФП. Исходя из вышеизложенного, нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена

CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560) и развитием кровотечений у пациентов, перенёсших ОКС и получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии.

## Материалы и методы / Materials and methods

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 11 от 13.09.2022 г.).

**Дизайн исследования:** открытое, проспективное, в параллельных группах.

**Критерии включения:** пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с ИБС, перенёсшие ОКС не менее 3 месяцев назад и принимающие клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии.

**Критерии не включения:** возраст  $< 18$  лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжёлой степени, ОКС  $< 3$  месяцев назад, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, клинически значимое активное кровотечение на момент включения; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев; постоянный приём других ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (кроме клопидогрела); обильное кровотечение любой локализации; состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев; внутричерепное кровотечение в анамнезе; пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; анемия (гемоглобин  $< 100$  г/л) или тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии; пациенты с известными артерио-венозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга согласно анамнезу; пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза; пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз; пациенты с онкологическими заболеваниями; пациенты с выраженной печёночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд — Пью), холестатической желтухой или почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК)  $< 15$  мл/мин); пациенты с тяжёлыми психическими расстройствами.

В исследование было включено 150 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группу составили 77 пациентов с ИБС, без сопутствующей ФП, получающие комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (АСК), 2 группу — 73 пациента с сочетанием ИБС и ФП, которым были назначены клопидогрел + ривароксабан или апиксабан. Этническая принадлежность была установлена с помощью метода самоидентификации. Все участники исследования являлись европеоидами. При сравнении клинических параметров было выявлено, что медиана возраста у пациентов в группе ИБС+ФП была статистически значимо больше, чем у пациентов в группе ИБС (70 [61,5;74,0] лет и 63 [57; 71] лет, соответственно,  $p = 0,002$ ) (табл. 1). В группе пациентов с ФП чаще встречались пароксизмальная (69,9%) форма. При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний обнаружено, что среди пациентов с наличием ИБС и ФП чаще встречались хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК) ( $p = 0,016$ ) и хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии ( $p = 0,002$ ). Соответственно, пациенты 2 группы имели более высокий уровень креатинина в крови (98,4 [87,2;116,5] мкмоль/л,  $p = 0,019$ ) и более низкую СКФ (64,0 [50,1;76,7] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ) по сравнению с пациентами 1 группы (91 [80;103] мкмоль/л, 73,5 [61,3;84,6] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В группе ИБС без ФП было статистически значимо больше пациентов со стенокардией напряжения 1–3 ФК ( $p = 0,002$ ) и атеросклерозом периферических артерий с клиническими проявлениями ( $p = 0,049$ ).

При сравнении структуры лекарственных назначений выявлено, что пациенты с сопутствующей ФП статистически значимо чаще принимали амиодарон (16,2 против 2,6%,  $p = 0,004$ ), диуретики, как петлевые (36,99 против 10,4%,  $p = 0,001$ ), так и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (48,7 против 26,0%,  $p = 0,004$ ) и нестероидные противовоспалительные препараты (8,1 против 1,3%,  $p = 0,047$ ). В группе ИБС без ФП чаще были назначены  $\beta$ -адреноблокаторы (85,7 против 74,0%,  $p = 0,048$ ). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) принимали 52,7% участника исследования, из них в группе ИБС без сопутствующей ФП — 52,0% пациентов, а в группе ИБС и ФП — 53,4% (различия между группами статистически незначимы). В обеих группах большинство пациентов принимали омепразол (29,9% — в 1 группе, 28,8% — во 2 группе). Пантопризол принимали 18,7% пациентов (20,8% — в 1 группе, 16,4% — во 2 группе), а реже всего были назначены эзомепразол и рабепразол (0,7% для обоих препаратов среди всех пациентов, включённых в исследование).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Comparative characteristics of the patients included in the study

| Группа<br>Параметр                                                                                            | Всего<br>n = 150        | Группа 1<br>ИБС без ФП<br>n = 77 | Группа 2<br>ИБС+ФП<br>n = 73 | P1-2          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]                                                                                    | 65 [60,75;73]           | 63 [57; 71]                      | 70 [61,5;74,0]               | <b>0,002*</b> |
| Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)                                                                         | 30 (20%) /<br>120 (80%) | 15 (19,5%) /<br>62 (80,5%)       | 15 (20,6%)/<br>58 (79,5%)    | 0,75          |
| Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1; Q3]                                                               | 30 [22; 34,5]           | 29 [22; 35]                      | 30 [20,8; 34]                | 0,90          |
| Постоянная форма ФП, абс. (%)                                                                                 | 18 (12%)                | —                                | 18 (24,7%)                   | —             |
| Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)                                                                            | 51 (34,0%)              | —                                | 51 (69,9%)                   | —             |
| Персистирующая форма ФП, абс. (%)                                                                             | 4 (2,7%)                | —                                | 4 (5,5%)                     | —             |
| Итоговый балл по CHA (2) DS (2) — VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]                                                    | 4 [3;5]                 | —                                | 4 [3;5]                      | —             |
| Пациенты с высоким риском ТЭО (CHA (2) DS (2) — VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин), абс. (%) | 73 (48,7%)              | —                                | 73 (100%)                    | —             |
| Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]                                                                 | 2 [2;3]                 | —                                | 2 [2;3]                      | —             |
| Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)                                     | 27 (18,0%)              | —                                | 27 (37,0%)                   | —             |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                                                                              |                         |                                  |                              |               |
| АГ                                                                                                            | 146 (97,3%)             | 74 (96,1%)                       | 72 (98,6%)                   | 0,64          |
| ИБС: стенокардия 1–3 ФК                                                                                       | 61 (40,7%)              | 41 (53,3%)                       | 20 (27,4%)                   | <b>0,002*</b> |
| Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями                                               | 45 (30%)                | 29 (37,7%)                       | 16 (21,9%)                   | <b>0,049*</b> |
| ХСН I–IV ФК по NYHA                                                                                           | 116 (77,3%)             | 58 (75,3%)                       | 58 (79,5%)                   | 0,57          |
| I ФК                                                                                                          | 13 (8,6%)               | 10 (13,0%)                       | 3 (4,1%)                     | 0,08          |
| II ФК                                                                                                         | 71 (47,3%)              | 38 (49,4%)                       | 33 (44,6%)                   | 0,63          |
| III ФК                                                                                                        | 32 (21,3%)              | 10 (13,0%)                       | 22 (30,1%)                   | <b>0,016*</b> |
| IV ФК                                                                                                         | 4 (2,7%)                | 2 (2,6%)                         | 2 (2,7%)                     | 0,97          |
| ХБП C1 — C4                                                                                                   | 73 (48,7%)              | 30 (39,0%)                       | 39 (53,4%)                   | 0,10          |
| 1 стадии                                                                                                      | 4 (2,7%)                | 2 (2,6%)                         | 2 (2,7%)                     | 0,97          |
| 2 стадии                                                                                                      | 24 (16,0%)              | 15 (19,5%)                       | 9 (12,3%)                    | 0,22          |
| 3а стадии                                                                                                     | 29 (19,3%)              | 11 (14,3%)                       | 18 (24,7%)                   | 0,12          |
| 3б стадии                                                                                                     | 12 (8,0%)               | 2 (2,6%)                         | 10 (13,7%)                   | <b>0,002*</b> |
| 4 стадии                                                                                                      | 4 (2,7%)                | 2 (2,6%)                         | 2 (2,7%)                     | 0,97          |
| <b>Лабораторные показатели</b>                                                                                |                         |                                  |                              |               |
| Гемоглобин, г/л                                                                                               | 140 [129;150]           | 141 [131;148]                    | 137 [122;152]                | 0,27          |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> клеток/л                                                                          | 214 [178;260]           | 216 [182;264]                    | 209 [171;256]                | 0,84          |
| Креатинин, мкмоль/л                                                                                           | 93 [82;109]             | 91 [80;103]                      | 98,4 [87,2;116,5]            | <b>0,019*</b> |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                               | 69,6 [57,9;79,2]        | 73,5 [61,3;84,6]                 | 64,0 [50,1;76,7]             | <b>0,003*</b> |

| Группа<br>Параметр                         | Всего<br><i>n</i> = 150 | Группа 1<br>ИБС без ФП<br><i>n</i> = 77 | Группа 2<br>ИБС+ФП<br><i>n</i> = 73 | P1-2 |
|--------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|------|
| <b>Антитромботическая терапия</b>          |                         |                                         |                                     |      |
| Клопидогрел 75 мг                          | 150 (100%)              | 77 (100%)                               | 73 (100%)                           | —    |
| АСК 75 мг                                  | 14 (9,3%)               | 14 (18,2%)                              | —                                   | —    |
| АСК 100 мг                                 | 63 (42%)                | 63 (81,8%)                              | —                                   | —    |
| Ривароксабан 20 мг                         | 9 (6%)                  | —                                       | 9 (12,3%)                           | —    |
| Ривароксабан 15 мг                         | 27 (18%)                | —                                       | 27 (37,0%)                          | —    |
| Ривароксабан 10 мг                         | 1 (0,7%)                | —                                       | 1 (1,4%)                            | —    |
| Апиксабан 10 мг                            | 22 (14,7%)              | —                                       | 22 (30,1%)                          | —    |
| Апиксабан 5 мг                             | 14 (9,3%)               | —                                       | 14 (19,2%)                          | —    |
| Необоснованное снижение дозы апиксабана    | 6 (4%)                  | —                                       | 6 (11,1%)                           | —    |
| Передозировка апиксабана                   | 4 (2,7%)                | —                                       | 4 (7,4%)                            | —    |
| Необоснованное снижение дозы ривароксабана | 24 (16%)                | —                                       | 24 (32,9%)                          | —    |
| Передозировка ривароксабана                | 3 (2%)                  | —                                       | 3 (4,1%)                            | —    |

Примечания: \* — различия между 1 и 2 группами статистически значимы; АГ — артериальная гипертензия; АСК — ацетилсалициловая кислота; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Notes: \* — differences between groups 1 and 2 are statistically significant; АГ — АН — arterial hypertension; АСК — ASA — acetylsalicylic acid; ИБС — CAD — coronary artery disease; СКФ — GFR — glomerular filtration rate; ТЭО — TEO — thromboembolic complications; ФК — FC — functional class; ФП — AF — atrial fibrillation; ХБП — CKD — chronic kidney disease; ХСН — CHF — chronic heart failure; NYHA — New York Association of Cardiologists.

Для проведения фармакогенетического исследования был произведён забор 4 мл крови пациентов (*n* = 150) в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранился при температуре –40 °С до момента проведения тестирования. Выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора лабораторных реагентов для выделения ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Хранили выделенную ДНК при температуре –80 °С. Определение полиморфизмов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19* проводили с помощью коммерческих наборов (ООО «ДНК-Технология», Россия; ЗАО «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Период наблюдения составил 16 недель ± 1 день. Исследование включало 5 визитов: 2 очных (первичный и заключительный визит) и 3 телефонных. Проспективная оценка наличия кровотечений была проведена на визитах 2, 3, 4 (телефонные), 5 (очный) через 4, 8, 12, 16 недель (± 1 день) после визита 1, со-

ответственно. Детальная информация о кровотечениях была получена с помощью специального опросника по кровотечениям MCMDM-1 [10].

**Статистический анализ** выполнялся в программном пакете IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей, качественные показатели — в виде абсолютных значений и соответствующих им частот. Значения «*p*» рассчитывались с помощью критерия  $\chi^2$ -квадрат/точного критерия Фишера для категориальных переменных и t-критерия Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни для независимых выборок для количественных переменных. Различия между группами считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

## Результаты / Results

При оценке встречаемости полиморфного варианта rs4244285 гена *CYP2C19* выявлено 113 (75,3%) носителей генотипа GG, 33 (22,0%) носителей геноти-

па AG и 4 (2,7%) носителя генотипа AA. Относительно полиморфного варианта rs4986893 гена *CYP2C19* среди включённых в исследование пациентов обнаружено 147 (98,0%) носителей генотипа GG и 3 (2,0%) носителя генотипа AG. При анализе встречаемости полиморфного варианта rs12248560 *CYP2C19* уста-

новлено, что 89 (59,3%) пациентов являлись носителями генотипа GG, 52 (34,7%) пациента — генотипа AG и 9 (6,0%) пациентов — генотипа AA.

Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов *CYP2C19* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* у включённых в исследование пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий

Table 2

Distribution of genotypes by polymorphisms of the *CYP2C19* gene in patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation included in the study

| Полиморфизм                   | Генотип | Количество пациентов, абс. (%) | Частота встречаемости аллелей (%) |          | Равновесие Харди — Вайнберга |         |
|-------------------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------|----------|------------------------------|---------|
|                               |         |                                |                                   |          | $\chi^2$                     | p-value |
| <i>CYP2C19</i> *2 rs4244285   | AA      | 4 (2,7%)                       | A (13,7)                          | G (86,3) | 0,69                         | 0,71    |
|                               | AG      | 33 (22,0%)                     |                                   |          |                              |         |
|                               | GG      | 113 (75,3%)                    |                                   |          |                              |         |
| <i>CYP2C19</i> *3 rs4986893   | AA      | —                              | A (1)                             | G (99)   | 0,02                         | 0,99    |
|                               | AG      | 3 (2,0%)                       |                                   |          |                              |         |
|                               | GG      | 147 (98,0%)                    |                                   |          |                              |         |
| <i>CYP2C19</i> *17 rs12248560 | AA      | 9 (6,0%)                       | A (23,3)                          | G (76,7) | 0,15                         | 0,93    |
|                               | AG      | 52 (34,7%)                     |                                   |          |                              |         |
|                               | GG      | 89 (59,3%)                     |                                   |          |                              |         |

За период наблюдения (16 недель) кровотечения имели место у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми кровотечениями являлись носовые кровотечения (42,3%), синяки (30,8%) и кровотечения из полости

рта (26,9%). Структура и сравнительная характеристика кровотечений у пациентов обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий, получавших двойную антитромботическую терапию ( $n = 26$ )

Table 3

Comparative characteristics of bleeding in patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation receiving double antithrombotic therapy ( $n = 26$ )

| Параметр                                   | Всего $n = 150$ | Группа 1 ИБС без ФП $n = 14$ | Группа 2 ИБС+ФП $n = 12$ | P1-2 |
|--------------------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|------|
| Синяки                                     | 8 (5,3%)        | 5 (35,7%)                    | 3 (25%)                  | 0,44 |
| Носовые кровотечения                       | 11 (7,3%)       | 5 (35,7%)                    | 6 (50%)                  | 0,37 |
| Кровотечение из мелких ран                 | 4 (2,7%)        | —                            | 4 (33,3%)                | —    |
| Кровотечения из дёсен после чистки зубов   | 7 (4,7%)        | 4 (28,6%)                    | 3 (25%)                  | 0,60 |
| Желудочно-кишечные кровотечения (геморрой) | 1 (0,7%)        | —                            | 1 (8,3%)                 | —    |

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Note: The differences between the subgroups are not statistically significant.

При сравнительном анализе распределения генотипов по полиморфным вариантам rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19* было выявлено, что среди пациентов с кровотечениями статистически значимо

чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем в подгруппе пациентов без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно,  $p = 0,008$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* в зависимости от наличия кровотечений среди пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антитромботическую терапию, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения ( $n = 150$ )

Table 4

Distribution of genotypes by polymorphisms of the *CYP2C19* gene depending on the presence of bleeding among patients with coronary heart disease who received double antithrombotic therapy, depending on the presence of bleeding during the follow-up period ( $n = 150$ )

| Полиморфизм                   | Генотип | С кровотечением (-ями)<br>$n = 26$ | Без кровотечений<br>$n = 124$ | P1-2          |
|-------------------------------|---------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 rs4244285   | GG      | 22 (84,6%)                         | 91 (73,4%)                    | 0,34          |
|                               | AG      | 3 (11,5%)                          | 30 (24,2%)                    | 0,25          |
|                               | AA      | 1 (3,9%)                           | 3 (2,4%)                      | 0,54          |
| <i>CYP2C19</i> *3 rs4986893   | GG      | 26 (100%)                          | 121 (97,6%)                   | 0,56          |
|                               | AG      | 0 (0%)                             | 3 (2,4%)                      | 0,5           |
|                               | AA      | 0 (0%)                             | 0 (0%)                        | —             |
| <i>CYP2C19</i> *17 rs12248560 | CC      | 12 (46,2%)                         | 77 (62%)                      | 0,2           |
|                               | CT      | 9 (34,6%)                          | 43 (64,7%)                    | 1,00          |
|                               | TT      | 5 (19,2%)                          | 4 (3,2%)                      | <b>0,008*</b> |

Примечание: \* — различия между подгруппами статистически значимы.

Note: \* — differences between subgroups are statistically significant.

