

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1 2025

III РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» с международным участием

20–23 МАЯ 2025



ОНЛАЙН

webinars-rmanpo.ru



ОЧНО

Москва, ул. Беломорская, 19/38 (учебный корпус РМАНПО)



Председатель

Сычев Дмитрий Алексеевич

академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, и.о. ректора, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва)

В рамках Конгресса состоятся:



VII Российская школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии



Заседание учебно-методической комиссии по клинической фармакологии



Награждение победителей Всероссийской студенческой олимпиады по клинической фармакологии



XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»



Всероссийское совещание «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»



Награждение победителей конкурс научных работ молодых ученых в области лекарственной безопасности «ЛекБез 2024»



Заседание профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии



Семинар Кокрейн Россия



Награждение победителей Премии за лучшую опубликованную научную статью в области безопасности фармакотерапии и фармаконадзора за 2024 г.

Научный
организатор:

95
лет



РМАНПО

<https://conference.rmanpo.ru/nolinocere/>



реклама

**№ 1
2025**



**Издательство
ОКИ**

**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-oki.ru

Дизайн и вёрстка: **Магомедова Милана Руслановна**

NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка
сайта www.clinvest.ru на платформе Elpub.
Подписано в печать: 31.03.2025
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

PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics.ru
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-Oki.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдельные аспекты методологии проведения клинических
исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера
Соловьева А. П., Сурмило И. М. 4

Градуирование влияния внешних факторов — страны,
города (инфраструктуры) и дохода на набор пациентов
в клинических исследованиях
Милованов С. С., Полунина Н. В., Попов В. В., Теплова Н. В. 19

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Оценка качества жизни пациента при проведении
остеопатического лечения: опыт отечественной остеопатии
Егорова И. А., Дюпин А. В., Червоток А. Е., Ионова Т. И. 28

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности метода капнометрии в диагностике
постковидных нарушений
Михайловичева А. И., Стручков П. В., Носенко Н. С. 35

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

C-реактивный белок как маркер метавоспаления при хронической
сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении
Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Шевцов А. Н., Алферова И. П. 39

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Видовой состав и антибиотикорезистентность
конъюнктивальной микрофлоры недоношенных
новорождённых при естественном способе родоразрешения
Смирнов А. К., Елисеева Е. В., Федяшев Г. А. 48

ОБРАЗОВАНИЕ

Оценка динамики знаний специалистов по вопросам
хронической обструктивной болезни лёгких в ходе
прохождения цикла повышения квалификации
*Бонцевич Р. А., Сандакова К. И., Воронова А. Э.,
Завиткевич Г. И., Максимов М. Л.* 53

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Резолюция Совета экспертов по применению пазуфлоксацина 64

**№ 1
2025**



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.	Zurdivina 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
site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: **Milana Magomedova**

NEICON (Elpub lab) — www.clinvest.ru creation
and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 31.03.2025

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 № ФС77-80351.

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
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Patient-Oriented.ru
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
Izdat-OKi.ru
Center for Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

CLINICAL TRIALS

Certain aspects of the methodology of conducting clinical
trials of drugs for the treatment of Alzheimer's disease
Solovyova AP, Surmilo IM 4

Calibration of the influence of external factors — country, city
(infrastructure), and income on patient recruitment in clinical trials
Milovanov SS, Polunina NV, Popov VV, Teplova NV 19

QUALITY OF LIFE

Quality of life assessment of the patient when undergoing
osteopathic treatment: the experience of Russian osteopathy
Egorova IA, Dyupin AV, Chervotok AE, Ionova TI 28

NON-INTERVENTIONAL STUDY

Possibilities of the capnometry method in the diagnosis
of post-COVID-19 disorders
Mikhailovicheva AI, Struchkov PV, Nosenko NS 35

INTERNAL MEDICINE

C-reactive protein as a marker of metainflammation
in chronic heart failure and sarcopenic obesity
Shevtsova VI, Kolpacheva MG, Shevtsov AN, Alferova IP 39

EPIDEMIOLOGY

Species composition and antibiotic resistance of the conjunctival
microflora of premature newborns during natural delivery
Smirnov AK, Eliseeva EV, Fedyashev GA 48

EDUCATION

Assessment of the dynamics of specialists' knowledge
on chronic obstructive pulmonary disease during
the professional development cycle
*Bontsevich RA, Sandakova KI, Voronova AE,
Zavitkevich GI, Maximov ML* 53

EXPERT OPINIONS

Resolution of the Expert Council on the use of pазufloxacin..... 64

Уважаемые коллеги!



Вы держите в руках новый выпуск журнала «Качественная клиническая практика». В номере рассматриваются различные аспекты медицинских исследований, включая клинические и неинтервенционные, оценка качества жизни пациентов, а также вопросы, связанные с внутренними болезнями, эпидемиологией и образованием.

Обсуждаются методологические аспекты проведения клинических исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Особое внимание уделяется анализу регуляторных подходов и рекомендаций по проведению исследований в этой области.

Изучено влияние внешних факторов (страна, город, доход) на набор пациентов в клинические исследования.

Рассматривается влияние остеопатического лечения на состояние пациентов. Авторы подчёркивают важность оценки качества

жизни как критерия эффективности лечения, особенно в контексте пациентоориентированного подхода.

Анализируются возможности метода капнометрии в диагностике нарушений дыхательной функции у пациентов, перенёсших COVID-19. Показано, что капнометрия может выявлять нарушения вентилиционно-перфузионных отношений даже при отсутствии изменений в спирометрии.

Рассматривается роль С-реактивного белка как маркера метавоспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и саркопеническим ожирением. Авторы отмечают, что повышение уровня этого маркера связано с более тяжёлым течением заболевания.

В статье о конъюнктивной микрофлоре недоношенных новорождённых обсуждаются вопросы антибиотикорезистентности и видового состава микрофлоры при естественном способе родоразрешения.

В разделе, посвящённом образованию, анализируется динамика знаний специалистов по вопросам хронической обструктивной болезни лёгких в ходе повышения квалификации.

Издание предназначено для широкого круга читателей, включая клиницистов, клинических фармакологов, эпидемиологов и специалистов по организации здравоохранения.

Издание журнала подчёркивает важность интеграции научных исследований в клиническую практику для улучшения качества медицинской помощи и повышения уровня жизни пациентов.

Зырянов Сергей Кенсаринович

главный редактор журнала «Качественная клиническая практика»

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН им. Патриса Лумумбы;

зам. главного врача по терапии ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ



Отдельные аспекты методологии проведения клинических исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера

Соловьева А. П., Сурмило И. М.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Деменция — это гетерогенный класс заболеваний, отдельные подтипы которой выделяются на основе этиологических факторов, характера нарушений, течения деменции, а также лабораторных инструментов и нейровизуализации. Среди заболеваний, ведущим клиническим синдромом которых является деменция, можно выделить болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Пика (лобно-височная деменция), болезнь Крейтцфельда-Якоба (губчатая энцефалопатия), хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, последствия черепно-мозговой травмы, опухоль головного мозга, деменция при злоупотреблении психоактивными веществами и другие заболевания. В настоящий момент не существует лечения, которое могло бы значимо замедлить или остановить воздействие болезни Альцгеймера на головной мозг, продолжаются поиски способов улучшения методов лечения болезни Альцгеймера. Поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения болезни Альцгеймера является крайне важной задачей, что и обуславливают актуальность разработки новых лекарственных препаратов для её лечения. Надлежащее планирование программы и проведение клинических исследований, необходимо для получения достоверных данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, регулирующие проведение клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера.

Цель. Целью работы стал анализ регуляторных подходов к планированию программ клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера за рубежом, и оценка возможности экстраполяции на российскую клиническую практику при разработке лекарственных средств для терапии болезни Альцгеймера.

Обсуждение. Представлена стратегия проведения клинических исследований препаратов, требования к объёму и качеству данных по эффективности и безопасности. Статья подготовлена на основе утверждённых в Российской Федерации рекомендаций к планированию и разработке лекарственных средств, руководства по экспертизе лекарственных средств, а также регуляторных требований ЕС и документов Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH).