Таблица 5

Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* у пациентов с ишемической болезнью сердца (без фибрилляции предсердий) в зависимости от наличия кровотечений ( $n = 77$ )

Table 5

Distribution of genotypes by polymorphisms of the *CYP2C19* gene in patients with coronary artery disease (without atrial fibrillation) depending on the presence of bleeding ( $n = 77$ )

| Полиморфизм                   | Генотип | С кровотечением (-ями)<br>$n = 14$ | Без кровотечений<br>$n = 63$ | P1-2          |
|-------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------|---------------|
| <i>CYP2C19</i> *2 rs4244285   | GG      | 12 (85,7%)                         | 46 (73%)                     | 0,27          |
|                               | AG      | 1 (7,1%)                           | 15 (23,8%)                   | 0,15          |
|                               | AA      | 1 (7,1%)                           | 2 (3,2%)                     | 0,46          |
| <i>CYP2C19</i> *3 rs4986893   | GG      | 14 (100%)                          | 62 (98,4%)                   | 0,82          |
|                               | AG      | 0 (0%)                             | 1 (1,6%)                     | 0,82          |
|                               | AA      | 0 (0%)                             | 0 (0%)                       | —             |
| <i>CYP2C19</i> *17 rs12248560 | CC      | 6 (42,9%)                          | 40 (63,5%)                   | 0,13          |
|                               | CT      | 5 (35,7%)                          | 21 (33,3%)                   | 0,55          |
|                               | TT      | 3 (21,4%)                          | 2 (3,2%)                     | <b>0,039*</b> |

Примечание: \* — различия между подгруппами статистически значимы.

Note: \* — differences between subgroups are statistically significant.

Далее мы изучили подобные ассоциации среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (1 группа) и получили аналогичные результаты: среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (21,4 против 3,2% соответственно,  $p = 0,039$ ).

В зависимости от типа метаболизма пациенты были разделены на следующие фенотипы: сверхбыстрый (\*17/\*17), быстрый (\*1/\*17), нормальный (\*1/\*1), промежуточный (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17) и мед-

ленный (\*2/\*2, \*2/\*3) метаболизаторы. В результате сравнения групп с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболизаторов по сравнению с больными без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно,  $p = 0,008$ ). Подробная информация представлена в табл. 5.

В группе ИБС без сопутствующей ФП обнаружена сходная тенденция (21,4 против 4,8% соответственно ( $p = 0,07$ )).

Таблица 6

Распределение пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий по скорости метаболизма в зависимости от наличия/ отсутствия кровотечений ( $n=150$ )

Table 6

Distribution of patients with coronary artery disease ± atrial fibrillation by metabolic rate depending on the presence/absence of bleeding ( $n=150$ )

| Тип метаболизма                                                               | С кровотечением (-ями)<br>$n = 26$ | Без кровотечений<br>$n = 124$ | $p$           |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Сверхбыстрые метаболизаторы (*17/*17)                                         | 5 (19,2%)                          | 4 (3,2%)                      | <b>0,008*</b> |
| Быстрые метаболизаторы (*1/*17)                                               | 8 (30,8%)                          | 33 (26,6%)                    | 0,85          |
| Сверхбыстрые и быстрые метаболизаторы (*17/*17; *1/*17)                       | 13 (50%)                           | 37 (29,8%)                    | 0,08          |
| Нормальные метаболизаторы (*1/*1)                                             | 9 (34,6%)                          | 52 (41,9%)                    | 0,64          |
| Промежуточные метаболизаторы (*1/*2, *1/*3, *2/*17)                           | 3 (11,5%)                          | 31 (25%)                      | 0,22          |
| Медленные метаболизаторы (*2/*2, *2/*3)                                       | 1 (3,9%)                           | 4 (3,2%)                      | 0,62          |
| Медленные и промежуточные метаболизаторы (*2/*2, *2/*3, *1/*2, *1/*3, *2/*17) | 4 (15,4%)                          | 35 (28,2%)                    | 0,27          |

Примечание: \* — различия между группами (с наличием и отсутствием кровотечений) статистически значимы.

Note: \* — the differences between the groups (with and without bleeding) are statistically significant.

## Обсуждение / Discussion

Несмотря на растущее количество исследований, доказывающих преимущество фармакогенетического тестирования при назначении клопидогреля, необходимо учитывать, что при разных нозологиях и среди разных этнических групп влияние полиморфных вариантов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19*, а, следовательно, и назначаемое лечение может отличаться.

Согласно результатам настоящего исследования, за период наблюдения (16 недель) кровотечения имели место у 26 (17,3%) пациентов. Самыми частыми кровотечениями являлись носовые кровотечения (в 42,3% случаев), синяки (в 30,8% случаев)

и кровотечения из полости рта (в 26,9% случаев). Среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно,  $p = 0,008$ ). При оценке подобной ассоциации среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (1 группа) мы обнаружили аналогичную закономерность: среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, чем среди пациентов без кровотечений (21,4% против 3,2% соответственно,  $p = 0,039$ ).

Данные научной литературы о более высоком риске развития кровотечений у носителей аллеля *T* / генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, получающих терапию клопидогрелем, противоречивы.

Полученные нами результаты аналогичны проведённым ранее исследованиям, в которых принимали участие пациенты с ОКС [11–13]. Так, например, *Sibbing D et al.* [11] наблюдали пациентов со стабильной / нестабильной стенокардией, ОКС с подъёмом / без подъёма сегмента ST, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, госпитализированных в кардиологический центр Мюнхена, Германия ( $n = 1524$ , средний возраст  $67,5 \pm 10,7$  лет). Нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг, а после проведённого оперативного лечения пациенты принимали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) (клопидогрел 75 мг/сут + АСК по 100 мг 2 раза в сутки). Оценивали влияние носительства *CYP2C19\*17* на индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов, тромбоз стента, а также на риск кровотечений по шкале TIMI (большие и незначительные кровотечения). Период наблюдения в этом исследовании составил 30 дней. С помощью множественной логистической регрессии было обнаружено, что носительство аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19\*17* является независимым предиктором развития кровотечений в течение 30 дней после проведения ЧКВ (отношение рисков (ОтнР) 1,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,86 для гетерозиготных носителей аллеля *T* *CYP2C19\*17*; ОтнР 3,41; 95% ДИ 1,42–8,17 для гомозиготных носителей (генотип *TT*) — в обоих случаях по сравнению с отсутствием носительства аллеля *T*;  $p = 0,006$ ). После поправки на факт приёма ИПП, функцию почек (показатели креатинина) и временной интервал между приёмом нагрузочной дозы клопидогрела и интервенционным вмешательством различия по прежнему были статистически значимыми: носительство аллеля *T* статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском кровотечений (ОтнР 1,80; 95% ДИ 1,03–3,14); при этом самый высокий риск наблюдался у гомозигот ( $\chi^2$ -тест,  $p = 0,01$ , при сравнении носителей *\*1/\*1* и *\*17/\*17* — ОтнР 3,27; 95% ДИ 1,33–8,10).

Частота малых кровотечений у носителей *\*1/\*1* составила 2,0%, у носителей *\*1/\*17*–2,9% и у носителей *\*17/\*17*–6,6% (ОтнР для объединённой группы «*\*1/\*17* + *\*17/\*17*» по сравнению с *\*1/\*1* = 1,72; 95% ДИ 0,92–3,22; ОтнР для *\*1/\*1* против *\*17/\*17* = 3,46; 95% ДИ 1,30–9,27; значение  $p$  для общего тренда = 0,025). В случае анализа только больших кровоте-

ний по шкале TIMI частота их встречаемости в зависимости от генотипа по полиморфному варианту *CYP2C19\*17* была следующей: 0,6% — у пациентов с генотипом *\*1/\*1*; 1,1% — у пациентов с генотипом *\*1/\*17* и 1,3% у пациентов с генотипом *\*17/\*17* ( $\chi^2$  тест на тенденцию,  $p = 0,22$ ; *\*1/\*17* и *\*17/\*17* по сравнению с *\*1/\*1*: ОтнР 2,04; 95% ДИ 0,68–6,12; *\*1/\*1* против *\*17/\*17*: ОтнР 2,39; 95% ДИ 0,95–2,10).

В исследовании *Campo G et al.* [12] пациенты после перенесённого ОКС ( $n = 300$ ) принимали клопидогрел 75 мг (нагрузочная 600 мг) + АСК 100 мг (нагрузочная 300 мг) в сутки. В течение 1 года оценивали как большие, так и малые, клинически незначимые кровотечения по шкале TIMI и любые кровотечения по BleedScore. Кровотечения возникли у 6,3% пациентов, чаще всего (5%) возникали малые, клинически незначимые кровотечения по шкале TIMI. По шкале BleedScore произошло 5 угрожающих, 21 внутреннее и 30 малых (спонтанные внутрикожные кровоизлияния, кровотечения от небольших порезов, петехии, синяки) кровотечений. По данным многофакторного регрессионного анализа, носительство аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19\*17* было статистически значимо ассоциировано с развитием кровотечений (ОтнР 2,3, 95% ДИ 1,03–5,3,  $p = 0,03$ ).

При анализе результатов рандомизированного контролируемого исследования (the Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO) [13] (пациенты после перенесённого ОКС ( $n = 4886$ ), принимали клопидогрел 75 мг или тикагрелор 180 мг в сутки, период наблюдения 1 год, оценивали только большие кровотечения) обнаружено, что у носителей аллеля *T* по полиморфному варианту *CYP2C19\*17*, принимавших клопидогрел, частота кровотечений (11,9%) была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых данный аллель отсутствовал (9,5%;  $p = 0,022$ ).

Однако литературные данные по данному вопросу неоднозначны [11, 14]: результаты некоторых других работ были отличными от полученных нами данных [14] и от результатов, цитируемых выше исследований [11–13]. Так, например, в субанализе 2 исследований ( $n = 5059$ ) [14] были рассмотрены пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (исследование the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, CURE) и пациенты с ФП, принимавшие клопидогрел 75 мг в сутки /плацебо + АСК 75–100 мг в сутки, в связи с отсутствием возможности применения варфарина (исследование The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE A). В обоих исследованиях оценивали большие кровотечения. Период наблю-

дения в исследовании CURE составил 3–12 месяцев (в среднем 9 месяцев), а в исследовании ACTIVE A медиана наблюдения составила 3,6 лет. В исследовании CURE частота больших кровотечений при приёме клопидогрела по сравнению с приёмом плацебо статистически значимо не различалась как в подгруппе пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование — 4,0 против 3,0% (ОтнР 1,33; 95% ДИ 0,99–1,79); так и в общей популяции всех пациентов — соответственно, 3,7 против 2,7% (ОтнР 1,38; 95% ДИ 1,13–1,67). У носителей аллеля Т по полиморфному варианту CYP2C19\*17 кровотечения возникли у 41 пациента, принимавших клопидогрел, и 32 человек в группе плацебо; а у пациентов с отсутствием носительства аллеля Т — у 61 пациента на фоне приёма клопидогрела и у 43 пациентов при приёме плацебо ( $p = 0,86$  по log-rank test). Вероятно, эти различия в полученных результатах обусловлены тем, что в CURE и ACTIVE A [14] оценивали развитие только больших кровотечений, а в нашем исследовании и в ряде других исследований анализировали все кровотечения, возникающие у включённых пациентов [11, 12].

В ретроспективное когортное исследование *Patel PD et al.* [15] были включены пациенты с бессимптомным стенозом сонной артерии, т.е. без перенесённого инсульта ( $n = 1110$ ), принимающие ДАТТ (преимущественно клопидогрел + АСК). Большинство участников этнически представляли европеоидов (91,9%). По результатам фармакогенетического исследования пациентов разделили на следующие группы: носители одного или двух аллелей потери функции (\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8); носители полиморфного варианта гена CYP2C19, ведущего к усилению функции изофермента были определены как носители \*1/\*17 или \*17/\*17, а носители \*1/\*1 представляли дикий тип. Медиана периода наблюдения составила 2,8 [0,8–5,3] года, исследователи оценивали внутричерепные кровоизлияния, которые возникли у 1,4% пациентов. При однофакторном регрессионном анализе не выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения внутричерепных кровоизлияний между носителями аллеля Т по полиморфному варианту CYP2C19\*17, носителями дикого типа и носителями одного или двух аллелей потери функции (\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8) ( $\chi^2 = 1,07$ ,  $p = 0,785$ ,  $df = 3$ ). Также при однофакторном регрессионном анализе не выявлено взаимосвязи между развитием внутричерепных кровоизлияний и носительством аллеля Т (ОтнР 1,6, 95% ДИ 0,6–4,2,  $p = 0,386$ ). Различия в полученных данных между нашим исследованием и исследованием *Patel PD et al.* [15] так же, как и в предыдущем случае были обусловлены тем, что

мы анализировали частоту любых кровотечений, а *Patel PD et al.* [15] — только внутричерепных.

В проведённом нами исследовании было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдений было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболизаторов по сравнению с пациентами без кровотечений (19,2 против 3,2% соответственно,  $p = 0,008$ ). Сходные результаты были получены *Harmsze AM et al.* [16], *Saiz-Rodríguez M et al.* [17] и *Galeazzi R et al.* [18]. Так, например, *Harmsze AM et al.* [16] наблюдали пациентов после проведения ЧКВ со стентированием, все они принимали ДАТТ (клопидогрел 75 мг + АСК 80–100 мг). Помимо агрегационной способности тромбоцитов авторы оценивали факт развития больших кровотечений по шкале TIMI через 30 дней и 12 месяцев после интервенционного вмешательства и обнаружили, что у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов (\*1/\*17, \*17/\*17) риск развития кровотечений был статистически значимо выше более чем в 2,5 раза по сравнению с нормальными метаболизаторами (\*1/\*1): ОтнР 2,6, 95% ДИ 1,0–6,4,  $p = 0,046$ . Результаты оставались статистически значимыми и после поправки на спутывающие переменные (скорректированное ОтнР: 2,7, 95% ДИ 1,1–7,0,  $p = 0,039$ ), а также после включения данных об агрегационной способности тромбоцитов в качестве потенциального спутывающего фактора (скорректированное ОтнР: 2,8, 95% ДИ 1,1–7,7,  $p = 0,038$ , для анализа Verify Now P2Y12: скорректированное ОтнР: 2,4, 95% ДИ 1,0–6,3,  $p = 0,046$ ). У нормальных метаболизаторов и у промежуточных / медленных метаболизаторов (\*1/\*2, \*2/\*17, \*2/\*2) риск развития больших кровотечений был сопоставим (ОтнР 1,3, 95% ДИ 0,45–4,0,  $p = 0,60$ ). В работах *Saiz-Rodríguez M et al.* [17] и *Galeazzi R et al.* [18] частота геморрагических событий была статистически значимо выше в группе сверхбыстрых метаболизаторов (по сравнению с таковой у нормальных / промежуточных / медленных метаболизаторов,  $p = 0,041$  в исследовании *Saiz-Rodríguez M et al.* [17]; по сравнению с таковой у медленных / нормальных метаболизаторов — ОтнР 1,31; 95% ДИ 1,033–1,67;  $\chi^2 = 5,676$ ;  $p = 0,048$  в исследовании *Galeazzi R et al.* [18]).

Однако данные научной литературы, посвящённые этому вопросу, противоречивы [14–18]. Так, например, в субанализе популяционного исследования *Lee SH et al.* [19] оценили возможную взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19 (\*2, \*3, \*17) и показателями эффективности и безопасности приёма клопидогрела у пациентов, перенёвших ЧКВ с установкой стента с лекарственным

покрытием. Во вторичную конечную точку входила оценка больших кровотечений (тип 3–5) по шкале BARC. В течение 5-летнего периода наблюдения кровотечения возникли у 4,8% быстрых (\*1/\*17) / нормальных (\*1/\*1) метаболитов и у 5,3% промежуточных (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17) / медленных (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) метаболитов (log-rank  $p = 0,939$ ). Вероятнее всего, различия в полученных результатах обусловлены разным дизайном исследований и особенностями выборки пациентов. В исследованиях с результатами, отличными от нашего исследования, авторы оценивали исключительно большие кровотечения, в т. ч. клинически значимые, требующие госпитализации, внутричерепные кровоизлияния [14, 20] либо вид кровотечений не указан вовсе [21]. В то время как в нашем исследовании мы оценивали факт развития любых кровотечений. Кроме того, в исследовании Lee SH et al. [19] были включены только пациенты азиатской расы (в нашем исследовании все пациенты были европеоидной расы), а как известно, носительство полиморфных вариантов CYP2C19\*17 не так распространено в азиатской популяции и, следовательно, мало сопоставимо с европеоидами [22]. К тому же имеются данные научной литературы, демонстрирую-

щие отсутствие связи между носительством полиморфных вариантов CYP2C19\*17 и развитием кровотечений именно среди лиц азиатской расы [23].

### Заключение / Conclusion

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что носительство генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 (\*17) гена CYP2C19 взаимосвязано с наличием геморрагических событий у пациентов с ОКС, получающих двойную антитромботическую терапию на основе клопидогрела. Аналогично сверхбыстрый фенотип (\*17/\*17) по CYP2C19 ассоциирован с повышенной частотой кровотечений у пациентов, перенёсших ОКС и находящихся на двойной антитромботической терапии, включающей клопидогрел.

Полученные нами данные иллюстрируют важность продолжения изучения возможностей фармакогенетики в повышение безопасности антитромботической терапии у полиморбидных пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и могут позволить в полной мере реализовывать персонализированный подход в фармакотерапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы под повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054–3).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кочетков Алексей Иванович** — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

РИНЦ SPIN-код: 9212-6010

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

### Funding

This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation. The subject of the state task "Development of a pharmacogenetic test system to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for patients with cardiological and psychiatric profiles" (ЕГИСУ НИОКТР No. 124021200054–3).

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey I. Kochetkov** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

RSCI SPIN code: 9212-6010

**Дё Валерия Анатольевна** — аспирант 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>  
РИНЦ SPIN-код: 1817-6115

**Батюкина Светлана Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>  
РИНЦ SPIN-код: 8409-9521

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** — к. б. н., с. н. с., зав. отделом предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>  
РИНЦ SPIN-код: 1727-2158

**Тучкова Светлана Николаевна** — м. н. с. научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>  
РИНЦ SPIN-код: 6807-3210

**Клепикова Мария Викторовна** — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>  
РИНЦ SPIN-код: 1718-1030

**Остроумова Ольга Дмитриевна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
РИНЦ SPIN-код: 3910-6585

**Мирзаев Карин Бадавиевич** — д. м. н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>  
РИНЦ SPIN-код: 8308-7599

**Valeria A. De** — 2nd year PhD student of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>  
RSCI SPIN code: 1817-6115

**Svetlana V. Batyukina** — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>  
RSCI SPIN code: 8409-9521

**Sherzod P. Abdullayev** — PhD, Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>  
RSCI SPIN code: 1727-2158

**Svetlana N. Tuchkova** — Junior Researcher, the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of the of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>  
RSCI SPIN code: 6807-3210

**Maria V. Klepikova** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>  
RSCI SPIN code: 1718-1030

**Olga D. Ostroumova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>  
RSCI SPIN code: 3910-6585

**Karin B. Mirzaev** — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>  
RSCI SPIN code: 8308-7599

**Сычев Дмитрий Алексеевич** — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

**Dmitry A. Sychev** — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Academician RAS, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI SPIN code: 4525-7556

## Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» 2023 г. Минздрав России. [Clinical Guidelines «Atrial fibrillation and flutter in adults» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» 2023 г. [Clinical Guidelines «Acute coronary syndrome without ST elevation» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» 2023 г. [Clinical Guidelines «Acute coronary syndrome ST elevation» 2023. Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
4. Baturina O, Chashkina M, Andreev D, et al. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy. *J Pers Med*. 2023 Sep 12;13(9):1371. doi: 10.3390/jpm13091371.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
6. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2428-2437. doi: 10.1001/jama.2019.8146. Erratum in: *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1316. doi: 10.1001/jama.2019.14331.
7. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. doi: 10.1038/clpt.2013.105.
8. Cargnin S, Ferrari F, Terrazzino S. Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023. doi: 10.1007/s10557-023-07534-0.
9. Lopez J, Mark J, Duarte GJ, et al. Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review. *Open Heart*. 2023;10(2):e002436. doi: 10.1136/openhrt-2023-002436.
10. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):766-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x.
11. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
12. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2474-83. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.047.
13. Wallentin L, James S, Storey RF, et al; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
14. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1704-14. doi: 10.1056/NEJMoa1008410.
15. Patel PD, Niu X, Shannon CN, et al. CYP2C19 Loss-of-Function Associated with First-Time Ischemic Stroke in Non-surgical Asymptomatic Carotid Artery Stenosis During Clopidogrel Therapy. *Transl Stroke Res*. 2022;13(1):46-55. doi: 10.1007/s12975-021-00896-3.
16. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, et al. The influence of CYP2C19\*2 and \*17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(3):169-75. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3.
17. Saiz-Rodríguez M, Romero-Palacián D, Villalobos-Vilda C, et al. Influence of CYP2C19 Phenotype on the Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing a Percutaneous Neurointervention Procedure. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):661-671. doi: 10.1002/cpt.1067.
18. Galeazzi R, Olivieri F, Spazzafumo L, et al. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Drugs Aging*. 2018;35(7):649-656. doi: 10.1007/s40266-018-0555-1.
19. Lee SH, Jeong YH, Hong D, et al; PTRG-DES Registry Investigators. Clinical Impact of CYP2C19 Genotype on Clopidogrel-Based Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(7):829-843. doi: 10.1016/j.jcin.2023.01.363.
20. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, et al; IGNITE Network Pharmacogenetics Working Group. Impact of the CYP2C19\*17 Allele on Outcomes in Patients Receiving Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(3):705-715. doi: 10.1002/cpt.2039.
21. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(4):423-431. doi: 10.1007/s00228-017-2393-1.
22. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22;360(4):363-75. doi: 10.1056/NEJMoa0808227.
23. Park MW, Her SH, Kim HS, et al. Impact of the CYP2C19\*17 polymorphism on the clinical outcome of clopidogrel therapy in Asian patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Oct;23(10):558-62. doi: 10.1097/FPC.0b013e328364eb92.



# Метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 при гидротораксе у пациентов с нефротическим синдромом

Покровский В. Е., Федосеев А. Н., Смирнов В. В.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Нефротический синдром характеризуется клиническими проявлениями, включающими протеинурию, гипоальбуминемию, гиперлипидемию и отёки. Гидроторакс, редкое, но серьёзное осложнение, обусловленное усиленной экссудацией жидкости вследствие гипоальбуминемии и изменений в капиллярной проницаемости. В данном исследовании оценивалось метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 у 35 пациентов с нефротическим синдромом и гидротораксом с экстракцией ДНК из плевральной жидкости и мочи. Метилирование определялось методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты ПЦР показали отсутствие метилирования генов SHOX-2, RAR-beta, DAPK1 и Mir-375. Кривые амплификации демонстрировали экспоненциальный рост сигнала и стабильное плато, указывая на успешную амплификацию ДНК. Отсутствие метилирования подтверждало высокую специфичность метода для обнаружения неметилированных последовательностей. Эти результаты подчёркивают необходимость дальнейших исследований для понимания эпигенетических механизмов и разработки новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию метилирования ДНК и восстановление нормальной регуляции генов.

**Ключевые слова:** нефротический синдром; гидроторакс; ПЦР; полимеразная цепная реакция; ген; метилирование; эпигенетические маркеры

**Для цитирования:** Покровский В. Е., Федосеев А. Н., Смирнов В. В. Метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 при гидротораксе у пациентов с нефротическим синдромом. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):68–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-68-72>. EDN: ZKDXZM.

**Поступила:** 14.08.2024. **В доработанном виде:** 17.09.2024. **Принята к печати:** 24.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Methylation of SHOX-2, DAPK1, RAR-beta, and Mir-375 genes in hydrothorax in patients with nephrotic syndrome

Vasily E. Pokrovskiy, Anatoliy N. Fedoseev, Vladimir V. Smirnov

Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Nephrotic syndrome is characterized by clinical manifestations, including proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. Hydrothorax is a rare but serious complication caused by enhanced fluid exudation due to hypoalbuminemia and changes in capillary permeability. In this study, the methylation of the SHOX-2, DAPK1, RAR-beta, and mir-37 genes was assessed in 35 patients with nephrotic syndrome and hydrothorax using DNA extracted from pleural fluid and urine. Methylation was determined using real-time PCR. The PCR results showed no methylation of SHOX-2, RAR-beta, DAPK1, or Mir-375. The amplification curves show an exponential increase in the signal and a stable plateau, indicating successful DNA amplification. The absence of methylation confirmed the high specificity of the method for detecting unmethylated sequences. These results highlight the need for further research to understand the epigenetic mechanisms of gene expression and to develop new therapeutic approaches aimed at modulating DNA methylation and restoring normal gene regulation.

**Keywords:** nephrotic syndrome; hydrothorax; PCR (Polymerase Chain Reaction); gene; methylation; epigenetic markers

**For citation:** Pokrovskiy VE, Fedoseev AN, Smirnov VV. Methylation of SHOX-2, DAPK1, RAR-beta, and Mir-375 genes in hydrothorax in patients with nephrotic syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):68–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-68-72>. EDN: ZKDXZM.

**Received:** 14.08.2024. **Revision received:** 17.09.2024. **Accepted:** 24.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Нефротический синдром (далее НС) является комплексом клинических проявлений, характеризующимся протеинурией (потерей белка в моче), гипоальбуминемией (снижением уровня альбумина в крови), гиперлипидемией (высоким уровнем липидов в крови) и отёками. Он может возникать вследствие различных заболеваний почек, таких как болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранопротрофический гломерулонефрит и другие [1]. Основные механизмы развития НС связаны с повреждением гломерулярного фильтра почек, что приводит к увеличению проницаемости гломерулярной базальной мембраны для белков и возникновению протеинурии. Эти изменения обусловлены различными факторами, включая иммунные механизмы, метаболические нарушения и генетическую предрасположенность [2]. У больных НС отмечаются значительные отёки, чаще всего начинающиеся с лицевой части и распространяющиеся по всему телу. Отёки обусловлены гипоальбуминемией и ретенцией натрия, что приводит к задержке жидкости в тканях [3]. Гидроторакс, характеризующийся накоплением значительного количества жидкости в плевральной полости, является редким, но серьёзным осложнением НС [4]. Основные механизмы развития гидроторакса при НС включают усиленную экссудацию жидкости из капилляров плевры вследствие гипоальбуминемии и изменений в капиллярной проницаемости. Низкий уровень альбумина в крови снижает онкотическое давление плазмы, что способствует выходу жидкости в плевральную полость. Помимо этого, гиперлипидемия, характерная для нефротического синдрома, может усиливать воспалительные процессы в плевре, способствуя образованию экссудата [5].

Метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 играет важную роль в диагностике пациентов с НС при гидротораксе, что подчёркивает значимость эпигенетических изменений в патогенезе данного состояния.

Ген SHOX-2 (short stature homeobox 2) кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии различных тканей и органов, включая почки. Метилирование промотора этого гена может привести к его пониженной экспрессии, что, в свою очередь, связано с нарушением функций почек и развитием НС. Исследование *Zhang Y et al.* показало, что гиперметилирование SHOX-2 связано с прогрессированием хронических заболеваний почек и может служить диагностическим маркером для оценки тяжести нефропатий [6].

Ген DAPK1 (death-associated protein kinase 1) участвует в регуляции апоптоза и играет ключевую роль в ответе клеток на стрессовые воздействия. Гиперметилирование DAPK1 ведёт к его инактивации, что способствует снижению апоптотической активности и увеличивает риск развития гидроторакса у пациентов с нефротическим синдромом. В исследовании *Kim J et al.* было установлено, что метилирование DAPK1 коррелирует с тяжестью клинических проявлений у пациентов с почечными заболеваниями [7].

Ген RAR-beta (retinoic acid receptor beta) участвует в регулировании клеточного роста и дифференцировки под действием ретиноидов. Метилирование промоторной области RAR-beta приводит к снижению его экспрессии, что способствует нарушению клеточных процессов и усугублению НС. Исследование *Wang X et al.* показало, что гиперметилирование RAR-beta может служить диагностическим маркером для выявления пациентов с высоким риском развития осложнений при нефротическом синдроме [8].

МикроРНК Mir-375 регулирует экспрессию множества генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Метилирование регуляторных областей mir-37 может изменять её уровень и, таким образом, влиять на развитие воспалительных процессов при НС. В исследовании *Lee S et al.* было продемонстрировано, что метилирование mir-37 связано с повышенной восприимчивостью к воспалительным осложнениям у пациентов с хроническими заболеваниями почек [9].

Таким образом, метилирование генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 представляет собой перспективное направление для диагностики и прогнозирования течения НС при гидротораксе. Использование эпигенетических маркеров может значительно улучшить точность диагностики и способствовать разработке индивидуализированных терапевтических стратегий для пациентов с данным состоянием.

**Цель исследования:** оценка уровня метилирования исследуемых генов SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и Mir-375 у пациентов с гидротораксом, связанным с нефротическим синдромом, с целью выявления наличия, отсутствия или минимального уровня метилирования.

## Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное исследование 35 пациентов с нефротическим синдромом при гидротораксе в условиях Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА (г. Москва).

**Критерии включения:** условно здоровые люди в количестве 35 человек, возрастом 35–86 лет, из них мужчин — 21, женщин — 14. Подтверждённый диагноз нефротического синдрома, подтверждённый биопсией почки. Наличие одностороннего или двустороннего гидроторакса, подтверждённого рентгенологически или ультразвуковым исследованием. Отсутствие клинических признаков или лабораторных данных, указывающих на другие этиологии плеврального выпота, такие как туберкулёз, бактериальные инфекции или злокачественные новообразования. Информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** беременность или период грудного вскармливания. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, включая высокие дозы кортикостероидов или цитостатиков, в течение последних трёх месяцев. Недавние (в течение последних шести месяцев) хирургические вмешательства на грудной клетке или брюшной полости. Наличие злокачественных новообразований в анамнезе, тяжёлые инфекционные заболевания, включая активный туберкулёз, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA.

Средний возраст пациентов  $60,7 \pm 17,3$  лет, женщин 29 (82,6% от общего числа), мужчин 6 (17,1% от общего числа). Длительность заболевания  $8,4 \pm 5,3$  месяца. Оценка степени тяжести проведена при помощи шкалы APACHE-II и составляет степень II для 24 пациентов (68,6%) и степень III для 11 пациентов (31,4%).

**Материал исследования:** образцы ДНК плевральной жидкости и мочи. Плевральная жидкость была собрана методом плевральной биопсии. Мочу для ДНК получали утренним сбором.

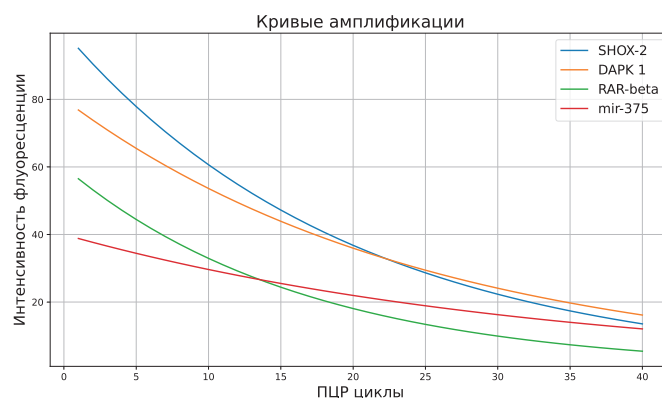
Метод экстракции материала исследования: выделение ДНК осуществлялись с помощью коммерческого набора Qiagen QIAamp DNA Mini Kit (производитель Qiagen GmbH).

Для определения метилирования изучаемых генов SHOX2, RAR-beta, DAPK1, и miR-375 использовался метод ПЦР в режиме реального времени (qPCR) с применением специфических протоколов, направленных на амплификацию участков ДНК, содержащих метилированные или неметилированные сайты. Определяется специфичность метода — насколько точно он идентифицирует присутствие метилирования тех генов, которые действительно метилированы. Высокая специфичность означает, что метод правильно идентифицирует отсутствие метилирования там, где его нет, и минимизирует ложноположительные результаты. Результаты при-

менения метода ПЦР обрабатывались в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

Кривые амплификации, полученные в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, отражают динамику амплификации ДНК в зависимости от числа циклов реакции. Результаты нашего исследования ПЦР показали отсутствие метилирования на исследуемых участках генов SHOX-2, RAR-beta, DAPK1 и Mir-375. Это подтверждается экспоненциальным ростом сигнала в начале кривых амплификации, который затем стабилизируется на плато, указывая на успешную амплификацию ДНК. Отсутствие метилирования не оказывает негативного влияния на процесс ПЦР, что подчёркивается отсутствием добавления шума в экспоненциальную фазу амплификации. Каждая кривая амплификации характеризуется чётким экспоненциальным убыванием, отражая ситуацию, когда метилирование отсутствует в рассматриваемых генах (см. рисунок).



**Рис.** Кривые амплификации, отражающие результат ПЦР  
**Fig.** Amplification curves reflecting the result of PCR

График показывает изменение интенсивности флуоресценции в зависимости от количества циклов ПЦР для четырех генов: SHOX-2, DAPK1, RAR-beta и mir-375.

Данный результат свидетельствует о высокой специфичности ПЦР в режиме реального времени для обнаружения неметилированных последовательностей. Метилирование обычно предотвращает связывание праймеров и последующую амплификацию, что приводит к снижению или отсутствию сигнала. В нашем случае отсутствие метилирования позволяет праймерам эффективно связываться с ДНК, обеспечивая надёжную и повторяемую амплификацию. Это также демонстрирует, что выбранные нами

праймеры и условия реакции ПЦР оптимально подходят для обнаружения неметилированных генов.

Ранее нами было проведено исследование по дифференциальной диагностике плеврального выпота при скрининге генов SHOX2, RAR-beta, DAPK1, miR-375 у больных с онкологической патологией. Исследование отображено в статье «Дифференциальная диагностика плеврального выпота при молекулярном скрининге генов SHOX2, RAR-beta, DAPK1, miR-375» в №1 журнала «Медицинский вестник» ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. Отмечено, что развитие онкологического процесса, особенно лёгочной системы, сопровождается генетическим полиморфизмом группы исследуемых генов. Согласно полученным данным, можно прогнозировать развитие онкологической патологии с помощью генетического исследования этой группы генов.