Выводы. Проведён анализ Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency; EMA), регламентирующего базовые принципы и ключевые аспекты проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Данные положения руководства EMA могут быть положены в основу при разработке программ изучения лекарственных препаратов для лечения болезни. Целесообразна разработка отечественного руководства по изучению лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера в соответствии с нормативными правовыми актами, действующими в РФ.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; клиническое исследование; дизайн исследования; препарат сравнения; биомаркеры болезни Альцгеймера

Для цитирования: Соловьева А. П., Сурмило И. М. Отдельные аспекты методологии проведения клинических исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):4–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-4-18>. EDN: TPRDJC

Поступила: 15.02.2025. В доработанном виде: 14.03.2025. Принята к печати: 24.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Certain aspects of the methodology of conducting clinical trials
of drugs for the treatment of Alzheimer's disease

Anna P. Solovyova, Irina M. Surmilo

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Dementia is a heterogeneous class of diseases, the individual subtypes of which are distinguished based on etiological factors, the nature of disorders, the course of dementia, as well as laboratory instruments and neuroimaging. Among the diseases whose leading clinical syndrome is dementia, Alzheimer's disease (AD), vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease, the effects of traumatic brain injury, brain tumor, dementia with substance abuse and other diseases. Currently, there is no treatment that could significantly slow down or stop the effects of AD on the brain, and the search continues for ways to improve the treatment of AD. The search for effective and safety drugs for the treatment of AD is an extremely important task, which determines the urgency of developing new drugs for its treatment. Proper program planning and clinical trials are necessary to obtain reliable data on the efficacy and safety of drugs. Currently, there are no documents in the Russian Federation (RF) and the Eurasian Economic Union (EEU) regulating the conduct of clinical trials of drugs used to treat AD.

Objective. The aim of this study was to analyze regulatory approaches to planning clinical research programs for drugs used for AD treatment abroad and to assess the possibility of extrapolation to RF clinical practice in the development of drugs for AD treatment.

Discussion. The strategy for conducting clinical trials of drugs and the requirements for data volume and quality regarding efficacy and safety are presented. This article was prepared on the basis of recommendations approved by the RF for the planning and development of medicines, guidelines for the examination of drugs, EU regulatory requirements, and documents from the International Council for the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Medicines for Medical Use (ICH).

Conclusion. An analysis of the Guidelines of the European Medicines Agency (EMA), which regulate the basic principles and key aspects of conducting preclinical and clinical trials on drugs for the treatment of AD, was carried out. The provisions of the EMA guidelines can be used as a basis for developing drug research programmes for treating diseases. It is advisable to develop a national guideline for the study of drugs for AD treatment in accordance with the regulatory legal acts in force in the RF.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; clinical trial; study design; comparator product; biomarkers of Alzheimer's disease

For citation: Solovyova AP, Surmilo IM. Certain aspects of the methodology of conducting clinical trials of drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):4–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-4-18>. EDN: TPRDJC

Received: 15.02.2025. **Revision received:** 14.03.2025. **Accepted:** 24.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Деменция является важнейшей медико-социальной проблемой, её значимость возрастает ежегодно с увеличением доли пожилых лиц в структуре населения. Усовершенствование методов диагностики создаёт условия для более раннего выявления и лечения деменции.

Деменция — это гетерогенный класс заболеваний, отдельные подтипы которой выделяются на основе этиологических факторов, характера нарушений, течения деменции, а также лабораторных инструментов и нейровизуализации. Последние данные свидетельствуют о том, что к 2050 году распространённость деменции удвоится в Европе и утроится во всём мире [1]. Прогнозируется, что число пациентов с деменцией будет удваиваться каждые 20 лет, и к 2030 г. их численность должна достигнуть 75 млн, а к 2050 г. — 131,5 млн [2]. По данным на 2019 г. в России проживали 1 949 811 человек с деменцией различного генеза. В то же время крупномасштабных эпидемиологических исследований деменции в Рос-

сийской Федерации не проводилось. В целом обобщённые полученные значения распространённости когнитивных нарушений сопоставимы с общемировыми. Так, в одном из опубликованных эпидемиологических исследований у лиц старше 60 лет отдельного округа Москвы распространённость деменции составила 10,4%, болезни Альцгеймера — 4,5%. В исследовании пациентов амбулаторно-поликлинического звена 60 лет и старше показана широкая распространённость как деменции, так и недементных когнитивных расстройств (КР) на общеврачебном приёме (частота деменции 7,8%, умеренного КР 49,6%). Показано, что проблема недементных КР является актуальной уже у лиц предпенсионного возраста (распространённость недементных КР у пациентов 55–64 лет 36,8–44,8%) [3].

Среди заболеваний, ведущим клиническим синдромом которых является деменция, можно выделить болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Пика (лобно-височная деменция), болезнь Крейтцфельда-Якоба (губчатая энцефалопатия), хорея Гентингтона, бо-

лезнь Паркинсона, последствия черепно-мозговой травмы, опухоль головного мозга, деменция при злоупотреблении психоактивными веществами и другие заболевания [4].

В настоящий момент не существует лечения, которое могло бы значимо замедлить или остановить воздействие болезни Альцгеймера на головной мозг; продолжаются поиски способов усовершенствования методов лечения болезни Альцгеймера. Отсутствие эффективной терапии болезни Альцгеймера во многом обусловлено недостаточной изученностью этиопатогенеза самого заболевания, более того, существует лишь небольшое количество лекарственных препаратов (ЛП), используемых преимущественно для симптоматического лечения данного заболевания. Все перечисленные факты сформировали выраженную неудовлетворённую потребность в эффективной терапии в данной нозологии [5].

Целью работы стал анализ методологических подходов зарубежных руководящих документов к проведению клинических исследований лекарственных средств (ЛС) и оценка возможности экстраполяции на российскую клиническую практику при разработке ЛС для терапии болезни Альцгеймера.

В работе использовался информационно-аналитический поиск с использованием данных научной литературы (анализировались научные базы: РИНЦ, Scopus, Google Scholar, MEDLINE (через PubMed), Wiley Online Library (2010–2024 гг.)), российских и зарубежных клинических рекомендаций по лечению деменции при болезни Альцгеймера.

Основная часть / Main part

Деменция представляет собой гетерогенный класс заболеваний, и на основе этиологических факторов, характера возникающих нарушений, течения деменции, а также лабораторных и визуализационных методов исследования можно выделить различные подтипы деменции. Существует консенсус о том, что варианты лечения следует оценивать на более ранних стадиях заболевания, прежде чем будет достигнута стадия развёрнутой деменции [6]. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространённой причиной деменции, за ней следуют сосудистые деменции (СД) или смешанные формы БА и СД. Другие формы нейродегенеративных расстройств (например, болезнь телец Леви, лобно-височная деменция) также сопровождаются деменцией, но реже диагностируются [7].

Хотя общий подход к разработке препаратов, предназначенных для симптоматической терапии,

при лёгкой, умеренной и тяжёлой форме болезни Альцгеймера остаётся по-прежнему актуальным, необходима интеграция требований к программам разработки, которые начинаются на более ранних стадиях течения болезни, с необходимыми адаптациями к различным проявлениям болезни на этих стадиях. Важно отметить, что различия в терапии деменций, требуют точной и полной диагностики деменций, что имеет существенное значение для разработки новых препаратов, направленных на специфические звенья патогенеза разного вида деменций [8].