### Выводы / Conclusions

В контексте нефротического синдрома, особенно при наличии гидроторакса, изучение метилирования генов представляет значительный интерес для понимания патогенеза и потенциальных терапевтических

мишеней. В данном исследовании мы обнаружили полное отсутствие метилирования генов SHOX-2, RAR-beta, DAPK1 и Mir-375 у пациентов с нефротическим синдромом при гидротораксе. Полное отсутствие метилирования гена SHOX-2 указывает на активное состояние гена, что может быть защитным механизмом, предотвращающим развитие определённых патологий. У гена RAR-beta предполагает его активную роль в клеточных процессах, возможно, способствующую нормальной дифференцировке и предотвращению неопластических процессов. А у гена DAPK1 может указывать на сохранение его проапоптотической функции, что является важным для удаления повреждённых клеток и предотвращения их накопления. Полное отсутствие метилирования Mir-375 свидетельствует о сохранении его регуляторной функции, что может быть важным для поддержания гомеостаза клеток и тканей у пациентов с нефротическим синдромом. Эти результаты подчёркивают необходимость дальнейших исследований для понимания эпигенетических механизмов в нефротическом синдроме и разработки новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию метилирования ДНК и восстановление нормальной регуляции генов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Покровский Василий Евгеньевич** — аспирант кафедры внутренних болезней Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** vasilij.pokrovsky@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0008-3134-5622>

**Федосеев Анатолий Николаевич** — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Российская Федерация  
РИНЦ SPIN-код: 4762-7260

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

#### Authors' participation

All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

#### Funding

The work was done without sponsorship.

### ABOUT THE AUTHORS

**Vasiliy E. Pokrovskiy** — postgraduate student Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** vasilij.pokrovsky@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0008-3134-5622>

**Anatoliy N. Fedoseev** — Dr. Sci (Med.), Professor Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

RSCI SPIN code: 4762-7260

**Смирнов Владимир Вячеславович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Российская Федерация

**Vladimir V. Smirnov** — Dr. Sci (Med.), Professor Head of the Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

#### Список литературы / References

1. Lehtonen S, Lewko B. Editorial: Podocyte Pathology and Nephropathy-An Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:528. doi: 10.3389/fendo.2019.00528.
2. Chelladurai P, Seeger W, Pullamsetti SS. Epigenetic mechanisms in pulmonary arterial hypertension: the need for global perspectives. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):135-40. doi: 10.1183/16000617.0036-2016.
3. Schnuelle P. Renal Biopsy for Diagnosis in Kidney Disease: Indication, Technique, and Safety. *J Clin Med*. 2023;12(19):6424. doi: 10.3390/jcm12196424.
4. Frătilă VG, Lupușoru G, Sorohan BM, et al. Nephrotic Syndrome: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2024 Mar 3;12(3):569. doi: 10.3390/biomedicines12030569.
5. Gonnelli F, Hassan W, Bonifazi M, et al. Malignant pleural effusion: current understanding and therapeutic approach. *Respir Res*. 2024;25(1):47. doi: 10.1186/s12931-024-02684-7.
6. Ding H, Zhang L, Yang Q, et al. Epigenetics in kidney diseases. *Adv Clin Chem*. 2021;104:233-297. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.005.
7. You MH. Mechanism of DAPK1 for Regulating Cancer Stem Cells in Thyroid Cancer. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(7):7086-7096. doi: 10.3390/cimb46070422.
8. Luan J, Kopp JB, Zhou H. N6-methyladenine RNA Methylation Epigenetic Modification and Kidney Diseases. *Kidney Int Rep*. 2022;8(1):36-50. doi: 10.1016/j.ekir.2022.10.009.
9. Ingrosso D, Perna AF. DNA Methylation Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(7):811. doi: 10.3390/genes11070811.



# Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Смирнова И. А.

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет», Иваново, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Элиминация вируса гепатита С является одной из основных задач для инфекционистов.

**Цель:** оценить эффективность и безопасность терапии хронического гепатита С (ХГС) препаратом глекапревир/пибрентасвир (ГП) у больных с сопутствующими заболеваниями.

**Методы.** Проанализированы результаты терапии ХГС у 153 пациентов из 4 групп: без сопутствующих заболеваний, с гипертонической болезнью (ГБ), с ГБ и сахарным диабетом (СД), с циррозом печени (ЦП).

**Результаты.** Различий в эффективности лечения ХГС у пациентов всех групп сравнения не выявлено. У пациентов с СД через 2 месяца терапии ХГС произошло снижение уровня глюкозы в крови на 6,3%.

**Заключение.** Терапия ХГС препаратом ГП эффективна для пациентов без сопутствующих заболеваний, с ГБ, СД и компенсированным ЦП. Пациентам с СД после лечения ХГС необходима консультация эндокринолога для коррекции сахароснижающей терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С; противовирусная терапия; эффективность и безопасность; коморбидность

**Для цитирования:** Смирнова И. А. Эффективность и безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с сопутствующими заболеваниями. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):73–75. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-73-75>. EDN: IVKLQT.

**Поступила:** 09.07.2024. **В доработанном виде:** 13.08.2024. **Принята к печати:** 24.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Efficacy and safety of antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with concomitant diseases

Irina A. Smirnova

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

## Annotation

**Relevance.** Eliminating the hepatitis C virus is one of the main tasks for infectious disease specialists.

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of therapy for chronic hepatitis C (HCV) with glecaprevir/pibrentasvir (GP) in patients with concomitant diseases.

**Methods.** The results of HCV therapy in 153 patients from 4 groups were analyzed: those without concomitant diseases, with hypertension (GB), with GB and diabetes mellitus (DM), and with cirrhosis of the liver (CL).

**Results.** There were no differences in the effectiveness of HCV treatment between the patient groups. In patients with DM, blood glucose levels decreased by 6.3% after 2 months of HCV therapy.

**Conclusion.** HCV therapy with GP is effective in patients without concomitant diseases, such as GB, DM, and compensated CL. Patients with diabetes after HCV treatment should consult an endocrinologist to correct hypoglycemic therapy.

**Keywords:** chronic hepatitis C; antiviral therapy; efficacy and safety; comorbidity

**For citation:** Smirnova IA. Efficacy and safety of antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with concomitant diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):73–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-73-75>. EDN: IVKLQT.

**Received:** 09.07.2024. **Revision received:** 13.08.2024. **Accepted:** 24.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

В настоящее время 130–170 млн человек в мире больны хроническим гепатитом С (ХГС) [1]. Прорывом, сделавшим возможной элиминацию вируса

гепатита С, стало создание противовирусных препаратов прямого действия (ПППД).

**Цель исследования / The purpose of the study:** оценить эффективность и безопасность терапии хронического гепатита С препаратом глекапре-

вир/пибрентасвир (ГП) у больных с сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы / Materials and methods

На базе ОБУЗ «1-я ГКБ» г. Иваново в течение 2022–2023 гг. обследовано 153 пациента, получивших лечение ХГС препаратом глекапревир/пибрентасвир. Пациенты были разделены на 4 группы. В 1 группу были включены 74 пациента без сопутствующих заболеваний; 2 группу составили 42 человека с гипертонической болезнью (ГБ); 3 группа — 26 пациентов с ГБ и сахарным диабетом (СД); 4 группа — 11 человек с установленным диагнозом цирроз печени (ЦП) класса А по шкале Чайлд-Пью.

Определение эффективности и безопасности терапии ХГС у больных из групп сравнения проводилось через 1 и 2 месяца от начала терапии по следующим критериям: уменьшение уровня АЛТ, уменьше-

ние уровня АСТ, уменьшение уровня вирусной нагрузки (ВН). Определение безопасности определяли по следующим критериям: изменение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, увеличение уровней креатинина, общего билирубина, глюкозы крови.

Результаты / Results

Эффективность терапии ХГС у больных с различными сопутствующими заболеваниями продемонстрирована в табл. 1. Статистически значимых различий в эффективности лечения ХГС у пациентов с сопутствующими заболеваниями не выявлено.

Безопасность ХГС у больных с различными сопутствующими заболеваниями продемонстрирована в табл. 2.

У пациентов 3 группы через 2 месяца противовирусной терапии ХГС произошло снижение уровня глюкозы в крови на 6,3%.

Таблица 1

Эффективность противовирусной терапии ХГС у пациентов без сопутствующих заболеваний (1 группа), с ГБ (2 группа), с ГБ и СД (3 группа) и с ЦП (4 группа)

Table 1

The effectiveness of antiviral therapy of HCV in patients without concomitant diseases (group 1), with GB (group 2), with GB and DM (group 3) and with CP (group 4)

| Показатели эффективности противовирусной терапии ХГС | 1 группа<br>n=74            | 2 группа<br>n=42      | 3 группа<br>n=26      | 4 группа<br>n=11        |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                      | Медиана [25; 75 перцентили] |                       |                       |                         |
| Изменение АЛТ через 2 месяца лечения, %              | –59,9<br>[–78,1; –41]       | –61,7<br>[–79; –35]   | –64<br>[–84,2; –50]   | –69,8<br>[–78,9; –33,7] |
| Изменение АСТ через 2 месяца лечения, %              | –45,1<br>[–59; –19]         | –41,1<br>[–69,9; –23] | –38,8<br>[–76,1; –17] | –56,6<br>[–86; –23,3]   |
| Изменение ВН через 1 месяц лечения, %                | –99,98                      | –99,98                | –99,99                | –100                    |
| Изменение ВН через 2 месяца лечения, %               | –100                        | –100                  | –100                  | –100                    |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Note: \* —  $p < 0.05$ .

Таблица 2

Безопасность противовирусной терапии ХГС у пациентов без сопутствующих заболеваний (1 группа), с ГБ (2 группа), с ГБ и СД (3 группа) и с ЦП (4 группа)

Table 2

Safety of antiviral therapy of HCV in patients without concomitant diseases (group 1), with GB (group 2), with GB and DM (group 3) and with CP (group 4)

| Показатели эффективности противовирусной терапии ХГС | 1 группа<br>n=74            | 2 группа<br>n=42   | 3 группа<br>n=26   | 4 группа<br>n=11      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
|                                                      | Медиана [25; 75 перцентили] |                    |                    |                       |
| Изменение лейкоцитов через 2 месяца лечения, %       | 7,6<br>[–6,5; 25]           | 12,3<br>[–9,2; 26] | 0,5<br>[–12,1; 12] | 18,2<br>[–45,9; 25,7] |

| Показатели эффективности<br>противовирусной терапии ХГС | 1 группа<br>n=74            | 2 группа<br>n=42   | 3 группа<br>n=26      | 4 группа<br>n=11        |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                         | Медиана [25; 75 перцентили] |                    |                       |                         |
| Изменение тромбоцитов через 2 месяц лечения, %          | 6,3<br>[-12,5; 20]          | 2,1<br>[-13,3; 22] | -4,3<br>[-18,4; 18]   | 0<br>[-24,4; 32,5]      |
| Изменение креатинина через 2 месяца лечения, %          | 16,2 *<br>[0,9; 37]         | 11,6<br>[-5; 27]   | 0,9 *<br>[-5,8; 18]   | 20,1<br>[6,5; 38,7]     |
| Изменение общего билирубина через 2 месяца лечения, %   | 24,1 *<br>[-10,1; 80]       | 25,2<br>[0,9; 68]  | 32<br>[-11,8; 59]     | -2,2 *<br>[-24,6; 11,3] |
| Изменение глюкозы через 2 месяца лечения, %             | 9,1 *<br>[-1,9; 22]         | 10<br>[-0,9; 30]   | -6,3 *<br>[-28,3; 12] | -0,4<br>[-7,1; 22,8]    |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .  
Note: \* —  $p < 0.05$ .

Заключение / Conclusion

Противовирусная терапия ХГС препаратом ГП безопасна и эффективна как для пациентов без сопутствующих заболеваний, так и для больных с ГБ,

СД и компенсированным ЦП. Пациентам с СД через 2 месяца терапии необходима консультация эндокринолога для возможной коррекции сахароснижающей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Автор самостоятельно разработал модель исследования, проанализировал и интерпретировал результаты, написал текст.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Ирина Андреевна — ординатор 2 года обучения кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: lazarevairina98@yandex.ru

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

The author independently developed a research model, analyzed and interpreted the results, and wrote a text.

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Smirnova — 2-year resident of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation  
Corresponding author  
e-mail: lazarevairina98@yandex.ru

Список литературы / References

1. Афтаева Л.Н., Баранов А.В., Глухова А.А. Анализ эффективности лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Вестник Пензенского государственного университета. 2023;(3):35-42. [Aftaeva LN, Baranov AV, Glukhova AA. Analysis of the effectiveness of treatment with direct antiviral drugs in patients with chronic viral hepatitis C. Vestnik of Penza state university. 2023;(3):35-42. (In Russ.)].



# Особенности показателей макрогемодинамики и системного воспаления у пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Бисов А. С., Победенная Г. П.

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,  
Луганск, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Клиническое течение, подходы к терапии и исходы внебольничной пневмонии (ВП) зачастую зависят от микроциркуляторных нарушений. Значительная распространённость в популяции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обуславливает её частое сочетание с ВП. Изучение патогенетических основ сочетанного течения ВП у лиц с ГЭРБ, в т. ч. системы микроциркуляции, может нацелить на пути коррекции и повысить эффективность проводимой терапии.

**Цель.** Изучить показатели системного воспаления и макрогемодинамики у пациентов с ВП, сочетанной с ГЭРБ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 123 больных, в т. ч. с ВП нетяжёлого течения без признаков ГЭРБ (I группа) — 38, с ВП и ГЭРБ — 49 (II группа), 36 больных с ГЭРБ без ВП — III группа. Всем больным с ВП, наряду с традиционными исследованиями, в крови определяли концентрации С-реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического пептида (МНУП), проводили эхокардиоскопию (ЭхоКС) с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объёмов левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ), скорости кровотока на уровне лёгочной артерии ( $V_{\max}$  ЛА), градиентов давления  $\Delta P_{\max}$  на уровне трикуспидального клапана (ТК), ЛА, времени изоволюмической релаксации ЛЖ (IVRT). Контрольные значения показателей получены от 34 практически здоровых доноров.

**Результаты.** У всех больных ВП в начале терапии наблюдались интоксикационный и респираторный синдромы, на рентгенограмме диагностировалась пневмония. У больных II и III группы были характерные симптомы ГЭРБ. В анализе крови у всех пациентов с ВП отмечался лейкоцитоз. Исходная концентрация СРБ в I группе была в 5,2; во II группе — в 7,7, в III группе — в 1,2 раза выше, чем в норме. Начальная концентрация МНУП во всех группах не отличалась от контрольной. К выписке у всех больных показатели СРБ снизились: однако, во II группе остались выше, чем у здоровых, в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) и выше, чем в I группе, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Перед выпиской уровень МНУП во II группе повысился в 1,2 раза по сравнению с исходным, в I группе, у здоровых лиц и у больных III группы. При анализе показателей ЭхоКС у больных II группы было выявлено достоверное увеличение исходных показателей КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, снижение ФВ и IVRT. После лечения существенной динамики объёмных и скоростных показателей у больных II группы не отмечено, у пациентов I группы остались несколько сниженными градиенты давления на уровне ТК и ЛА.

**Заключение.** Повышение уровня СРБ у пациентов с ГЭРБ характеризует низкоинтенсивное воспаление, которое потенцирует системное воспаление у больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ, и сопровождается повышением МНУП.

**Ключевые слова:** внегоспитальная пневмония; ГЭРБ; мозговой натрийуретический пептид

**Для цитирования:** Бисов А. С., Победенная Г. П. Особенности показателей макрогемодинамики и системного воспаления у пациентов с внегоспитальной пневмонией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):76–79. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-76-79>. EDN: FFJCCI.

Поступила: 01.07.2024. В доработанном виде: 01.08.2024. Принята к печати: 23.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

Features of indicators of macrohemodynamics and systemic inflammation  
in patients with community-acquired pneumonia combined with gastroesophageal reflux disease  
Alexey S. Bisov, Galina P. Pobedennaya  
Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

## Annotation

**Relevance.** The clinical course, treatment approaches, and outcomes of community-acquired pneumonia (CAP) often depend on microcirculatory disorders. The significant prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the population determines the frequency of CAP. Study of the pathogenetic basis of the combined course of CAP in individuals with GERD, incl. microcirculation systems, can target correction paths and increase the effectiveness of therapy.

**Objective.** To identify indicators of systemic inflammation and macrohemodynamics in patients with CAP combined with GERD.

**Material and methods.** A total of 123 patients were under observation, incl. with mild CAP without signs of GERD (group I) — 38, with CAP and GERD — 49 (group 2), and 36 patients with GERD without CAP — group 3. In all patients with CAP, along with traditional studies, the concentrations of C-reactive protein (CRP) and brain natriuretic peptide (BNP) were determined in the blood, and echocardiography (EchoCS) was performed to determine the end systolic (ES) and diastolic (ED) volumes of the left ventricle (LV) and right ventricles (RV), blood flow velocity at the level of the pulmonary artery ( $V_{\max}$  PA), pressure gradients  $\Delta P_{\max}$  at the level of the tricuspid valve (TV), PA, and LV isovolumic relaxation time (IVRT). Control values for indicators were obtained from 34 practically healthy donors.

**Results.** In all patients with CAP, at the beginning of therapy, intoxication and respiratory syndromes were observed, and pneumonia was diagnosed on an X-ray. Patients in groups II and III had characteristic symptoms of GERD. Blood tests revealed leukocytosis in all patients with CAP. The initial CRP concentration in group 1 was 5.2, group 2 — 7.7, group 3 — 1.2 times higher than normal. The initial concentration of BNP in all groups did not differ from the control. By discharge, CRP levels in all patients had decreased: however, in group II, they remained higher than in healthy people (2.6 times ( $p < 0.05$ ) and higher than in group I, 1.3 times ( $p < 0.05$ ). Before discharge, the BNP level in group II increased by 1.2 times compared with baseline in group I, in healthy individuals, and in group III. When analyzing the EchoCS indicators in group II patients, a significant increase in the initial indicators of LV EDV and LV ESV and decrease in EF and IVRT were observed. After treatment, no significant dynamics of volume and velocity parameters were observed in patients in group II; in patients in group I, pressure gradients at the TC and PA levels remained slightly reduced.

**Conclusions.** An increase in CRP levels in patients with GERD characterizes low-intensity inflammation, which potentiates systemic inflammation in patients with CAP combined with GERD and is accompanied by an increase in BNP.

**Keywords:** community-acquired pneumonia; GERD; brain natriuretic peptide

**For citation:** Bisov AS, Pobedennaya GP. Features of indicators of macrohemodynamics and systemic inflammation in patients with community-acquired pneumonia combined with gastroesophageal reflux disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):76–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-76-79>. EDN: FFJCCI.

**Received:** 01.07.2024. **Revision received:** 01.08.2024. **Accepted:** 23.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Внегоспитальная пневмония (ВП) — одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний лёгких, течение и исходы которого определяет коморбидность [1], в частности, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Одним из отдалённых последствий у больных, перенёсших ВП, является развитие сердечной недостаточности (СН) [2]. Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ есть кардиальные симптомы [3]. Цель исследования — изучить показатели системного воспаления и макрогемодинамики у пациентов с ВП, сочетанной с ГЭРБ.

## Материалы и методы / Materials and methods

Под наблюдением находились 123 больных, в т.ч. с ВП нетяжёлого течения без признаков

ГЭРБ (I группа) — 38, с ВП и ГЭРБ — 49 (II группа), 36 больных с ГЭРБ без ВП — III группа, в среднем возрасте  $46,8 \pm 3,4$  года, мужчин было 58 (47,2%), женщин — 65 (52,8%). Диагнозы и лечение ВП и ГЭРБ осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями. Всем больным с ВП, наряду с традиционными исследованиями, в крови определяли концентрации С-реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического пептида (МНУП), проводили эхокардиоскопию (ЭхоКС) с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объёмов левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ), скорости кровотока на уровне лёгочной артерии ( $V_{\max}$  ЛА), градиентов давления  $\Delta P_{\max}$  на уровне трикуспидального клапана (ТК), ЛА, времени изоволюмической релаксации ЛЖ (IVRT).

Контрольные значения показателей получены от 34 практически здоровых доноров.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

У всех больных ВП в начале терапии наблюдались интоксикационный и респираторный синдромы, на рентгенограмме диагностировалась пневмония. У больных II и III группы были характерные симптомы ГЭРБ. В анализе крови у всех пациентов с ВП отмечался лейкоцитоз. Исходная концентрация СРБ в I группе была в 5,2; II группы — в 7,7; III группы — в 1,2 раза выше, чем в норме.

Начальная концентрация МНУП во всех группах не отличалась от контрольной.

К выписке у всех больных показатели СРБ снизились: однако, во II группе остались выше, чем у здоровых, в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) и выше, чем в I группе, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Перед выпиской уровень МНУП во II группе повысился в 1,2 раза по сравнению с исходным, в I группе, у здоровых лиц и у больных III группы.

При анализе показателей ЭхоКС у больных II группы было выявлено достоверное увеличение исходных показателей КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, снижение ФВ и IVRT. Анализ показателей ПЖ показал увеличение КДО ПЖ и уменьшение  $\Delta P_{\max}$  ТК,  $V_{\max}$  ЛА и  $\Delta P_{\max}$  ЛА. У больных I группы было отмечено увеличение КДО ЛЖ и КДО ПЖ, удлинение IVRT и уменьшение  $\Delta P_{\max}$  ТК. Такие показатели у пациентов I и II групп характеризуют систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ и ПЖ сердца, которая была более значительно выражена во II группе. После лечения существенной динамики объёмных и скоростных

показателей у больных II группы не отмечено, у пациентов I группы остались несколько сниженными градиенты давления на уровне ТК и ЛА.

Исходная концентрация СРБ у больных II группы позитивно коррелировала с концентрацией МНУП ( $r = +0,512$ ,  $p < 0,05$ ), а при выписке ослабела до ( $r = -0,309$ ,  $p < 0,05$ ), но появилась корреляция МНУП с IVRT ( $r = +0,323$ ,  $p < 0,05$ ). В I группе начальная корреляция между уровнем СРБ и МНУП была слабой ( $r = -0,316$ ,  $p < 0,05$ ) и слабела при выписке ( $r = -0,253$ ,  $p < 0,05$ ), корреляция между IVRT и МНУП при выписке была слабой ( $r = +0,279$ ,  $p < 0,05$ ). Через месяц после выписки в I группе корреляция между СРБ и МНУП, а также между IVRT и МНУП исчезла, а во II группе — исчезла между СРБ и МНУП и стала слабее, но сохранилась, между IVRT и МНУП ( $r = -0,263$ ,  $p < 0,05$ ).

## Выводы / Conclusions

Повышение уровня СРБ у пациентов с ГЭРБ характеризует низкоинтенсивное воспаление, которое потенцирует системное воспаление у больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ, и сопровождается повышением МНУП. Динамика концентрации МНУП и направленность его корреляционных связей с СРБ и IVRT у больных с ВП, сочетанной с ГЭРБ, может быть предпосылкой развития СН после перенесённой ВП у больных с ГЭРБ и требует долгосрочного контроля и коррекции при диспансерном наблюдении пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Бисов А. С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Победенная Г. П. — финальное утверждение рукописи.

### Благодарности

Автор выражает благодарность директору ООО «Луганская диагностическая лаборатория», д. м. н., профессору Бойченко Павлу Константиновичу, за помощь и финансовую поддержку исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

Bisov AS — model development, analysis and interpretation of results, text writing, editing; Pobedennaya GP — final approval of the manuscript.

### Acknowledgments

The author expresses gratitude to Pavel Konstantinovich Boychenko, Director of Lugansk Diagnostic Laboratory LLC, MD, Professor, for the help and financial support of the study.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бисов Алексей Сергеевич** — Аспирант кафедры внутренних болезней, аллергологии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** bisov@mail.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-0157-6465>

**Победенная Галина Павловна** — д. м. н., профессор ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Российская Федерация

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0005-5671-3848>

**РИНЦ SPIN-код:** 1994-8776

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexey S. Bisov** — Postgraduate student of the Department of Internal Diseases, Allergology and Pulmonology, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** bisov@mail.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-0157-6465>

**Galina P. Pobedennaya** — Dr. Sci (Med.), Professor Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0005-5671-3848>

**RSCI SPIN code:** 1994-8776

## Список литературы / References

1. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Оди́реев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;71:120-134. [Kruglyakova LV, Narishkina SV, Odireev AN. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2019;71:120-134. (In Russ.)]. doi: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3. 79881136.
2. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ*. 2017 Feb 13;356:j413. doi: 10.1136/bmj.j413.
3. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Кардиологические проблемы у больных гастроэнтерологического профиля. *Терапия*. 2017;3(13):43-48. [Lazebnik LB, Komissarenko IA, Levchenko SV. Cardiac problems in patients with gastroenterological profile. *Therapy*. 2017;3(13):43-48. (In Russ.)].



# Использование топических антибактериальных средств в лечении заболеваний верхних дыхательных путей

Лясоцкая Е. В., Строк А. Б.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Проблема антибиотикорезистентности включает необоснованное использование топических антибактериальных средств.

**Цель:** изучить частоту применения топических и системных антибактериальных препаратов среди взрослых, имеющих симптомы заболеваний ЛОР-органов за последние 6 месяцев и роль врача в назначении антибактериальных препаратов.

**Методы:** онлайн анкетирование взрослых. Проанализированы данные опроса 111 респондентов старше 18 лет. Выделена группа (61 из 111) респондентов (54,96%), испытывающих симптомы заболевания ЛОР-органов и использующая лекарственные препараты за 6 месяцев до проведения опроса.

**Результаты:** 31,15% респондентов принимали системные антибиотики. Из всех опрошенных, получавших системно антибактериальный препарат, лишь 14 человек из 19 (73,68%) принимали его по назначению врача, 1 (2,38%) по рекомендации фармацевта. При этом все топические антибактериальные препараты — 4 случая (6,6%) респонденты использовали без рекомендации врача или фармацевта.

**Заключение.** Распространённость применения топических антибактериальных препаратов при лечении заболеваний верхних дыхательных путей среди исследуемой группы лиц небольшая, однако высока частота их использования без назначения специалиста.

**Ключевые слова:** топические антибиотики; системные антибиотики

**Для цитирования:** Лясоцкая Е. В., Строк А. Б. Использование топических антибактериальных средств в лечении заболеваний верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):80–83. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-80-83>. EDN: THZBOT.

**Поступила:** 10.08.2024. **В доработанном виде:** 17.09.2024. **Принята к печати:** 27.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Topical antibiotics for the treatment of upper respiratory tract diseases

Ekaterina V. Lyasotskaya, Alina B. Strok

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Actuality.** Antibiotic resistance includes the unjustified use of topical antibacterial agents.

**Objective.** To study the frequency of topical and systemic antibacterial drugs among adults with symptoms of otorhinolaryngological diseases over the past 6 months and the role of physicians in prescribing antibacterial drugs.

**Methods:** online questioning of adults. The data from a survey of 111 respondents aged over 18 years were analyzed. A group (61 out of 111) of respondents (54.96%) experiencing symptoms of otorhinolaryngological diseases and using medications 6 months before the survey was conducted was identified.

**Results:** 31.15% of respondents took systemic antibiotics. Of all respondents who received a systemic antibacterial drug, only 14 out of 19 (73.68%) took it as prescribed by a physician and 1 (2.38%) was prescribed by a pharmacist. At the same time, the respondents used all topical antibacterial drugs — 4 cases (6.6%) without the recommendation of a physician or pharmacist.

**Conclusion.** The prevalence of topical antibacterial drugs for the treatment of upper respiratory tract diseases among the study population was low, but the frequency of their use without the appointment of a specialist was high.

**Keywords:** topical antibiotics; systemic antibiotics

**For citation:** Lyasotskaya EV, Strok AB. Topical antibiotics for the treatment of upper respiratory tract diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):80–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-80-83>. EDN: THZBOT.

**Received:** 10.08.2024. **Revision received:** 17.09.2024. **Accepted:** 27.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

Согласно литературным данным, микробиом в полости носа здоровых взрослых людей состоит в основном из *Corynebacteriaceae*, *Staphylococcaceae* и *Propionibacteriaceae*. Однако среди особей возможна значительная композиционная изменчивость [1]. Изменения в составе микробиоты могут быть результатом нескольких факторов, таких как — внешние триггеры и факторы окружающей среды, к которым относятся сезонные изменения, воздействие сигаретного дыма, лекарственных средств и смог, а также имеет значение иммунный статус хозяина, возраст, внутримикробионные взаимодействия и так далее [1, 2].

В связи с этим актуальным представляется изучение использования топических препаратов, содержащих антибиотики, особенно при таких заболеваниях, как хронический риносинусит. Таким пациентам часто назначаются антибиотики для борьбы с болезнетворными бактериями [3]. Назначение, с целью терапии указанного заболевания, системных антибиотиков достигает 95,5%, тогда как в качестве этиологического фактора бактериальная флора встречается менее чем в 2% случаев [4]. Некоторые исследования показали, что воздействие антибиотиков может быть связано с развитием аллергических заболеваний и хронического воспаления околоносовых пазух [5, 6]. Кроме того, несколько авторов подчеркнули, что длительная антибиотикотерапия может привести к повышенному риску сердечно-сосудистых событий [7–9]. С одной стороны, топические антибактериальные препараты обладают минимальным системным воздействием и, как следствие, отсутствием нежелательных реакций. Ряд проведённых ранее исследований показывает, что оптимальное воздействие препарата возникает при его непосредственном введении в очаг воспаления, так как в данных условиях поступление лекарственных средств из крови в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух резко снижается, когда как при местном применении концентрация в очаге в 100–120 раз выше [4]. Однако необходимо помнить о том, что топическое применение антибиотиков, может сопровождаться нежелательными эффектами.

Кроме того, вопрос о местном (назальном) применении антибиотиков, например, в терапии синусита в настоящее время остаётся открытым. Так их применение для лечения острого риносинусита не рекомендовано в европейских документах EPOS 2020 и в международном консенсусном заявле-

нии по аллергии и ринологии: риносинусит ICAR-RS-2021, вследствие отсутствия рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность [10, 11]. Однако в России в лечении острого риносинусита применяются препараты, в состав которых входят вещества местного антибактериального действия [12]. Это фрамицетин, неомицин, полимиксин В. Наиболее частые возбудители острого бактериального синусита — это *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Несмотря на то, что аминогликозиды могут проявлять умеренную *in vitro* активность в отношении *H. influenzae*, *in vivo* их активность сомнительна, терапия этими антибиотиками не может привести к микробиологической или клинической эффективности в ходе лечения. Бактерицидный топический антибиотик-аминогликозид фрамицетин активен в отношении большинства грамположительных палочек и стафилококков, но обладает низкой активностью в отношении пневмококков и большинства стрептококков [13]. Полимиксин В активен при грамотрицательных инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и представителями *Enterobacterales* [14]. Такая флора более характерна для хронического риносинусита, сопутствующие бактериальные патогены которого включают золотистый стафилококк, синегнойную палочку, коагулазонегативные стафилококки, *Stenotrophomonas maltophilia* и анаэробные бактерии [15].

Следует помнить, что при лечении и системными антибактериальными препаратами, и при лечении топическими антибактериальными препаратами возможно появление резистентных штаммов возбудителей.

**Целью / Objective** нашего исследования было изучение частоты применения топических и системных антибактериальных препаратов среди взрослых, имеющих симптомы заболеваний ЛОР-органов, за предшествующие анкетированию 6 месяцев, и изучение роли врача в назначении антибактериальных препаратов.

## Методы / Methods

Было проведено анкетирование взрослых лиц (старше 18 лет) мужского и женского пола, согласившихся на прохождение анонимного анкетирования онлайн. Критерии исключения: из исследования были исключены лица, не имевшие симптомов поражения ЛОР-органов за последние 6 месяцев, и лица, имеющие аллергические заболевания.

## Результаты / Results

В анкетировании участвовали 111 респондентов старше 18 лет, включая 87 лиц (78,4%) женского пола и 24 (21,6%) мужского пола из разных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Краснодар, Владивосток, Хабаровск, Петропавловск-Камчатский, Ростов-на-Дону).

Среди 111 исследуемых за последние полгода были выявлены следующие жалобы: — 74 (66,7%) отмечали слизистые выделения из носа, 66 (59,5%) отсутствие свободного носового дыхания, чувство сухости или жжения в полости носа — 34 (30,6%), частое чихание — 32 (28,8%), отсутствие обоняния — 17 (15,3%), заложенность в ушах и слезотечение в равном соотношении — 16 (14,4%) и лишь 7 (6,3%) исследуемых отметили, что их ничего не беспокоило, хотя бы раз, за последние полгода.

Мы исключили из анализа тех исследуемых, у кого отсутствовали жалобы со стороны ЛОР-органов и респондентов, у которых имелись любые проявления аллергии за последние полгода (в частности, аллергический ринит, пищевая аллергия, холодовая аллергия, аллергия на лекарственные препараты), оставив результаты опроса тех, кто имел симптомы поражения слизистой носа за последние 6 месяцев, в итоге для дальнейшего анализа мы получили данные опроса 61 (54,96%) респондента. Больше половины в изучаемой категории опрошенных — 36 из 61 (59,2%) не обращались к ЛОР-врачу по поводу имеющихся симптомов, 9 из 61 (14,75%) посещали ЛОР-врача хотя бы раз за последние полгода.

19 респондентов из 61 (31,15%) указали, что не использовали никаких средств для лечения ринита. Остальные 42 из 61 (68,85%) использовали различные средства: 1 (2,38%) использовал промывание полости носа изотоническим раствором, 12 (28,57%) использовали оксиметазолин, 2 (4,76%) использовали комбинированный препарат диметинден + фенилэфрин, 1 (2,38%) указал, что использовал «китайские капли для носа», 21 (50%) ксилометазолин, 1 (2,38%) мометазон, 2 (4,76%) нафазолин, 1 (2,38%) ацетилцистеин, 1 (2,38%) указал, что лечился немедикаментозными средствами — «мёдом с чаем». Как показал опрос, больше половины респондентов указанной категории — 37 из 42 (88,1%) использовали интраназальные сосудосуживающие средства для лечения вышеуказанной симптоматики.

4 из 61 (6,6%) опрошенных респондента принимали комбинированный препарат дексаметазон +

неомицин + полимиксин В + фенилэфрин, причём в 3-х случаях (75%) без обращения к врачу. Во всех 4 (100%) случаях принятие решения об использовании препарата было самостоятельным (без назначения врача и без рекомендаций фармацевта). В одном случае использовался назальный спрей фрамицетин, также без врачебной или фармацевтической поддержки.