Диагностические критерии БА были разработаны Международной экспертной группой NINCDS — ADRDA в 2007 году, а в 2010 диагностические границы предложено дополнить додементными стадиями БА — асимптомной и симптомной. В 2011 г. в Национальном институте старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA), были разработаны рекомендации по диагностике БА, включающие 2 раздела: первый — это набор клинических критериев, которые могут использоваться в практическом здравоохранении, не требуют высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов. Второй представляет набор исследовательских критериев для использования в научно-исследовательских учреждениях и в клинических исследованиях новых ЛС [9]. В критерии диагностики БА включены биомаркеры, идентифицируемые либо с помощью высокотехнологичных нейровизуализационных методов (амилоид-ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) или тау-ПЭТ), либо в ЦСЖ. В зависимости от присутствия и характера биомаркеров БА критерии подразделяются на 4 уровня диагностической определённости в зависимости от присутствия биомаркеров, отражающих либо только амилоидную патологию, либо только нейрональную дегенерацию, либо и то и другое. В соответствии с этими критериями NIA-AA диагностические границы БА распространяются на дементную и симптомную БА, но и на асимптомную стадию. То есть диагноз БА может быть поставлен ещё до появления когнитивных симптомов [10]. Основанием для постановки диагноза на доклинической стадии служит выявление специфических биомаркеров, отражающих локализацию и природу альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. К ним относятся биомаркеры, отражающие накопление β -амилоида в мозге больных (снижение содержания амилоида β -42 в ЦСЖ и/или накопление амилоидного трейсера по дан-

ным амилоид-ПЭТ), и биомаркеры, подтверждающие наличие нейрональной дегенерации (повышение содержание в ЦСЖ тау-белка, общего и фосфорилированного, а также снижение метаболизма глюкозы в височно-теменной коре по данным ПЭТ с FDG одновременно с наличием признаков атрофии вещества головного мозга по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ)). Существенным недостатком этих диагностических критериев является отсутствие стандартизированных показателей для каждого из биомаркеров [11].

Большое внимание исследователей уделяется изучению этиологии и патогенеза заболевания. Критерии NINCDS-ADRDA и DSM-IV-TR для диагностики БА являются преобладающими диагностическими стандартами в исследованиях, однако в настоящее время они отстают от роста научных знаний. Отличительные и надёжные биомаркеры БА теперь стали доступны благодаря структурной МРТ, молекулярной нейровизуализации с помощью ПЭТ и анализу спинномозговой жидкости. Самая ранняя фаза болезни Альцгеймера (клеточная фаза) происходит параллельно с накоплением β -амилоида, что приводит к развитию тау-патологии. Установлено, что риск развития болезни Альцгеймера на 60–80% обусловлен наследственными факторами. Уже выявлено более 40 генетических локусов, связанных с болезнью Альцгеймера, из которых наиболее тесно с заболеванием связаны аллели APOE. Новые биомаркеры включают ПЭТ-сканирование и анализы плазмы на наличие β -амилоида и фосфорилированного тау-белка, которые показывают многообещающие результаты для клинического и научного применения [12]. Это обуславливает изменения в области исследований БА, где за последние десятилетия произошёл сдвиг парадигмы в диагностической структуре БА, которая теперь считается патологией с длительной предсимптомной фазой с признаками нейропатологии БА, которая предшествует 10–20 годам до развития деменции. По мере развития исследований биомаркеров возможность обнаружения изменений и прогрессирования заболеваний *in vivo* открывает новые регуляторные сценарии, включая возможность непосредственного вмешательства в нейропатологию до появления симптомов.

В настоящее время мало доступных методов лечения БА, ряд программ разработки новых ЛП от БА досрочно завершаются на ранних стадиях. По данным *Summings J и соавт.*, опубликованного 2019 году анализа сайта clinicaltrials.gov показано, что в клинических испытаниях для лечения БА уча-

ствуют 132 препарата [13]. Девятнадцать препаратов, участвующих в испытаниях, нацелены на улучшение когнитивных функций, а 14 предназначены для лечения нейропсихиатрических и поведенческих симптомов. В клинических исследованиях по модификации заболевания участвуют 96 препаратов; из них 38 (40%) нацелены на амилоид в качестве основной или одной из нескольких основных мишеней. Восемнадцать антиамилоидных препаратов представляют собой низкомолекулярные соединения, а 20 — моноклональные антитела или биологические препараты. Семь низкомолекулярных соединений и десять биологических препаратов нацелены на тау-белок в качестве основной или комбинированной мишени (18%). Амилоид является наиболее распространённой специфической мишенью в исследованиях фазы III и фазы II по модификации заболевания. Несколько последних исследований посвящены изучению новых биомаркеров (например, свет нейрофиламентов). Ведутся также исследования с включением более ранних возрастных групп населения, а также исследования с применением инновационных схем исследований (например, байесовские адаптивные схемы) [13].

По данным *Rabameda-Bueno R и соавт.* на 2023 г. мировой рынок был представлен 141 препаратом, из которых 31 находились на первом этапе клинической разработки, 87 — на втором этапе, 36 проходили исследования третьего этапа клинической разработки. Разработана классификация потенциальных мишеней для ЛП, применяемых при болезни Альцгеймера — CADRO (Common Alzheimer's Disease Research Ontology), включающая следующие: образование отложений β -амилоида; тау-белки; эпигенетику заболевания (прежде всего регуляцию работы генов, вызывающих процессы образования β -амилоида и тау-белков); воспалительные процессы/аутоиммунные процессы; метаболизм / биоэнергетические процессы; нейрогенез; рецепторы к нейромедиаторам; оксидативный стресс; сосуды головного мозга; протеостаз/протеинопатии; синаптическую пластичность; циркадные ритмы и другие [14]. Зарегистрированы в мире и два препарата, представляющих собой моноклональные антитела (адуканумаб и леканемаб) для лечения болезни Альцгеймера. Это позволяет судить о том, что в последние годы большинство исследований посвящено изучению препаратов, направленных на модификацию течения заболевания.

В области исследований и разработок в процессе изучения БА произошёл недавний сдвиг алгоритма диагностики БА, которая теперь рассматривается

как непрерывный процесс с длительной предсимптомной фазой, с признаками нейропатологии при БА, которая предшествует развитию деменции за 10–20 лет до её начала. Для целей регулирования потребуется высокая специфичность, а также высокая чувствительность диагностических критериев.

По мере совершенствования представлений о биомаркерах заболевания возможность выявления изменений в течении заболевания в живом организме открывает новые возможности его регулирования, включая возможность непосредственного воздействия на специфические мишени ещё до появления клинической симптоматики. В настоящее время существует повышенная потребность в разработке вариантов лечения на наиболее ранних стадиях заболевания, прежде чем будет подтверждена полная картина деменции.

В тоже время и некогда являвшийся основным подход при разработке лекарственных средств для симптоматического лечения лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой форм БА по-прежнему актуален.

Таким образом необходимо объединение требований к программам разработки ЛП, предназначенных для терапии БА, которые начинаются на ранних стадиях появления заболевания, с необходимой адаптацией программ к различным проявлениям заболевания на данных стадиях.

Важно отметить, что по данным анализа, проведённого Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), в период с 1998 по 2017 год в клинических испытаниях препаратов для терапии БА участвовало 146 неудачных лекарств. За тот же период времени для лечения БА были одобрены только четыре новых ЛП, то есть показатель успеха составил 2,7% [15]. Это свидетельствует о необходимости тщательной разработки программ как на доклиническом, так и на клиническом этапе клинической разработки.

В Европейском Союзе Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicine Agency; EMA) было разработано руководство, регламентирующее базовые принципы и ключевые аспекты проведения доклинических и клинических исследований новых ЛП, предназначенных для лечения БА. В данном руководстве отражены современные международные регуляторные требования с учётом текущих научных и клинических знаний¹.

Данное руководство отражает результаты рабочей группы по обсуждению клинических исследований ЛП, предназначенных для лечения болезни Альцгеймера. Руководство было принято в 2018 году, и является действующим документом в ЕС.

В Российской Федерации аналогичное руководство регуляторными органами не разрабатывалось, а, учитывая, что данная область исследований быстро меняется, дополняется по мере изменения научных представлений как в отношении патофизиологии БА, значимости определения биомаркеров, так и определения различных стадий БА, всё ещё существует довольно значительная неопределённость, необходимо определить методологические подходы и рекомендации по клинической разработке ЛП для лечения болезни Альцгеймера.

В Руководстве по клиническому изучению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения болезни Альцгеймера (ЕМА), представлены нижеследующие положения.

В документе представлены рекомендации по оценке любого ЛП для лечения БА в течение всего периода её развития. Кроме того, рассматриваются стратегии разработки средств профилактики БА. Обсуждается целесообразность проведения комбинированной терапии, направленной на различные патофизиологические механизмы, и соответствующие дизайны исследований.

С 1984 года диагноз болезнь Альцгеймера ставился на основании критериев Национального института неврологических и Коммуникативных расстройств и инсульта — Ассоциации болезни Альцгеймера и расстройств, с (NINCDS-ADRDA), диагностические критерии МКБ² или DSM³ не использовались при проведении клинических исследований или программах разработки у взрослых. На основании данного определения диагноз БА ставился как клиническая деменция, которая обычно характеризуется прогрессирующим амнестическим синдромом с последующим ухудшением памяти и другими когнитивными нарушениями, которые являются достаточно серьёзными, чтобы нарушить повседневную жизнь и социальные функции. Диагноз был вероятным, требующим для окончательного установления диагноза гистопатологического подтверждения. В ранних исследованиях с участием пациентов с умеренными когнитивными наруше-

¹ 22 February 2018 CPMP/EWP/553/95 Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease.

² Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1995.

³ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

ниями (МСИ), включая пациентов с ранней стадией БА, использовались критерии клиники Майо, которые требовали чёткого определения нарушения памяти и сохранения других когнитивных функций. Позднее произошёл сдвиг концепции в диагностической оценке болезни Альцгеймера, основанный на современных данных, свидетельствующих о том, что структурные и биологические изменения начинают происходить на доклиническом этапе, начинающемся за десятилетия до появления клинических симптомов заболевания. В 2007 году Международная рабочая группа по исследованию диагностических критериев БА разработала новую концепцию, которая изменила сущность БА из клинико-патологической в клинико-биологическую. Согласно данной концепции, диагностика основывается на наличии биомаркеров, которые обеспечивают дополнительное подтверждение диагноза при отсутствии чётких клинических проявлений. В диагностических критериях Национального института по проблемам старения и Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (NIA-AA), опубликованных в 2011 году, аналогичным образом принята концепция развития БА как патофизиологического процесса с постепенным изменением биомаркеров. Согласно NIA-AA, наличие биомаркеров является подтверждающим критерием, но не обязательным для постановки диагноза БА. При обоих диагностических критериях используется схожая терминология для определения трёх стадий в развитии болезни Альцгеймера: доклиническая стадия БА, лёгкие когнитивные нарушения, обусловленные БА (критерии Национального института старения — Ассоциации Альцгеймера; NIA-AA) или продромальная БА (Международная рабочая группа; IWG) и деменция при БА (деменция Альцгеймеровского типа). Необходима унификация данного набора клинических диагностических критериев, и уже принимаются определённые действия в данном направлении, поскольку диагностические критерии регулярно обновляются и уточняются, однако для подтверждения специфичной диагностической системы требуются проспективные клинические данные. Различие между выраженным и лёгким нейрокогнитивным расстройством, вызванным БА, также было введено в критерии DSM-5, в данной последней редакции диагноз остаётся клиническим, наличие биомаркеров не включено. В то же время наблюдается значительный прогресс в клиническом выявлении деменций, не связанных с БА, что помогает повысить чувствительность и специфичность диагностических критериев определения БА

за счёт снижения уровня неоднозначности. Однако при деменции, связанной с БА и деменции, не связанной с БА, клинические и нейропсихологические признаки частично совпадают, и их не всегда легко различить.

С регуляторной точки зрения наборы критериев рабочей группы (IWG) и критерии Национального института старения — Ассоциации Альцгеймера (NIA-AANIAAA) принимаются для диагностики БА в исследовательских целях и для обобщения результатов исследований. Стандартизация и унификация использования биомаркеров для различных целей в ходе разработки ЛП нуждаются в дальнейшем совершенствовании с точки зрения последовательности и согласованности. Вместе с этим настоятельно рекомендуется разрабатывать, апробировать и использовать надёжные и чувствительные инструменты/методики для оценки когнитивных, функциональных, поведенческих и нейропсихиатрических симптомов, особенно на ранних стадиях заболевания.

Поскольку поведенческие и психиатрические симптомы деменции значительно преобладают в популяции пациентов с БА, учитываются отдельные симптомы, включая возбуждение, агрессию, депрессию, тревожность, апатию, психозы и нарушения цикла сон-бодрствование.

Пригодность и/или валидация определённых биомаркеров в качестве диагностических критериев или суррогатной конечной точки выходят за рамки данного документа, что требует тщательного анализа и научного обоснования при проведении клинических исследований.

Специфичные требования при разработке препаратов для лечения болезни Альцгеймера / Specific requirements for the development of drugs for the treatment of Alzheimer's disease

Основная стратегия / The main strategy

Подход к демонстрации эффективности будет зависеть от механизма действия разрабатываемого лекарственного препарата, при этом требования к оценке терапевтической эффективности различаются в зависимости от стадии заболевания (доклиническая стадия, продромальная стадия/лёгкие когнитивные нарушения, деменция), предполагаемого эффекта лечения и цели разработки. В стратегии клинической разработки также необходимо учитывать, предназначен ли новый препарат для использования в комбинации с существующим стандартным лечением (например, ингибиторами холинэстеразы,

мемантином), разрабатывается в качестве альтернативной монотерапии или предусматривается комбинация новых действующих веществ, направленных на сходные или различные патофизиологические механизмы развития БА.

Основными целями лечения деменции при БА являются:

- профилактика симптомов заболевания путём воздействия на предполагаемые патогенетические механизмы на доклинической стадии;
- модификация заболевания с замедлением или прекращением прогрессирования симптомов и подтверждением замедления основного нейропатологического процесса;
- симптоматическое улучшение, которое может заключаться в улучшении когнитивных функций и функциональном улучшении;
- симптоматическая терапия поведенческих и психиатрических симптомов деменции.

Важно отметить, поскольку воздействие, модифицирующее течение заболевания, коррелирующее с замедлением развития основного нейропатологического процесса, трудно подтвердить без валидированных и применимых биомаркеров в качестве параметров исхода, замедление или сдерживание клинического ухудшения в дизайнах исследований, могут быть допустимыми в качестве альтернативной цели разработки.

Начальные фармакологические и фармакокинетические исследования / Initial pharmacological and pharmacokinetic studies

На ранних стадиях разработки ЛП для лечения БА важно установить механизм (механизмы) фармакологического действия, на основании которого можно предположить, что ЛП обладает терапевтической активностью. Характеристика первичной фармакодинамической активности препарата (т.е. активность в отношении рецепторов/нейромедиаторных путей, активность в отношении амилоидного каскада, активность в отношении агрегации тау-белков; активность при нейровоспалении) будет влиять на последующую программу клинической разработки. Побочные эффекты и возможные суррогатные маркеры фармакологической активности у здоровых добровольцев, если они доступны и применимы, могут быть использованы при оценке диапазона доз.

В ряде случаев модели популяционной фармакокинетики могут быть применимы в дополнение к стандартным фармакокинетическим исследова-

ниям, направленным на определение всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛП, для моделирования концентраций ЛП у целевой, преимущественно пожилой популяции. При разработке гипотезы о механизме действия, информация о проникновении препарата через гематоэнцефалический барьер и воздействие на специфические мишени в головном мозге будет являться важным аспектом при интерпретации результатов исследования.

Следует изучить фармакокинетические взаимодействия между исследуемым препаратом, другими препаратами для лечения деменции и прочими ЛП, которые, как ожидается, будут применяться совместно в комбинированной терапии, за исключением случаев, когда имеются чёткие доказательства того, что взаимодействие не ожидается и/или способ введения ограничивает взаимодействие с другими ЛП. При необходимости следует проводить фармакокинетические исследования изучаемого препарата у пациентов с нарушением функции печени и/или почек.