На вопрос о системном применении антибиотиков (включающих в качестве лечения как инфекции ЛОР-органов, так и инфекции другой локализации) 19 из 61 (31,15%) респондентов ответили положительно. Последовали следующие ответы: 6 из 19 (31,6%) за последние 6 месяцев использовали азитромицин, 9 из 19 (47,4%) использовали амоксициллин с клавулановой кислотой, 1 из 19 (5,3%) — амоксициллин, 2 из 19 (10,53%) использовали нитрофурантоин, 1 опрошенный не вспомнил названия используемого антибактериального средства. 42 из 61 (68,9%) не использовали системные антибактериальные препараты.

Необходимо отметить, что из всех опрошенных, получивших системно антибактериальный препарат, лишь 14 человек из 19 (73,68%) принимали его по назначению врача, 1 (2,38%) по рекомендации фармацевта. В 4-х случаях (21%) длительность лечения составила 10–14 дней. В остальных случаях (79%) длительность лечения не превышала 4–7 дней. При этом все топические антибактериальные препараты респонденты использовали без рекомендации врача или фармацевта.

## Выводы / Conclusion

При лечении заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся такими симптомами, как ринорея, заложенность носа, чувство сухости или жжения в полости носа и частое чихание, предпочтение отдаётся назальным сосудосуживающим препаратам. Распространённость применения топических антибактериальных препаратов небольшая, однако высока частота их использования без назначения специалиста. Стоит отметить, что при выборе системных антибактериальных препаратов респонденты, в большинстве случаев, обращаются за назначением к врачу. Встречаются также случаи системного применения антибактериальных препаратов без назначений специалиста, их статистически меньше, однако стоит помнить, что это может стать причиной появления резистентных штаммов бактерий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лясоцкая Екатерина Валерьевна** — студент ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

**Строк Алина Борисовна** — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>

РИНЦ SPIN-код: 7139-2308

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

## Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina V. Lyasotskaya** — student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

**Alina B. Strok** — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

## Corresponding author

**e-mail:** strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>

RSCI SPIN code: 7139-2308

## Список литературы / References

1. Schenck LP, Surette MG, Bowdish DM. Composition and immunological significance of the upper respiratory tract microbiota. *FEBS Lett.* 2016 Nov;590(21):3705-3720. doi: 10.1002/1873-3468.12455.
2. Tai J, Han MS, Kwak J, Kim TH. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms of Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 29;22(9):4744. doi: 10.3390/ijms22094744.
3. Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records. *Rhinology.* 2019 Dec 1;57(6):420-429. doi: 10.4193/Rhin19.136.
4. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Савранская К.В., Николаева Ю.О. Рациональная местная терапия неосложненного риносинусита как основа успешного выздоровления. *Медицинский совет.* 2021;(6):21-27. [Ovchinnikov AY, Miroshnichenko NA, Savranskaya KV, Nikolaeva YO. Rational topical treatment of uncomplicated rhinosinusitis as a basis for successful recovery. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(6):21-27. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-21-27.
5. Maxfield AZ, Korkmaz H, Gregorio LL, et al. General antibiotic exposure is associated with increased risk of developing chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017 Feb;127(2):296-302. doi: 10.1002/lary.26232.
6. Ni J, Friedman H, Boyd BC, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatr.* 2019 Jul 5;19(1):225. doi: 10.1186/s12887-019-1594-4.
7. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2018 Apr 1;187(4):786-792. doi: 10.1093/aje/kwx319.
8. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 2013 Mar 20;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.
9. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1;182:459-65. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.020.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):53-95. doi: 10.4193/Rhin20.600.
11. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. Erratum in: *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022 Jul;12(7):974. doi: 10.1002/alr.22987.
12. Пшенников Д.С., Анготоева И.Б. Принципы медикаментозного лечения острого бактериального риносинусита: от доказательной медицины к практике. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2018;26(1):106-116. [Pshennikov DS, Angotoeva IB. Principles of drug therapy for acute bacterial rhinosinusitis: from evidence-based medicine to practice. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2018;26(1):106-116 (In Russ.)]. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018261106-116.
13. Forchhammer J. The in vitro activity of framycetin. Spectrum, sensitivity test and cross resistance. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1964;60:549-56. doi: 10.1111/apm.1964.60.4.549.
14. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019 Jan;39(1):10-39. doi: 10.1002/phar.2209.
15. Woodhouse BM, Cleveland KW. Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother.* 2011 Jun;45(6):798-802. doi: 10.1345/aph.1P723.



# Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после эндоскопических урологических операций

Малова Ю. А.

НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»,  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Учитывая рост антибиотикорезистентности возбудителей урологической инфекции к антимикробным препаратам, одной из актуальных проблем является поиск альтернативных методов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств, а также адекватный режим терапии в послеоперационном периоде. Альтернативным методом лечения и профилактики инфекционно-воспалительных урологических заболеваний являются препараты бактериофагов.

**Цель:** определить эффективную методику предоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с камнями почек, подвергнутых перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ).

**Методы.** В исследование вошли 90 пациентов с коралловидными или множественными крупными камнями почек, которым была выполнена ПНЛТ. До ПНЛТ всем пациентам проводили бактериологический анализ мочи с целью определения чувствительности не только к антибиотикам, но и к препаратам бактериофагов. Кроме того, забор мочи для дальнейшего микробиологического культурального исследования брали во время пункции лоханки почки, на 3-и и 7-е сутки после ПНЛТ. В зависимости от методики периоперационной профилактики сформировано три группы по 30 человек. Пациентам 1-й группы назначали ципрофлоксацин 1000 мг внутривенно капельно в течение всей операции, затем внутривенно капельно по 1000 мг 1 раз в день в течение 3–5 дней. Пациенты 2-й группы получали одну дозу цефотаксим+сульбактам (1,0+0,5) за 2 ч до оперативного вмешательства внутримышечно однократно. В 3-й группе пациенты получали пиобактериофаг 40 мл поливалентный, очищенный перорально за 1 ч до оперативного вмешательства и по 40 мл 3 раза в день перорально в течение 3–5 дней после операции.

**Результаты.** Во всех трёх группах оценивали развитие инфекционных осложнений у пациентов: острого пиелонефрита, синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) или уросепсиса. Ни в одной из групп в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано серьёзных инфекционно-воспалительных осложнений. Отмечено развитие ССВР после ПНЛТ на 1–3-и сутки после операции (у 26,6, 20 и 20% пациентов 1-й, 2 и 3-й групп соответственно). Однако к 4–7-м суткам после ПНЛТ отмечена нормализация показателей крови (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы), температуры и общего самочувствия.

**Заключение.** Показана одинаковая эффективность разных режимов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Препараты бактериофагов эффективны и могут использоваться для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ. Развитие ССВР после ПНЛТ на 1–3-и сутки после операции нельзя соотносить только с использованными антимикробными препаратами и методом их введения (внутривенно, внутримышечно и перорально). Скорее всего, развитие ССВР связано больше с операционной травмой.

**Ключевые слова:** бактериофаги; бактериофаготерапия; инфекция мочевых путей; профилактика инфекционно-воспалительных осложнений; перкутанная нефролитотрипсия

**Для цитирования:** Малова Ю. А. Бактериофаготерапия и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после эндоскопических урологических операций. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):84–92. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-84-92>. EDN: TTHLTF.

Поступила: 29.07.2024. В доработанном виде: 30.08.2024. Принята к печати: 14.09.2024. Опубликовано: 30.09.2024

Bacteriophage therapy and prevention of infectious and inflammatory complications after endoscopic urologic surgery

Yulia A. Malova

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

**Abstract**

**Relevance.** Given the growing antibiotic resistance of pathogens of urologic infection to antimicrobial drugs, one of the urgent problems is the search for alternative methods of antimicrobial prevention of infectious and inflammatory complications after surgical interventions, as well as an adequate therapy regimen during the postoperative period. Bacteriophage preparation is an alternative method for the treatment and prevention of infectious and inflammatory urological diseases.

**Objective.** To determine an effective method for preoperative antimicrobial prevention of infectious and inflammatory complications in patients with kidney stones subjected to percutaneous nephrolithotripsy (PNLT).

**Methods.** The study included 90 patients with coralloid or multiple large kidney stones who underwent PNLТ. Before PNLТ, all patients underwent bacteriological urinalysis in order to determine sensitivity not only to antibiotics and bacteriophage preparations. Urine sampling was performed for further microbiological cultural examination during renal pelvic puncture on the 3rd and 7th days after PNLТ. Depending on the technique of perioperative prophylaxis, three groups of 30 were formed. Group 1 patients were intravenously injected with 1000 mg of ciprofloxacin throughout the operation and then intravenously dipped with 1000 mg once a day for 3–5 days. Group 2 received intramuscular cefotaxime + sulbactam (1.0+0.5) twice a day 2 h before surgery intramuscularly once. In group 3, patients received oral mycobacteriophage 40 ml polyvalent purified orally 1 h before surgery and 40 ml orally 3 times a day for 3–5 days after surgery.

**Results.** In all three groups, the development of infectious complications in patients was assessed: acute pyelonephritis, systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) or urosepsis. No serious infectious or inflammatory complications were observed in any group during the early postoperative period. The development of CVD after PNLТ was noted on the 1st–3rd postoperative day (in 26.6 %, 20 and 20 % of patients of the 1st, 2nd and 3rd groups, respectively). However, on the 4th–7th day after PNLТ, normal blood parameters (leukocytes, rod-shaped neutrophils), temperature, and general well-being were noted.

**Conclusion.** The same effectiveness of different antimicrobial regimens for preventing infectious and inflammatory complications after PNLТ was similar. Bacteriophage preparations are effective and can prevent infectious and inflammatory complications following PNLТ. The development of CVD after PNLТ on the 1st–3rd day after surgery cannot be correlated only with the antimicrobial drugs used and the method of their administration (intravenously, intramuscularly and orally). Most likely, the development of CVD is associated with operational injury.

**Keywords:** bacteriophages; bacteriophage therapy; urinary tract infection; prevention of infectious and inflammatory complications; percutaneous nephrolithotripsy

**For citation:** Malova YuA. Bacteriophage therapy and prevention of infectious and inflammatory complications after endoscopic urologic surgery. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(3):84–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-84-92>. EDN: TTHLTF.

**Received:** 29.07.2024. **Revision received:** 30.08.2024. **Accepted:** 14.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

**Введение / Introduction**

Выявление и лечение предоперационной бактериурии, соблюдение соответствующих принципов периоперационной профилактики и послеоперационного ведения таких пациентов могут предотвратить развитие инфекции мочевых путей и потенциальный риск развития уросепсиса после оперативного вмешательства [1]. В то же время, отсутствие бактериурии в моче не может быть показателем отсутствия инфекции в камнях почки. Более того, у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек отмечено несовпадение возбудителей, выявленных при бактериологическом исследовании средней порции мочи до операции и в моче, взятой непосредственно из лоханки почки во время её пункции [2].

Согласно данным исследования, проведённого Перепановой Т. С., Раджабовым У. А. [3], при сравнении данных бактериологического анализа мочи из лоханки и посева камня несоответствие результатов

было получено в 23,6% случаев. При бактериологическом исследовании камней почек микроорганизмы выявлялись чаще (53,6%), чем при исследовании мочи из лоханки почки во время её пункции (46,4%).

В исследовании *Mariappan P, Tolley DA* [4] у пациентов с конкрементами мочеточников, которым выполняли контактную уретеролитотрипсию, получены расхождения результатов бактериологического анализа мочи, посева конкремента, а также мочи, полученной из проксимального отдела мочеточника. Бактериемия наблюдалась у 19% пациентов, из них у 58% развился синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Положительный посев камня получен в 25% случаев, мочи из лоханки почки в 66,7%, в то время как ни у одного из этих пациентов не было положительного бактериологического посева мочи до операции ( $p = 0,04$ ).

По данным *Eswara JR с соавт.* [5] у пациентов, перенёвших контактную уретеролитотрипсию, также получено несоответствие результатов посева сред-

ней порции мочи до операции (7%) и камня (29%). Частота развития сепсиса составила около 3–4% всех пациентов, из них у 8% пациентов с положительным бактериологическим исследованием камня, и только у 1% пациентов был негативный результат исследования камня.

По данным Liu J с соавт. [6], из 303 пациентов, которым выполняли ПНЛТ, у 95 пациентов (31,4%) был положительный бактериологический анализ мочи до операции. В большинстве случаев была выявлена *E. coli* (58,9%), и у 35,7% из них развился ССВР. Таким образом, авторы пришли к выводу, что даже при интенсивной периоперационной профилактике у пациентов с предоперационной бактериурией был более высокий уровень ССВР, чем у пациентов с отрицательным бактериологическим анализом мочи при перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) ( $p = 0,043$ ).

Учитывая рост антибиотикорезистентности возбудителей урологической инфекции к антимикробным препаратам, одной из актуальных проблем является поиск альтернативных методов антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств, а также адекватный режим терапии в послеоперационном периоде. Альтернативным методом лечения и профилактики инфекционно-воспалительных урологических заболеваний являются препараты бактериофагов.

**Целью** нашего исследования являлось определение эффективной методики периоперационной антимикробной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с камнями почек, подвергшихся ПНЛТ.

## Материалы и методы / Materials and methods

Проспективное сравнительное исследование проводилось в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, с 03.2017–09.2019 гг.

Исследование проведено у 90 пациентов с коралловидными или множественными крупными камнями почек, которым выполняли ПНЛТ. До ПНЛТ всем пациентам проводили бактериологический анализ мочи, с целью определения чувствительности не только к антибиотикам, но и к препаратам бактериофагов. Во время пункции лоханки почки у всех пациентов забирали мочу для дальнейшего микробиологического культурального исследования. В работе, помимо хорошо известных антибиотиков — фторхинолона: ципрофлоксацина и ингибитор-защищённого (сульбактамом) цефа-

лоспорина 3 поколения — цефотаксима мы применяли препарат пиобактериофаг поливалентный, очищенный. Пиобактериофаг представляет собой смесь очищенных фильтратов фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Препарат обладает способностью специфически лизировать эти бактерии.

Все пациенты были разделены на три группы по 30 человек, которым проводили периоперационную профилактику инфекционно-воспалительных осложнений после ПНЛТ:

Группа №1–30 пациентов, получали 1000 мг ципрофлоксацина в/в капельно в течение всей операции (в среднем, около 60 минут), с последующим продолжением терапии внутривенно капельно по 1000 мг 1 раз в день в послеоперационном периоде в течение 3–5 дней;

Группа №2–30 пациентов, получали одну дозу цефотаксим/сульбактама (1,0 г + 0,5 г) за 2 часа до оперативного вмешательства, внутримышечно, однократно. В послеоперационном периоде антибактериальная терапия не проводилась, за исключением тех пациентов, у которых имелись показания: отмечалось развитие ССВР. Необходимо отметить, что мы применяли эту методику в основном у пациентов без предоперационной бактериурии.

Группа №3–30 пациентов, которым мы назначали перорально за 1 час до оперативного вмешательства 40 мл препарата пиобактериофаг поливалентный очищенный, строго по чувствительности к нему уропатогенов и в послеоперационном периоде продолжали терапию этими бактериофагами по 40 мл 3 раза в день, перорально, в течение 3–5 дней. В этой же группе пациентов, с целью борьбы с формированием биоплёнок на поверхностях катетеров мы обрабатывали уретральные катетеры и дренажи (путём их погружения) препаратом пиобактериофаг поливалентный очищенный, время экспозиции 30 минут.

До начала нашего исследования, с целью подбора (повышения литической активности) препаратов бактериофагов к уропатогенам, мы отселили и направили на фаговое производство (г. Уфа) 100 штаммов уропатогенной кишечной палочки, выделенной у наших пациентов. Для наблюдения за состоянием пациента, контролем течения послеоперационного периода, мы оценивали показатели температуры тела, общего анализа крови, результаты бактериологического анализа мочи на 3-е, 7-е сутки и мочи, полученной из лоханки почки. Также оценивали такие данные, как: возраст; длительность заболевания; характеристику конкрементов (единичные/ множе-

ственные, размеры); сопутствующие заболевания; наличие оперативных вмешательств в анамнезе; предоперационную бактериурию; вид выполненного оперативного вмешательства; количество оперативных доступов; установку послеоперационных дренажей/внутреннего стента; результаты которых мы вносили в таблицу EXEL.

При статистическом анализе мы использовали критерий Крускала-Уоллиса + *post-hoc*-анализ с ис-

пользованием Steel — Dwass — Critchlow — Fligner теста, включающего в себя корректировку на множественные сравнения.

## Результаты / Results

В табл. 1 приведены данные бактериологического анализа мочи до оперативного вмешательства во всех трёх группах пациентов.