Необходимо учитывать целевую популяцию — пациентов, в основном пожилого возраста, которые имеют возможно более высокую чувствительность к фармакодинамическим эффектам определённых ЛП, которые часто назначаются одновременно с исследуемым препаратом (включая психоактивные вещества, антитромбоцитарные препараты и средства для улучшения липидного обмена).

Поисковые клинические исследования / Exploratory clinical trials

В связи с тем, что данная область медицины быстро развивается, определяются новые мишени воздействия и новейшие соединения целесообразно проводить пробные клинические исследования с хорошо описанными популяциями пациентов до начала проведения III фазы клинических исследований.

Целями поисковых исследований могут являться (общие принципы проведения КИ — General Considerations for Clinical Trials E8 (ICH E8)):

- демонстрация взаимодействия с мишенью;
- оценка кратковременных нежелательных реакций с клинической и лабораторной точек зрения;
- определение фармакокинетических параметров;
- определение максимально переносимых доз;
- установление фармакокинетических / фармакодинамических взаимодействий;
- определение зависимости «доза-эффект»;
- первичная оценка эффективности;

- подтверждение основной концепции;
- выявление подгрупп пациентов, которым лечение может принести пользу, и отбор популяции для проведения подтверждающих исследований.

Продолжительность данных исследований будет зависеть либо от ожидаемого времени наступления эффекта лечения, либо от параметров/показателей, подлежащих оценке. В ряде случаев биомаркеры могут быть использованы в качестве первичной конечной точки в исследованиях, подтверждающих механизм действия. Однако рекомендуется также собирать клинические данные в ходе поисковых исследований, чтобы потенциально использовать все имеющиеся параметры при проведении последующих базовых клинических исследований.

Характеристики пациентов и отбор популяции пациентов для клинических исследований / Patient characteristics and patient population selection for clinical trials

Аутосомно-доминантная болезнь Альцгеймера (Autosomal dominant Alzheimer's disease) вызывается несколькими известными мутациями, связанными с синтезом амилоида (PSEN1, PSEN2, APP). Пациенты с наличием данных мутаций изучаются в рамках исследования доминантной наследственности и связанное с ним адаптивное исследование по вторичной профилактике. Интервенционные и неинтервенционные программы включают в себя наблюдение за возникновением заболевания и его течением, а также характер изменения специфических биомаркеров с течением времени начиная с ранней, полностью бессимптомной стадии и до стадии клинически выраженной деменции. Показатели эффективности включают биохимические маркеры БА в спинномозговой жидкости (ликворе), ПЭТ для определения отложения амилоида в головном мозге и метаболизма головного мозга, структурную визуализацию с помощью методов МРТ, а также наличие прогрессирующих когнитивных и функциональных нарушений. Факторы, влияющие на возникновение симптомов и прогрессирование БА, до конца не изучены. Пациенты с аутосомно-доминантными наследственными формами БА, хотя и составляют менее 1% всех случаев заболевания, могут служить значимой моделью для разработки новых методов лечения и валидации инструментов оценки. Однако до конца не изучено, в какой степени патофизиологический процесс и ответ на терапию аутосомно-доминантной БА коррелируют со спорадической БА [16].

Спорадическая форма болезни Альцгеймера (Sporadic form of Alzheimer's disease) является многофакторным заболеванием с высокой комплексностью и составляет приблизительно 99% всех случаев заболевания БА. Нейропатологический процесс, происходящий при БА, характеризуется наличием отложений β -амилоида и клубков тау-белка в неокортикальных областях головного мозга. Известно, что патологический процесс при БА начинается за десятилетия до появления клинических симптомов; однако, точная взаимосвязь между нейропатологическим процессом, прогрессированием симптомов и конкретными последствиями ещё до конца не установлена.

Для выявления однородных популяций исследования необходимы утверждённые диагностические критерии с высокой степенью чувствительности и специфичности. Диагностические критерии должны включать клинические критерии NINCDS-ADRDA (Национальный Институт неврологических и коммуникативных расстройств, инсульта и Ассоциация по изучению заболеваний, связанных с БА) и анализ специфичных биомаркеров БА. Имеется несколько наборов диагностических критериев; несмотря на сходство в определении ранних стадий заболевания, они имеют важные различия.

Таким образом, при изучении лекарственных препаратов выбор валидированных и чувствительных диагностических критериев является крайне важным.

Конечные точки эффективности при продромальной болезни Альцгеймера / лёгких когнитивных нарушениях, обусловленных болезнью Альцгеймера / Efficacy endpoints in prodromal Alzheimer's disease / mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease

Использование комплексной шкалы с комбинированной оценкой когнитивных способностей и их влияние на повседневную деятельность в качестве единственной первичной конечной точки также считается целесообразным в данной популяции пациентов. Однако возможно объединить оценку когнитивного и функционального статуса в качестве одной первичной конечной точки для проведения всесторонней оценки вклада доменов в выявляемый эффект лечения. Кроме того, оценка когнитивных способностей, функционального состояния, исполнительных функций и оценка качества жизни, должны быть включены в качестве вторичных конечных точек, способствующих общей оценке эффективности проводимой терапии, так как важно установить,

что продемонстрированные эффекты лечения являются клинически значимыми.

Конечные точки эффективности при доклинической стадии болезни Альцгеймера / Endpoints of effectiveness in the preclinical stage of Alzheimer's disease

В настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки эффективности лечения у пациентов с доклинической стадией БА. Разрабатываются новые инструменты для оценки эффективности терапии, чувствительные к небольшим нейропсихологическим изменениям в данной популяции, однако, они ещё не утверждены и не могут быть одобрены исключительно в качестве основных конечных точек в данной популяции. Анализ времени до наступления события может быть дополнительной мерой, подтверждающей соответствие любого выбранного результата, хотя учитываются вопросы применимости, включая продолжительность исследования и количество выбывших пациентов. Наблюдаемое событие должно иметь очевидное клиническое значение, например, возникновение когнитивных нарушений. До тех пор, пока биомаркер не будет применим как надёжный суррогатный показатель эффекта лечения при отсутствии клинически видимых изменений, пациенты должны находиться под наблюдением в течение достаточно времени для выявления соответствующих когнитивных изменений.

Особенности дизайна исследований при болезни Альцгеймера / Features of research design in Alzheimer's disease

Симптоматическая терапия / Symptomatic therapy. Симптоматическое улучшение определяется как эффект лечения, который не изменяет общего течения заболевания. Исследования должны быть спланированы таким образом, чтобы продемонстрировать эффект лечения с оценкой когнитивного и функционального состояния, или общую клиническую оценку в зависимости от стадий заболевания. Эффект лечения должен быть продемонстрирован в виде изменения по сравнению с исходным уровнем, а определение успешности проведения исследования интерпретируется на основании оценки доли пациентов, достигших клинически значимого эффекта терапии (ответа на терапию). Критерии ответа пациентов на проводимую терапию должны быть тщательно определены, с учётом естественного прогрессирования заболевания в ходе проведения исследования, например, пациенты, отве-

тившие на терапию, могут быть определены как отметившие улучшение до соответствующей заранее определённой степени по конечной точке для оценки когнитивного состояния и, по крайней мере, не отметившие ухудшения при оценке двух других доменов (функционального и общего).

Важно отметить, что возможность проведения длительных плацебо-контролируемых исследований монотерапии при лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой формах БА ограничена из-за наличия нескольких видов симптоматического лечения. Однако, поскольку были выявлены существенные различия между группами пациентов, получавших плацебо, в ходе различных исследований по изучению деменции, и нельзя исключать улучшения состояния пациентов без проведения лечения, предпочтительным вариантом по-прежнему является проведение клинического исследования, проводимого в трёх группах, при котором изучаемый препарат сравнивается с уже утверждённой терапией и с плацебо на предмет чувствительности анализа. Рекомендуется наличие активного контроля, чтобы включить новый вариант лечения в рамках других доступных вариантов симптоматической терапии. В качестве альтернативы можно рассмотреть возможность проведения исследования превосходства проводимой терапии в сравнении с активным контролем. Из-за наличия сомнений по поводу чувствительности применяемого анализа использование дизайна исследования «не меньшей эффективности» при сравнении с активным контролем, вряд ли будет приемлемо в качестве основного доказательства эффективности проводимой терапии новым ЛП. Если предполагается, что новый метод лечения будет использоваться исключительно в качестве дополнения к стандартному симптоматическому лечению, то подходящим вариантом является проведение простого плацебо-контролируемого исследования по оценке сопутствующей терапии, проводимого в двух группах. Для лечения продромальной БА / лёгких когнитивных нарушений, вызванных БА, в настоящее время отсутствуют утверждённые ЛП, по этой причине предпочтительным вариантом препарата сравнения является использование плацебо. Продолжительность исследования будет в значительной степени зависеть от изучаемой популяции пациентов. Контролируемые клинические исследования у пациентов с БА лёгкой и среднетяжёлой степени обычно проводятся в течение 6 месяцев.

Оценку эффективности и безопасности проводимой терапии следует проводить регулярно, в зависимости от ожидаемого времени наступления эффекта ЛП и продолжительности исследования. После окон-

чания лечения необходимо продолжать наблюдение за состоянием пациентов на предмет возникновения возможных побочных эффектов, связанных с отменой препарата, в течение периода, соответствующего исследуемому ЛП.

Лекарственные препараты, модифицирующие течение болезни Альцгеймера / Medications that modify the course of Alzheimer's disease

Патогенетическая терапия. Лекарственный препарат может считаться препаратом, модифицирующим течение заболевания при условии, если фармакологическое лечение замедляет основные патологические или патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания. В этом случае эффективность может быть продемонстрирована клиническими эффектами, которые показывают замедление темпов ухудшения клинических признаков и симптомов, и результатами оценки влияния препарата на валидированные биомаркеры. Данные биомаркеры должны отражать ключевые патофизиологические аспекты развития основного патологического процесса, основанные на вероятном механизме развития заболевания.

Проведение плацебо-контролируемых исследований обязательно до тех пор, пока не будут одобрены ЛП, модифицирующие течение заболевания. В то же время поскольку во многих странах мира симптоматическое лечение деменции ингибиторами холинэстеразы или мемантином является стандартной терапией, особенно при болезни Альцгеймера лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести, при рандомизации пациентов следует проводить стратификацию применения данных препаратов.

Продолжительность исследования должна соответствовать цели проводимой терапии. Минимальная продолжительность проведения подтверждающих исследований зависит от ожидаемой скорости прогрессирования и предполагаемого действия исследуемого соединения, например, у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести и продромальной БА / лёгкими когнитивными нарушениями, вызванными БА, достаточной продолжительностью проведения исследования считается минимальная продолжительность в 18 месяцев, в некоторых случаях может потребоваться проведение более длительных исследований. В зависимости от механизма действия исследуемого препарата, продолжительность проведения исследования может иметь решающее значение для достижения результата. Если при проведении исследования по изучению терапии, модифицирующей течение заболевания, у пациентов

с продромальной БА и лёгкими когнитивными нарушениями, обусловленными БА, будет продемонстрирована эффективность проводимой терапии, то будет затруднительно экстраполировать полученные результаты исследования на лечение, начатое на более поздней стадии течения заболевания (умеренная или тяжёлая деменция), следовательно, эффективность проводимой терапии должна оцениваться в двух независимых исследованиях, проводимых на разных стадиях БА.

Гипотеза об изменении течения заболевания, по-видимому, наиболее согласуется со статистическим сравнением темпов изменения клинических симптомов с течением времени (анализ различий) между группами лечения. Однако следует принимать во внимание, что, хотя известно, что естественное течение заболевания может быть линейным с течением времени, всё ещё неясно, справедливо ли предположение о сохранении линейности при проведении клинического исследования с промежуточным (потенциально модифицирующим заболевание) эффектом лечения и является ли данный эффект проводимого курса терапии постоянным на протяжении всего лечения. Более того, фармакологически обратимый эффект, который усиливается с течением времени, также может привести к данному исходу. Соответственно, клиническую оценку результатов проводимой терапии в исследованиях, проводимых в параллельных группах, следует проводить регулярно, чтобы установить сохранение клинически выраженного / значимого эффекта проводимой терапии.

В качестве альтернативного дизайна исследования возможно изучение воздействия, изменяющего течение заболевания, при использовании подхода, рассчитанного по времени до наступления ожидаемого события. На ранних стадиях заболевания может быть предпочтительным определение времени, необходимого для достижения клинически значимой конечной точки, поскольку симптомы заболевания будут минимально выраженными, а изменения, возникающие с течением времени, может быть трудно оценить. Рассматриваемое событие должно иметь очевидную клиническую значимость (например, время наступления деменции), а не просто определяться как снижение показателей по шкале оценки (например, снижение ADAS-cog на 2 балла). Ожидается, что время до наступления данного события у пациентов должно быть существенным.

Описанные подходы к установлению эффекта, модифицирующего течение заболевания, имеют свои недостатки и могут быть дополнительно затруднены из-за возможного клинического улучше-

ния в состоянии пациентов, получавших плацебо, различий в показателях выбывания пациентов из исследования и отсутствия данных в целом, плохой приверженности пациентов к лечению, изменения реакции на лечение в зависимости от течения заболевания, чувствительности конечных точек с течением времени и т. д. Поэтому выбор метода первичного анализа, описание используемой статистической модели и выполнение лежащих в её основе допущений и требований должны быть подробно обоснованы при проведении клинических исследований. Признаки замедления или отсрочки наступления клинического ухудшения должны подкрепляться наличием достоверных показателей замедления прогрессирования нейродегенеративных процессов в головном мозге, что можно установить при определении биомаркеров.

Комбинация методов лечения, модифицирующих течение заболевания / Combination of treatment methods that modify the course of the disease

Поскольку патофизиологический процесс при БА включает в себя множество аспектов, которые могут быть многофакторными, можно предположить, что комбинации методов лечения, модифицирующих течение заболевания, с дополнительными механизмами действия могут играть важное терапевтическое значение. Если в исследовании изучаются два препарата в комбинации, модифицирующих течение заболевания, обычно требуется продемонстрировать вклад каждого из изучаемых ЛП в целевые механизмы действия и клиническую эффективность отдельно для каждого ЛС. Как правило, для этого требуется проведение исследования, в ходе которого комбинацию сравнивают с двумя группами монотерапии и, при необходимости, с плацебо. Тем не менее установлено, что полноценный дизайн исследования с оценкой вклада всех факторов, для оценки терапии, модифицирующей течение заболевания, может быть затруднён из-за необходимости большой выборки пациентов в течение длительного периода исследования. Исключение групп монотерапии должно быть научно обосновано, и целесообразность использования данного подхода оценивается в каждом конкретном случае.

Разработка подходов к профилактике заболевания / Development of approaches to disease prevention

Конечной целью первичной профилактики деменции является снижение заболеваемости данным заболеванием в целевой популяции. Целью

вторичной профилактики является предотвращение прогрессирования заболевания на доклинической стадии до более поздней, развёрнутой стадии. Популяция для исследований по изучению профилактики заболевания может быть расширена на основании наличия генетических маркеров (например, статус по аллелю гена Apo-E4, информация о наличии аутосомно-доминантных мутаций и т. п.), биологических маркеров (например, уровни β -амилоида и тау-белка в ликворе, содержание β -амилоида или тау-маркеров при ПЭТ и т. д.) или наличия факторов риска (например, сосудистых или метаболических). БА является многофакторным заболеванием, однако относительный вклад каждого фактора риска в развитие заболевания всё ещё не установлен, и сложно экстраполировать общий риск для популяции на уровень риска для конкретного человека. Исследования по изучению профилактики заболевания требуют наличия большой выборки участников исследования и длительного наблюдения, обычно не менее 3 лет. Все используемые варианты дизайнов исследований должны быть тщательным образом спланированы и научно обоснованы.