Таблица 1

Данные бактериологического анализа мочи до оперативного вмешательства в трёх группах пациентов

Table 1

### The data of bacteriological analysis of urine before surgery in three groups of patients

| Бактериурия до операции ПНЛТ       | Ципрофлоксацин (n=30) | Цефотаксим+сульбактам (n=30) | Бактериофаги (n=30) | Всего (n=90) |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|
| Число пациентов с бактериурией     | 15 (50,0%)            | 12 (40,0%)                   | 14 (46,7%)          | 41 (45,5%)   |
| <i>Escherichia coli</i>            | 11 (73,3%)            | 7 (58,3%)                    | 11 (78,6%)          | 29 (70,7%)   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>       | 5 (33,3%)             | 3 (25%)                      | 2 (14,3%)           | 10 (24,4%)   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp.  | 3 (20%)               | 2 (16,7%)                    | 1 (7,1%)            | 6 (14,6%)    |
| <i>Corynebacterium</i> spp.        | 1 (6,7%)              | 0 (0,0%)                     | 0 (0,0%)            | 1 (2,4%)     |
| <i>Streptococcus anginosus</i>     | 1 (6,7%)              | 0 (0,0%)                     | 0 (0,0%)            | 1 (2,4%)     |
| <i>Providencia stuartii</i>        | 0 (0,0%)              | 0 (0,0%)                     | 1 (7,1%)            | 1 (2,4%)     |
| <i>Citrobacter freundii</i>        | 0 (0,0%)              | 1 (8,3%)                     | 0 (0,0%)            | 1 (2,4%)     |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 0 (0,0%)              | 1 (8,3%)                     | 0 (0,0%)            | 1 (2,4%)     |
| <i>Enterobacter</i> sp.            | 0 (0,0%)              | 1 (8,3%)                     | 0 (0,0%)            | 1 (2,4%)     |

Примечание: Сумма процентов в каждом столбце будет равна более 100%, так как в большинстве случаев при бактериологическом анализе выявлялась микст-инфекция.

Note: The sum of the percentages in each column will be more than 100%, since in most cases, a mixed infection was detected during bacteriological analysis.

Таблица 2

Данные бактериологического исследования мочи, полученной из лоханки почки во время ПНЛТ

Table 2

### Data from a bacteriological examination of urine obtained from the kidney pelvis during PNLT

| Посев мочи при пункции лоханки почки во время ПНЛТ | Ципрофлоксацин (n=21) | Цефотаксим+сульбактам (n=26) | Бактериофаги (n=25) | Всего (n=72) |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|
| Число пациентов с бактериурией                     | 11 (52,4%)            | 7 (26,9%)                    | 14 (52,0%)          | 32 (44,4%)   |
| <i>Escherichia coli</i>                            | 6 (54,4%)             | 5 (71,4%)                    | 11 (78,6%)          | 22 (68,7%)   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                       | 4 (36,4%)             | 3 (42,8%)                    | 4 (28,6%)           | 11 (34,4%)   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp.                  | 4 (36,4%)             | 0 (0,0%)                     | 0 (0,0%)            | 4 (12,5%)    |
| <i>Proteus mirabilis</i>                           | 0 (0,0%)              | 1 (14,3%)                    | 2 (14,3%)           | 3 (9,4%)     |
| <i>Streptococcus anginosus</i>                     | 0 (0,0%)              | 0 (0,0%)                     | 1 (7,1%)            | 1 (3,1%)     |

| Посев мочи при пункции лоханки почки во время ПНЛТ | Ципрофлоксацин (n=21) | Цефотаксим+сульбактам (n=26) | Бактериофаги (n=25) | Всего (n=72) |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|
| <i>Morganella morganii</i>                         | 0 (0,0%)              | 0 (0,0%)                     | 1 (7,1%)            | 1 (3,1%)     |
| <i>Providencia stuartii</i>                        | 0 (0,0%)              | 0 (0,0%)                     | 1 (7,1%)            | 1 (3,1%)     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | 0 (0,0%)              | 0 (0,0%)                     | 1 (7,1%)            | 1 (3,1%)     |
| <i>Proteus sp.</i>                                 | 0 (0,0%)              | 1 (14,3%)                    | 0 (0,0%)            | 1 (3,1%)     |

Примечание: сумма процентов в каждом столбике может превышать 100%, так как часто встречалась микс-инфекция.

Note: the amount of interest in each column may exceed 100%, as mix infection was common.

Во всех 3-х группах пациентов основным возбудителем была кишечная палочка (от 58 до 78%). Антибиотики и препараты бактериофагов назначали строго по чувствительности к ним выделенных уропатогенов, хотя в более чем 50% случаев (особенно в группе, получавшей только 1 дозу цефотаксим/сульбактама) бактериурии перед операцией не было.

При исследовании мочи, полученной во время пункции лоханки почки, в группе пациентов, получивших ципрофлоксацин, бактериурия наблюдалась у 52,4% пациентов, в группе пациентов, получивших цефотаксим/сульбактам этот показатель составлял 26,9%, и в группе пациентов получивших, пиобактериофаг — 52%. Итак, отмечено несоответствие результатов посевов мочи до операции и полученной во время пункции лоханки почки во всех 3-х группах пациентов. Среди выделенных микроорганизмов, преимущественно была *E. coli*: в первой группе пациентов — 54,4%, в группе №2—71,4% и в группе №3—78,6%.

Проведено межгрупповое сравнение в трёх группах пациентов по следующим показателям: лейкоциты крови, палочкоядерные нейтрофилы, температура тела на 1, 3 и 7 сутки после операции.

Согласно полученным данным, при сравнении показателей лейкоцитов крови в трёх группах на 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства статистически достоверных различий не получено (уровень значимости  $p = 0,05$ ) (рис. 1).

Однако на 7 сутки статистически значимые отличия получены между 2-ой группой (цефотаксим+сульбактам), в сравнении с первой группой (ципрофлоксацин) ( $p\text{-value} = 0,0016$ ), а также между группами №1 (ципрофлоксацин) против группы №3 (бактериофаги) ( $p\text{-value} = 0,0221$ ). К 7 суткам в трёх группах пациентов уровень лейкоцитов крови нормализовался, однако в группе №2 (цефотаксим+сульбактам), скорость снижения лейкоцитов была наименьшей.

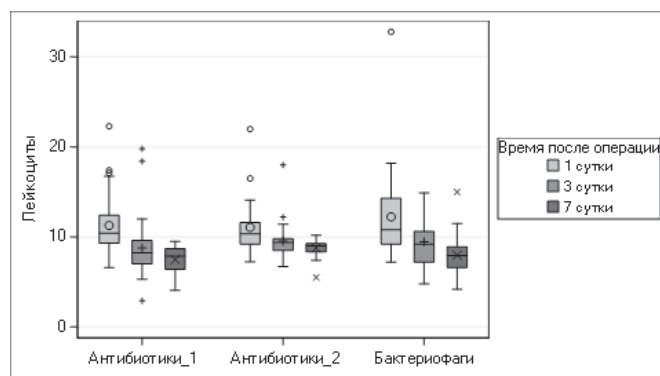


Рис. 1. Межгрупповое сравнение по изменению лейкоцитов крови в трёх группах пациентов

Fig. 1. An intergroup comparison of changes in blood leukocytes in three groups of patients

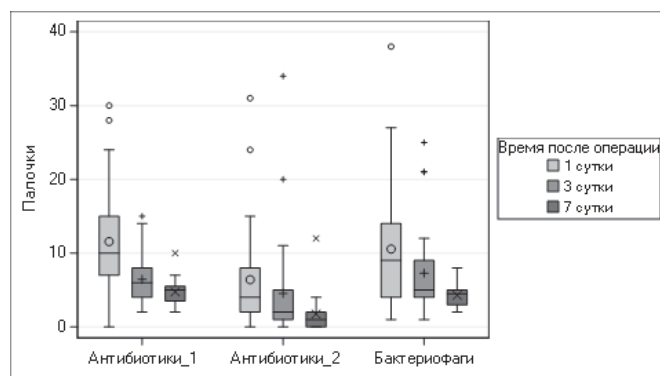


Рис. 2. Межгрупповое сравнение по изменению палочкоядерных нейтрофилов крови в трёх группах пациентов

Fig. 2. An intergroup comparison of changes in blood rod-shaped neutrophils in three groups of patients

При сравнении показателей палочкоядерных нейтрофилов (см. рис. 2) на 1 сутки статистически значимые отличия получены между группой пациентов №2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов №1 (ципрофлоксацин) ( $p\text{-value} = 0,0033$ ), а также между группой №1 (ципрофлоксацин) против группы №3 (бактериофаги) ( $p\text{-value} = 0,0401$ ).

Таким образом, при межгрупповом сравнении уровня палочкоядерных нейтрофилов крови на 1 сут-

ки после оперативного вмешательства наименьшие значения были получены в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) (медиана 4,0), при сравнении с группой № 1 (ципрофлоксацин) (медиана 10,0) и группой пациентов № 3 (бактериофаги) (медиана 9,0).

При сравнении показателей палочкоядерных нейтрофилов крови после оперативного вмешательства на 3 сутки между группой пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов № 1 (ципрофлоксацин) ( $p$ -value = 0,0033) и группы № 1 (ципрофлоксацин) против группы пациентов № 3 (бактериофаги) ( $p$ -value = 0,0065) были получены статистически значимые отличия.

В группе пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) уровень палочкоядерных нейтрофилов на 3 сутки был наименьший (медиана 2,0), при сравнении данного показателя с пациентами группы № 1 (ципрофлоксацин) (медиана — 6,0) и группой пациентов № 3 (бактериофаги) (медиана — 5,0).

При сравнении палочкоядерных нейтрофилов крови на 7 сутки получены статистически значимые отличия между группой № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы пациентов № 1 (ципрофлоксацин) ( $p$ -value <0,0001) и между группой № 1 (ципрофлоксацин) против группы № 3 (бактериофаги) ( $p$ -value <0,0001).

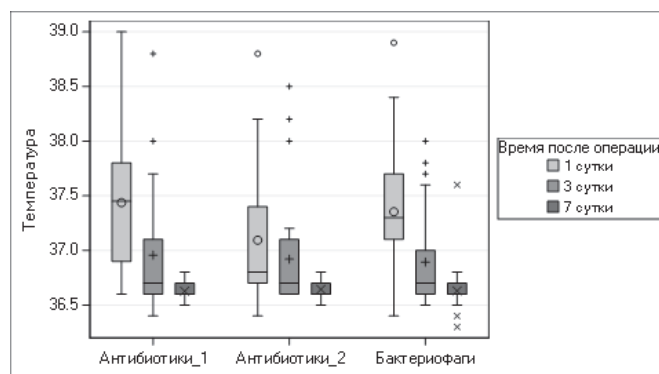
В группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) уровень палочкоядерных нейтрофилов крови на 7 сутки наименьший (медиана 1,0), при сравнении с группой № 1 (ципрофлоксацин) (медиана 5,0) и группой № 3 (бактериофаги) (медиана — 4,5).

При межгрупповом сравнении температуры тела на 1 сутки были получены статистически значимые отличия между группой № 2 (цефотаксим+сульбактам) против группы № 1 (ципрофлоксацин) ( $p$ -value = 0,0160).

Показатели температуры тела на 1 сутки у пациентов группы № 2 (цефотаксим+сульбактам) были ниже (медиана — 36,8 °C), при сравнении данного показателя с группой № 1, (ципрофлоксацин) (медиана — 37,5 °C). При межгрупповом сравнении температуры тела на 3 и 7 сутки — статистически значимых межгрупповых отличий нет (уровень значимости  $\alpha$  = 0,05) (рис. 3).

При анализе полученных данных бактериологического анализа мочи на 3 сутки после выполнения оперативного вмешательства, бактериурия в группе № 1 (ципрофлоксацин) отмечена в 42,9% случаев, в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) отмечалась в 70,4% случаев, и в группе № 3 (бактериофаги) — в 67,9% случаев (табл. 3).

На 7 сутки после выполнения оперативного вмешательства бактериурия в группе пациентов № 1 (ципрофлоксацин) отмечалась в 35,7% случаев, в группе № 2 (цефотаксим+сульбактам) 65,2% случаев, и в группе № 3 (бактериофаги) — 46,4% случаев. (табл. 4).



**Рис. 3.** Межгрупповое сравнение температуры тела в трёх группах пациентов

**Fig. 3.** Intergroup comparison of body temperature in three groups of patients

Таким образом, необходимо отметить, что снижение послеоперационной бактериурии отмечено больше всего в первой группе, где применяли ципрофлоксацин, внутривенно в больших дозах — 1000 мг, в течение всей ПНЛТ и далее в послеоперационном периоде. Одна доза 1,5 г цефотаксим/сульбактама, в качестве периоперационной профилактики является недостаточной для снижения риска развития бактериурии после операции, однако она достаточна для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений и развития ССВР. Применение пиобактериофага поливалентного, очищенного в качестве препарата для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений, ССВР является достаточным. Несмотря на увеличение числа пациентов с бактериурией после операции на 3-и сутки (67,9%) отмечается снижение бактериурии к 7 суткам, равным по значению к исходным цифрам до операции (46,4% против 46,7%), что можно объяснить медленным развитием вирусной инфекции среди бактерий (табл. 5).

Послеоперационный период не осложнился развитием острого пиелонефрита, сепсиса ни в одном случае во всех трёх группах. Из 90 пациентов синдром системной воспалительной реакции отметили у 20 пациентов (22%). В группе пациентов № 1 (ципрофлоксацин) ССВР был у 8 пациентов (26,6%); в группе пациентов № 2 (цефотаксим+сульбактам) ССВР наблюдали у 6 пациентов (20%), и в группе № 3 (бактериофаги) также у 6 пациентов (20%).

Таблица 3

Данные бактериологического исследования мочи  
на 3 сутки после оперативного вмешательства

Table 3

The data of bacteriological examination of urine on the 3rd day after surgery

| Посев мочи-3 сутки<br>после ПНЛТ | Ципрофлоксацин<br>(n=28) | Цефотаксим+сульбактам<br>(n=27) | Бактериофаги<br>(n=28) | Всего<br>(n=83) |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------|
| Число пациентов с бактериурией   | 12 (42,9%)               | 19 (70,4%)                      | 19 (67,9%)             | 50 (60,2%)      |
| Escherichia coli                 | 2 (14,3%)                | 15 (80,0%)                      | 11 (57,9%)             | 28 (56,0%)      |
| Enterococcus faecalis            | 4 (28,6%)                | 9 (47,4%)                       | 7 (36,8%)              | 20 (40,0%)      |
| Klebsiella pneumoniae ssp.       | 2 (14,3%)                | 1 (5,3%)                        | 2 (10,5%)              | 5 (10,0%)       |
| Proteus mirabilis                | 1 (8,3%)                 | 1 (5,3%)                        | 2 (10,5%)              | 4 (8,0%)        |
| Staphylococcus haemolyticus      | 1 (8,3%)                 | 0 (0,0%)                        | 1 (5,26%)              | 2 (4,0%)        |
| Proteus sp.                      | 0 (0,0%)                 | 2 (10,5%)                       | 0 (0,0%)               | 2 (4,0%)        |
| Candida albicans                 | 1 (8,3%)                 | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,0%)        |
| Enterococcus faecium             | 1 (8,3%)                 | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,0%)        |
| Staphylococcus hominis           | 1 (8,3%)                 | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,0%)        |
| Staphylococcus aureus            | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)                        | 1 (5,26%)              | 1 (2,0%)        |
| Corynebacterium minutissimum     | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)                        | 1 (5,26%)              | 1 (2,0%)        |

Таблица 4

Результаты бактериологического исследования мочи  
на 7 сутки после выполнения оперативного вмешательства

Table 4

The results of bacteriological examination of urine on the 7th day after surgery

| Посев мочи-7 сутки             | Ципрофлоксацин<br>(n=28) | Цефотаксим+сульбактам<br>(n=23) | Бактериофаги<br>(n=28) | Всего<br>(n=79) |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------|
| Число пациентов с бактериурией | 10 (35,7%)               | 15 (65,2%)                      | 13 (46,4, %)           | 38 (48,1%)      |
| Escherichia coli               | 3 (30,0%)                | 14 (93,3%)                      | 5 (38,5%)              | 22 (57,9%)      |
| Enterococcus faecalis          | 4 (40,0%)                | 3 (20,0%)                       | 4 (30,8%)              | 11 (28,9%)      |
| Klebsiella pneumoniae ssp.     | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)                        | 4 (30,8%)              | 4 (10,5%)       |
| Staphylococcus haemolyticus    | 1 (10,0%)                | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |
| Candida albicans               | 1 (10,0%)                | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |
| Corynebacterium spp.           | 1 (10,0%)                | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |
| Candida spp.                   | 1 (10,0%)                | 0 (0,0%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |
| Staphylococcus aureus          | 0 (0,0%)                 | 0 (0,0%)                        | 1 (7,7%)               | 1 (2,6%)        |
| Proteus sp.                    | 0 (0,0%)                 | 1 (6,7%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |
| Proteus mirabilis              | 0 (0,0%)                 | 1 (6,7%)                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,6%)        |

Таблица 5

Число пациентов с бактериурией в разные сроки до и после ПНЛТ

Table 5

The number of patients with bacteriuria at different times before and after PNLT

| Антимикробные препараты /<br>число пациентов с бактериурией | До ПНЛТ (№=30)    | Во время<br>пункции лоханки | Моча-3 с после<br>ПНЛТ | Моча-7 суток<br>после ПНЛТ |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Ципрофлоксацин                                              | 15 (50%)          | 11 (52,4%) № =21            | 12 (42,9%) № = 28      | 10 (35,7%) № = 28          |
| Цефотаксим/сульбактам                                       | 12 (40%)          | 7 (26,9%) № = 26            | 19 (70,4%) № = 27      | 15 (65,2%) № = 28          |
| Бактериофаги                                                | 14 (46,7%)        | 14 (52,0%) № = 25           | 19 (67,9%) № = 28      | 13 (46,4%) № = 28          |
| Всего                                                       | 41 (45,5%) № = 90 | 32 (44,4%) № = 72           | 50 (60,2%) № = 83      | 38 (48,1%) № = 79          |

## Обсуждение / Discussion

Поиск наиболее эффективной методики периоперационной антимикробной профилактики, а также конкретного препарата при ПНЛТ показал, что при использовании в качестве лекарственного препарата антибиотика группы хинолонов — ципрофлоксацина, либо ингибитор-защищённого цефалоспорины: цефотаксим/сульбактама или препарата бактериофагов: пиобактериофаг поливалентный очищенный не получено серьёзных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Развитие синдрома системной воспалительной реакции после ПНЛТ на 1–3 сутки после операции (у 26,6%; у 20% и у 20% пациентов во всех трёх группах, соответственно) нельзя соотносить только с использованными антимикробными препаратами и методом их введения (внутривенно, внутримышечно и перорально). Скорее всего, развитие ССВР больше связано с операционной травмой. Несмотря на различие методов послеоперационного ведения пациентов: внутривенное введение ципрофлоксацина, пероральный приём пиобактериофага и ведение пациентов 2 группы — без антибактериальной терапии в течение 3–5 дней после операции (кроме тех, у кого развился ССВР) к 4–7 — м суткам после ПНЛТ во всех 3-х группах пациентов отмечена нормализация показателей крови (лейкоциты, палочкоядерные нейтрофилы), температуры и общего самочувствия.