Поведенческие и психиатрические симптомы деменции / Behavioral and psychiatric symptoms of dementia

В целом симптоматическое лечение БА также направлено на устранение поведенческих и психиатрических симптомов деменции, таких как возбуждение, агрессивное поведение, апатия, психозы (бред и галлюцинации), симптомы депрессии, тревога и нарушения сна. Несмотря на то, что поведенческие и психиатрические симптомы не включены в основную диагностическую классификацию БА, они широко распространены в популяции пациентов с БА, являются важной причиной ухудшения клинического состояния пациентов с более поздними стадиями деменции и связаны с увеличением тяжести заболевания и уровня стресса, особенно в отношении членов семьи или лиц, осуществляющих уход за пациентами. В то время как группы поведенческих симптомов, таких как возбуждение и агрессия, более распространены на поздних стадиях деменции, группы симптомов, связанных с настроением, такие как депрессия и апатия, чаще встречаются на более ранних стадиях патологии. Не установлено, является ли совокупность симптомов и кластеров эмпирической или подтверждается биологической достоверностью, поэтому возможность воз-

действия на один симптом или группу симптомов в отношении поведенческих и психиатрических симптомов должна быть чётко обоснована и будет зависеть от механизма действия ЛП.

Для того, чтобы рассматривать симптоматическое лечение поведенческих и психиатрических симптомов деменции, как отдельное показание к применению препарата, его следует изучать в рамках проведения отдельного исследования. Это требует использования надёжных и валидных инструментов оценки исследуемой популяции пациентов на конкретных стадиях заболевания. Когнитивные способности и функциональное состояние должны оцениваться в данных исследованиях в качестве вторичных конечных точек, чтобы исключить эффект ухудшения на данные домены. Поведенческие и психиатрические симптомы деменции также могут быть использованы в качестве вторичных конечных точек в исследованиях, направленных на оценку когнитивных функций в качестве основной цели, однако, в данном случае нельзя экстраполировать отдельный показатель.

Особенности дизайна исследований при изучении поведенческих и психиатрических симптомов деменции / Features of research design in the study of behavioral and psychiatric symptoms of dementia

При оценке поведенческих и психиатрических симптомов деменции предпочтительно проведение плацебо-контролируемого исследования, проводимого в двух параллельных группах. Стандарты оказания медицинской помощи сильно отличаются в зависимости от места проведения исследования, и необходимо приложить все усилия, чтобы максимально снизить данные различия при проведении клинических исследований. При проведении исследований по оценке симптоматического лечения поведенческих и психиатрических симптомов деменции при БА рекомендуемая продолжительность исследования составляет от 8 до 12 недель, однако, продолжительность исследования зависит от симптомов и их выраженности и должна быть обоснована. В клинической практике лечение затем может быть продолжено, и требуются более долгосрочные данные для определения поддержания эффективности терапии, побочных эффектов, синдрома отмены и оценки безопасности. Этапа проведения открытой расширенной фазы может оказаться недостаточно, если у заявленной популяции пациентов возникнут серьёзные проблемы с безопасностью, в данном случае необходимо проведение исследования в параллельных группах.

Методы, анализы, направленные на демонстрацию эффекта лечения / Methods of analysis aimed at demonstrating the effect of treatment

Выбор метода статистического анализа, включая обработку недостающих данных, должен быть проведён в соответствии с установленной задачей оценки. Первичный анализ будет связан с наличием различных допущений, которые могут быть проверены с помощью чувствительного анализа, приведённого в соответствие с одной и той же целью оценки. Дополнительные анализы, возможно, направленные на достижение других задач при оценке, также могут помочь в интерпретации данных исследования. Выбор метода статистического анализа должен быть заранее оговорён и его использование должно быть полностью обосновано в протоколе исследования.

Дополнительные методы анализа, направленные на демонстрацию характеристик лечения, модифицирующих течение заболевания, могут быть применены после установления и оценки эффекта лечения, чтобы установить теоретическую основу эффекта лечения, в частности, с помощью клинических данных установить эффект, изменяющий течение заболевания. Эта дополнительная мера будет способствовать более глубокому пониманию механизма действия и долгосрочного воздействия на соответствующие биомаркеры.

Исследования у особых групп пациентов / Research in special patient groups

В зависимости от изучаемого диагностического объекта исследования может потребоваться изучение различных возрастных групп, например, пожилых и очень пожилых пациентов с БА. В терапевтические подтверждающие исследования следует включить достаточное количество пациентов пожилого возраста (>65 лет, >75 лет и >85 лет соответственно). Количество субъектов пожилого возраста в возрасте 75 лет и старше, включённых в (основные) исследования, должно быть достаточным для оценки эффективности и безопасности в данной возрастной группе. Популяция должна отражать целевую группу исследования с точки зрения возраста, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Оценка безопасности / Safety assessment

В целом, должна быть проведена стандартная оценка клинической безопасности ЛП, предназна-

ченных для долгосрочной терапии. Выявленные побочные эффекты должны быть описаны в зависимости от продолжительности лечения, применяемой дозы, времени разрешения, особенно для различных возрастных групп (например, пожилых пациентов) и других соответствующих переменных. Данные клинического наблюдения должны быть дополнены соответствующими лабораторными исследованиями и электрофизиологическими данными (например, электрокардиограммой). Все нежелательные явления, возникающие в ходе проведения клинических исследований, должны быть полностью задокументированы и описаны, с отдельным анализом серьёзных нежелательных явлений, связанных с приёмом ЛП, нежелательных явлений, приводящих к выбыванию участников исследования и к летальному исходу. Следует уделить особое внимание оценке потенциальных нежелательных явлений, характерных для исследуемого класса ЛП, в зависимости от их воздействия на различные рецепторы или ферменты, например, холиномиметических эффектов ингибиторов холинэстеразы. Магнитно-резонансная томография необходима для выявления патологии, связанной с амилоидозом, таких как кровотечение, признаки воспаления и/или отёка и другие. После проведения краткосрочных клинических исследований рекомендуется продолжить лечение и последующее наблюдение в течение как минимум 6 месяцев. Этого можно достичь, продлив фазу открытого исследования у пациентов, которые, как считается, отвечают на лечение и желают продолжить лечение.

Нежелательные явления со стороны нервной системы / Undesirable effects from the nervous system

Особое внимание следует уделять возникновению или обострению нежелательных явлений со стороны нервной системы, в особенности нарушений мозгового кровообращения, экстрапирамидных симптомов, дезориентации, нарушению походки, возникновению судорог, энцефалопатии и т. д. В зависимости от механизма действия изучаемого препарата и целевого воздействия могут возникать специфические неврологические нежелательные явления, требующие особого наблюдения, например, накопление β -амилоида, образование антител и т. п. при применении биологических препаратов. Кроме того, следует систематически контролировать влияние отмены исследуемого препарата.

Нежелательные явления со стороны психики / Undesirable mental phenomena

Особое внимание следует уделять возникновению галлюцинаций и других признаков и симптомов аффективных или психотических расстройств. Поведенческие отклонения, в частности, дезориентация, возбуждение и агрессивное поведение, должны регистрироваться в зависимости от фармакодинамического профиля исследуемого препарата.

Передозировка и попытки суицида / Overdose and suicide attempts

В зависимости от механизма действия изучаемого препарата, предполагаемой схемы лечения следует изучить риски и последствия возможной передозировки препаратом. Способность исследуемого препарата вызывать суицидальные мысли и суицидальное поведение следует систематически оценивать с помощью одобренных шкал оценки таких как InterSePT Scale for Suicidal Thinking или Columbia Suicidality Severity Rating Scale (C-SSRS) или других валидированных инструментов. Следует предоставить информацию о частоте суицидальных событий (от суицидальных мыслей до завершённого самоубийства); следует оценить любое влияние препарата в зависимости от дозы, продолжительности лечения и наличия других сопутствующих факторов. Следует предоставить краткие описания утверждений или поведения пациентов, склонных к суициду.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы /

Adverse events from the cardiovascular system

В зависимости от фармакодинамического профиля ЛП следует изучить его влияние на сердечно-сосудистую систему, например, возникновение ортостатической гипотензии, возможность возникновения аритмий или повышенный риск развития инфаркта миокарда.