Развитие бактериурии после ПНЛТ на 3-и и 7-е сутки объективно обусловлено причинами, описанными во введении статьи, однако, необходимо отметить огромное значение соблюдения санитарно-гигиенических требований во время ПНЛТ, использование одноразового инструментария, сте-

рильной ирригационной жидкости, длительности операции.

## Заключение / Conclusion

Применение одной дозы цефотаксима/сульбактама, 1,5 г за 60 минут до ПНЛТ является достаточным для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, однако развитие послеоперационной бактериурии требует дальнейших исследований по необходимости продолжения антимикробной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Применение ципрофлоксацина в дозе 1000 мг внутривенно, в течение всей ПНЛТ эффективно в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Продолжение лечения ципрофлоксацином в течение 3–5 дней после операции позволило снизить уровень бактериурии с 42,9% до 35,7%, однако рост резистентности к фторхинолонам (до 70% среди внутрибольничных уропатогенов) и запрет на их применение в качестве антибактериальной профилактики из-за серьёзных нежелательных побочных действий во всём мире ограничивает применение фторхинолонов в качестве препаратов для антибактериальной профилактики инфекционных осложнений ПНЛТ.

Пиобактериофаг поливалентный очищенный в дозе 40 мл перорально, за 60 минут до ПНЛТ, назначенный строго по чувствительности к нему уропатогенов является эффективным и безопасным антимикробным препаратом для профилактики инфекционных осложнений после ПНЛТ в раннем послеоперационном периоде. Продолжение лечения пиобактериофагом пациентов после ПНЛТ (40 мл x 3 р/день, перорально) постепенно снижает уровень бактериурии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Малова Юлия Андреевна** — Врач-уролог, специалист организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ», Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** malsy93@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6972-4117>

РИНЦ SPIN-код: 6791-4132

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### ABOUT THE AUTHORS

**Yulia A. Malova** — Urologist, specialist of the organizational and methodological department N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** malsy93@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6972-4117>

RSCI SPIN code: 6791-4132

### Список литературы / References

1. Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World J Urol.* 2017 Sep;35(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00345-017-2005-9. EDN: YEKDOE
2. Ларцова Е.В., Спивак Л.Г., Морозова О.А. Бактериологическая обсемененность мочи у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. *Вестник урологии.* 2015;(2):34-40. [Lartsova EV, Spivak LG, Morozova OA. Bacteriological contamination of urine in patients with large and coral kidney stones. *Journal of Urology.* 2015;(2):34-40. (In Russ.)].
3. Раджабов У.А. «Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии» Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2017. [Rajabov UA. «Metafilaktika infekcionnyh kamnej pochek posle perkutannoj nefrolitotripsii» [dissertation] Moscow; 2017.(In Russ.)].
4. Mariappan P, Tolley DA. Endoscopic stone surgery: minimizing the risk of post-operative sepsis. *Curr Opin Urol.* 2005 Mar;15(2):101-5. doi: 10.1097/01.mou.0000160624.51484.60.
5. Eswara JR, Sharifabrizi A, Sacco D. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urolithiasis.* 2013 Oct;41(5):411-4. doi: 10.1007/s00240-013-0581-8. Epub 2013 Jun 13. Erratum in: *Urolithiasis.* 2013 Oct;41(5):415. Sharif-Tabrizi, Ahmad [corrected to Sharifabrizi, Ahmad].
6. Liu J, Zhou C, Gao W, Huang H, Jiang X, Zhang D. Does preoperative urine culture still play a role in predicting post-PCNL SIRS? A retrospective cohort study. *Urolithiasis.* 2020 Jun;48(3):251-256. doi: 10.1007/s00240-019-01148-8. Epub 2019 Jul 19.
7. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.* 2023 Jan 5;186(1):17-31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
8. Venturini C, Petrovic Fabijan A, Fajardo Lubian A, et al. Biological foundations of successful bacteriophage therapy. *EMBO Mol Med.* 2022 Jul 7;14(7):e12435. doi: 10.15252/emmm.202012435.
9. Au TY, Assavarittirong C. Combating antimicrobial resistance: an evidence-based overview of bacteriophage therapy. *Postgrad Med J.* 2023 Jun 30;99(1173):654-660. doi: 10.1136/postgradmedj-2022-141546.
10. Schooley RT. Exploring bacteriophage therapy for drug-resistant bacterial infections. *Top Antivir Med.* 2023 Mar 31;31(1):23-30.
11. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis.* 2015 Feb;43(1):55-60. doi: 10.1007/s00240-014-0730-8.
12. Kreydin EI, Eisner BH. Risk factors for sepsis after percutaneous renal stone surgery. *Nat Rev Urol.* 2013 Oct;10(10):598-605. doi: 10.1038/nrurol.2013.183.



# Микробиологический пейзаж отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых

Горбачева А. А., Бутранова О. И.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Улучшение клинических исходов новорождённых с внутрибольничными инфекциями требует проведения микробиологического мониторинга для своевременного начала соответствующей эмпирической терапии. В рамках нашего исследования мы проанализировали структуру патогенов, вызывающих внутрибольничные инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых, а также оценили устойчивость этих патогенов к антибактериальным препаратам. В общей сложности нами было проанализировано 4891 образец, взятый у новорождённых. Грамположительная микрофлора была обнаружена в 55,9% образцов, грамотрицательная — 44,1%. Анализ резистентности к антибиотикам показал высокую устойчивость стафилококков к препаратам пенициллинового ряда. В свою очередь, грамотрицательные микроорганизмы сохраняли чувствительность к большинству групп антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** неонатология; микробиологический мониторинг; нозокомиальные инфекции

**Для цитирования:** Горбачева А. А., Бутранова О. И. Микробиологический пейзаж отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых. *Качественная клиническая практика*. 2024;(3):93–95. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-93-95>. EDN: LOQHNQ.

**Поступила:** 08.08.2024. **В доработанном виде:** 15.09.2024. **Принята к печати:** 27.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024

## Microbial landscape in the neonatal care intensive unit

Anastasia A. Gorbacheva, Olga I. Butranova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Improvement of the clinical outcomes of newborns with hospital-acquired infections requires microbiological monitoring to ensure timely initiation of appropriate empirical therapy. In our study we investigated the patterns of pathogens responsible for hospital-acquired infections in neonatal intensive care units and assessed the levels of antibiotic resistance among these pathogens. The study included 4,891 samples from newborns. Gram — positive microflora was found in 55.9% of the samples and gram-negative — in 44.1%. The antibiotic resistance profile revealed high resistance to penicillin-based antibiotics among staphylococci. Gram-negative microorganisms remained sensitive to most antibacterial drugs.

**Keywords:** neonatology; microbiological monitoring; hospital-acquired infections

**For citation:** Gorbacheva AA, Butranova OI. Microbial landscape in the neonatal care intensive unit. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(3):93–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-93-95>. EDN: LOQHNQ.

**Received:** 08.08.2024. **Revision received:** 15.09.2024. **Accepted:** 27.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

## Введение / Introduction

За последние десятилетия достигнут выдающийся прогресс в выживании глубоко недоношенных детей и новорождённых с тяжёлыми патологиями. Тем не менее ведение данной уязвимой категории пациентов сопряжено с рядом сохраняющихся рисков, в частности, с высокой предрасположенностью к развитию внутрибольничных инфекций. Их ча-

стота увеличивается на фоне пролонгации госпитализации, в особенности у пациентов, проходящих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным исследований, среди микроорганизмов, выделяемых у новорождённых, в том числе недоношенных, доминируют кокки (стафилококки и стрептококки), наиболее типичным лидером среди грамотрицательных возбудителей является *Escherichia coli*. Оптимизация клинических исхо-

дов новорождённых с нозокомиальными инфекциями подразумевает проведение микробиологического мониторинга, необходимого для своевременного начала рациональной эмпирической терапии.

### Цель исследования / Objective

Анализ структуры возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ новорождённых и оценка параметров их антибиотикорезистентности.

### Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективное эпидемиологическое исследование данных лабораторной информационной системы «Алиса» (ключевые слова поиска: «ОРИТН1», «ОРИТН2»)  $n=4891$  ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Исследуемый период с 01.05.2022 по 31.12.2023 гг.

### Результаты / Results

Всего в исследование был включён 4891 образец. Рост микроорганизмов (МО) отмечался в 36,2% (1773 из 4891). Из отделения ОРИТН №1 (1 этап выхаживания) было получено 60% образцов для исследования (2936 из 4891), рост наблюдался в 25,5% образцов (612 из 2396). Из отделения ОРИТН №2 (2 этап выхаживания) было получено 40% образцов (1954 из 4891), рост выявлялся в 58,1% (1135 из 1954).

Среди источников посевов основными являлись: мазок из зева 48,8% (2389 из 4891), рост МО отмечался в 47,9% образцов (1145 из 2389); образцы крови — 28,7% (1404 из 4891), рост 10,2% (143 из 1404); эндотрахеальный аспират — 8,6% (422 из 4891), рост МО 35,8% (151 из 422), прочие — 13,9%.

Грамположительная микрофлора была обнаружена в 55,9% образцов (991 из 1773), грамотрицательная — 44,1% (782 из 1773). Более половины (52,7%) грамположительных МО имели устойчивость к оксациллину, 0,6% (6 из 991) были устойчивы к ванкомицину, но сохраняли чувствительность к тигециклину. 18,3% грамотрицательных возбудителей были резистентны к цефалоспорином, 0,9% — к меропенему.

Наибольшее количество грамположительных микроорганизмов было выделено из образцов крови (81,8%). Среди них лидировали *Staphylococcus* spp. (84,6%, 99 из 117), представленные *S. epidermidis* в 63,6% (63 из 99), *S. haemolyticus* в 28,3% (28 из 99), *S. aureus* в 8,1% (8 из 99). *Streptococcus* spp. встречались в 12% (14 из 117), основным являлся *Streptococcus*

*agalactiae* (64,3%, 9 из 14). *E. faecalis* был обнаружен в 3,4% образцов (4 из 117).

К оксациллину имело устойчивость 69,2% *Staphylococcus* spp. (81 из 117). Во всех образцах *E. faecalis* сохранял свою чувствительность к ампициллину, ванкомицину, линезолиду.

В мазках из зева грамположительная микрофлора встречалась в 59% (676 из 1145). Основные представители: *Staphylococcus* spp. (79,6%, 538 из 676), в частности *S. epidermidis* — 35,5% (191 из 538), *S. haemolyticus* — 34,9% (188 из 538), *S. aureus* — 23,8% (128 из 538), прочие — 5,9%. *Enterococcus* spp. выявили в 12,7% (86 из 676): *E. faecalis* — 98,8%, *E. faecium* — 1,2%. *Streptococcus* spp. обнаружили в 7,7% (52 из 676), лидировал *Streptococcus agalactiae* — 88,5% (46 из 52).

К оксациллину проявляло устойчивость 67,3% *Staphylococcus* spp. Все *Enterococcus* spp. сохраняли чувствительность к ванкомицину, линезолиду, 4,7% имели устойчивость к ампициллину.

В минимальном количестве грамположительные микроорганизмы определялись в эндотрахеальном аспирате (31,8%, 48 из 151). Среди них лидировали *Staphylococcus* spp. (87,5%, 42 из 48), представленные в 50% *S. epidermidis* (21 из 42), 31% *S. aureus* (13 из 42), 19% *S. haemolyticus* (8 из 42). 69% из них имели устойчивость к оксациллину.

Наибольшее количество грамотрицательных микроорганизмов определялось в эндотрахеальном аспирате (68,2%, 103 из 151). Лидирующими представителями (35,9%, 37 из 103) являлись *Klebsiella* spp., в более половины образцов (54%, 20 из 37) *K. pneumoniae*. *Stenotrophomonas maltophilia* обнаруживалась в 17,5% (18 из 103), *P. aeruginosa* в 13,6% (14 из 103). 29,7% грамотрицательных микроорганизмов были устойчивы к цефалоспорином.

В мазке из зева грамотрицательные микроорганизмы определялись в 41%. Основные представители: *Klebsiella* spp. 37,1% (174 из 469): *Kl. pneumoniae* — 66,1% (115 из 174), *Kl. oxytoca* — 23% (40 из 174), прочие — 10,9% (19 из 174). *E. coli* в 28,1% (132 из 469). *Enterobacter* spp. в 7,9% (77 из 469), основным представителем в 92,2% (71 из 77) *Enterobacter cloacae*. Прочие грамотрицательные микроорганизмы 26,9%. В единственном случае (0,2%) *Kl. pneumoniae* характеризовалась панрезистентностью, все остальные грамотрицательные микроорганизмы сохраняли свою чувствительность к основным антибактериальным препаратам.

В образцах крови грамотрицательные микроорганизмы обнаруживались в 18,2% (26 из 143). В 34,6% были представлены *K. pneumoniae*, в 7,7% (2 из 26)

*P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* 7,7% (2 из 26), прочие — 50%. 7,7% грамотрицательных МО (*K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) были устойчивы к цефалоспорином и ципрофлоксацину, но сохраняли чувствительность к меропенему.

### Выводы / Conclusion

Грамположительная микрофлора в наибольшей степени была характерна для образцов крови ново-

рождённых, что подтверждает её значимость в развитии генерализованных септических осложнений. Выявленный профиль антибиотикорезистентности свидетельствует о высокой резистентности стафилококков к препаратам пенициллинового ряда. Представители грамотрицательной микрофлоры доминировали в образцах эндотрахеального аспирата и были представлены внебольничными *Klebsiella* spp. с сохраненной чувствительностью к основным группам антибактериальных препаратов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Горбачева Анастасия Андреевна** — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9721-6931>

**Бутранова Ольга Игоревна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, Медицинский факультет ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>  
РИНЦ SPIN-код: 6284-0777

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia A. Gorbacheva** — Postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9721-6931>

**Olga I. Butranova** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation  
**Corresponding author**  
**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>  
RSCI SPIN code: 6284-0777

### Список литературы / References

1. Mariani M, Bandettini R, LA Masa D, et al. Bacterial invasive infections in a neonatal intensive care unit: a 13 years microbiological report from an Italian tertiary care centre. *J Prev Med Hyg.* 2020 Jul 4;61(2):E162-E166. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.2.1401.
2. Шабанова Н.Е., Модель Г.Ю., Ни О.Г., и др. Сравнительный анализ микробиологического мониторинга в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «ККБ №2». *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(3):125-128. [Shabanova NE, Model GYu, Ni OG, et al. The comparative analysis of microbiological monitoring in neonatal intensive care units in Krasnodar Regional Clinical Hospital №2. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(3): 125-128. (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-125-128.
3. Mariani M, Parodi A, Minghetti D, et al. Early and Late Onset Neonatal Sepsis: Epidemiology and Effectiveness of Empirical Antibacterial Therapy in a III Level Neonatal Intensive Care Unit. *Antibiotics (Basel).* 2022 Feb 21;11(2):284. doi: 10.3390/antibiotics11020284.

**23**

Год работы

**240+**

Исследований

**230+**

Публикаций

**42**

Партнёров

## Комплексная оценка для включения в ограничительные перечни



### Оценка эффективности и безопасности

- систематический обзор и метаанализ
- сетевой метаанализ



### Фармакоэкономический анализ

- анализ "затраты-эффективность"
- анализ "затраты-полезность"
- анализ "минимизации затрат"
- анализ влияния на бюджет



### Разработка моделей в MS Excel

- модель "дерево решений"
- модель Маркова
- гибридная модель
- калькулятор



### Подготовка досье на включение в

- перечень ЖНВЛП
- перечень ВЗН
- минимальный ассортимент

## Также Центр занимается:

- оценкой технологий здравоохранения
- фармакоэпидемиологическими исследованиями
- изучением качества жизни, связанного со здоровьем
- неинтервенционными исследованиями

## По вопросам сотрудничества обращаться к:



**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

Генеральный директор  
+ 7 (926) 568-17-35  
clinvest@mail.ru



**Чеберда Алексей Евгеньевич**

Исполнительный директор  
+ 7 (963) 999-77-69  
aecheberda@healtheconomics.ru



**Афанасьева Елена Владимировна**

Финансовый директор  
+ 7 (916) 986-04-65  
eva88@list.ru