Долгосрочная безопасность / Long-term safety

Накопленный клинический опыт, как правило, должен включать данные о большой и репрезентативной группе пациентов, следует учитывать, что долгосрочная безопасность может отличаться в зависимости от различных подтипов деменции, а также в разных возрастных группах (молодые пациенты, пожилые и очень пожилые пациенты). Особое внимание следует уделять пациентам на ранних стадиях заболевания (доклинической, продромальной), которые могут проходить лечение на бессимптомной стадии в течение многих лет, но у которых могут

возникать определённые нежелательные явления. Влияние на смертность следует оценивать на долгосрочной основе, особенно в отношении пациентов с бессимптомным течением заболевания.

Заключение / Conclusion

В ходе анализа доступной информации о существующих подходах к планированию программ разработки лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, отражённой в доступной ли-

тературе и международных руководствах, и анализа руководства ЕМА (ЕС) и FDA (США), установлено, что рекомендации ЕМА, представленные в данной публикации, могут быть использованы. В то же время при проведении клинических исследований при разработке лекарственных препаратов на территории ЕАЭС необходимо соответствие всех исследований, проводимых с целью дальнейшей регистрации новых лекарственных препаратов на территории ЕАЭС, нормативно-правовым актам и действующему законодательству.

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: Соловьева А. П. — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Сурмило И. М. — сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 124022300127-0).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьева Анна Петровна — к. м. н., главный эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: soloviova@expmed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Сурмило Ирина Михайловна — эксперт 1 категории ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The greatest contribution is distributed as follows: Solovyova AP — the idea of the work, collection and systematization of data, analysis and synthesis of literature data, design, approval of the final version of the manuscript for publication; Surmilo IM — collection and systematization of data, analysis and synthesis of literature data, editing and processing of the manuscript.

Funding

The work was performed within the framework of the Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00001-25-00 for applied scientific research (state registration number NIR 124022300127-0).

ABOUT THE AUTHORS

Anna P. Solovyova — PhD, Cand. Sci. (Med), Chief expert of Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: soloviova@expmed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Irina M. Surmilo — expert of the 1st category of Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>

Список литературы / References

1. Mattap SM, Mohan D, McGrattan AM, et al. The economic burden of dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2022 Apr;7(4):e007409. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007409>.
2. Мхитарян ЭА, Воробьева НМ, Ткачева ОН и др. Распространённость когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные

- российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44-53. [Mkhitaryan EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>.
3. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. [Cherdak MA, Mkhitaryan EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240425>.
4. Kenne Malaha A, Thébaut C, Achille D, и др. Costs of Dementia in Low-And Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2023;91(1):115-128. <https://doi.org/10.3233/JAD-220239>.
5. Меркулов В.А., Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Глобальный спектр разработки инновационных лекарственных препаратов: описательный обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):14-28. [Merku-
lov VA, Yagudina RI, Serpik VG. Global Pipeline of Innovative Medicinal Products: A Narrative Review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):14-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-14-28>.
6. WHO: Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva: World Health Organization 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.
7. Jia L, Du Y, Chu L, et al; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*. 2020 Dec;5(12):e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7).
8. Зоркина Я.А., Морозова И.О., Абрамова О.В., и др. Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):121-127. [Zorkina YA, Morozova IO, Abramova OV, et al. Use of modern classification systems for complex diagnostics of Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):121-127. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401121>.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
10. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
11. Гаврилова С.И. Эволюция диагностических границ болезни Альцгеймера и новые терапевтические возможности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):38-44. [Gavrilova SI. Evolution of the diagnostic frontiers of Alzheimer's disease and new therapeutic possibilities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):38-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211238>.
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).
13. Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 May 25;9(2):e12385. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>. Erratum in: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 Jun 28;9(2):e12407. <https://doi.org/10.1002/trc2.12407>.
14. Rabaneda-Bueno R, Mena-Montes B, Torres-Castro S, et al. Advances in Genetics and Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease: A Notion for Therapeutic Treatment. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 8;12(12):1959. <https://doi.org/10.3390/genes12121959>.
15. Stone G. Researching Alzheimer's disease medicines: setbacks and stepping stones. 33rd International Conference of ADI; 2018.
16. Черданцева, Ю.Е., Орлова, А.С., Акарачкова, Е.С., и др. Особенности семейной формы болезни Альцгеймера с ранним началом. *Фарматека*. 2018;(14):18-25. [Cherdantseva YuE, Orlova AS, Akarachkova, ES, et al. Features of the familial form of early-onset Alzheimer's disease. *Pharmateca*. 2018;(14):18-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.14.18-25>.



Градуирование влияния внешних факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода на набор пациентов в клинических исследованиях

Милованов С. С.¹, Полунина Н. В.², Попов В. В.^{3,4}, Теплова Н. В.²

¹ ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», Тамбов, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Количество международных многоцентровых клинических исследований и набор пациентов не одинаков в различных странах, на это влияют самые разнообразные внешние факторы такие как наличие опытных исследовательских центров, достаточный пул пациентов, удобная логистика, наличие конкурирующих исследований, стоимость, политическая ситуация в стране, сроки одобрения клинического исследования регулятором и этическим комитетом, наличия нормативно-правовой базы для клинических исследований, гармонизированной с ICH GCP и т. д. При этом скорость набора пациентов наряду с качеством данных остаётся одной из ведущих причин изменения количества клинических исследований в странах мира. Клинические исследования, как правило, проводятся в городах, где есть необходимое оборудование для проведения протокола, и пациент может добраться без привлечения специальных усилий в клинический центр. Авторы подчёркивают, что проживание вблизи от клинического центра повышает мотивацию пациентов участвовать в клиническом исследовании. Многими авторами изучалась также связь набора пациентов и дохода.

Цель работы. Рассчитать количественное влияние факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода на набор пациентов.

Материалы и методы. Данные получены за период 13 лет начиная с июля 2008 года по июль 2021 года во время проведения 4-х международных мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз. Был проведён ретроспективный анализ по набору пациентов в зависимости от влияния различных факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода. По методу отношения шансов проведено количественное градуирование влияния выбранных факторов.

Выводы. Впервые проведено градуирование влияния на набор пациентов в клинических исследованиях внешних факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода. Показано, что страна, как внешний фактор имеет среднее и слабое влияние на набор пациентов. Проживание в городах Москва, Санкт-Петербург и Киев имеет почти одинаковое влияние на набор пациентов, как и страна проживания. Клинические центры, расположенные в локациях с высоким доходом населения, как правило, характеризуются более низким набором пациентов.

Ключевые слова: клинические исследования; набор пациентов; факторы рекрутмента; влияние факторов на набор пациентов

Для цитирования: Милованов С. С., Полунина Н. В., Попов В. В., Теплова Н. В. Градуирование влияния внешних факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода на набор пациентов в клинических исследованиях. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):19–27. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-19-27>. EDN: CIVLNY

Поступила: 21.01.2025. В доработанном виде: 07.03.2025. Принята к печати: 10.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Calibration of the influence of external factors — country, city (infrastructure),
and income on patient recruitment in clinical trials

Svyatoslav S. Milovanov¹, Natalia V. Polunina², Vladimir V. Popov^{3,4}, Natalia V. Teplova²

¹ Individual Entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ University, Moscow, Russian Federation

⁴ Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

Abstract

Relevance. The number of international multicenter clinical trials and patient recruitment varies across countries, influenced by a variety of external factors such as the availability of experienced research centers, a sufficient patient pool, convenient logistics, the presence of competing studies, cost, political situation in the country, the timing of clinical trial approval by the regulator and ethics committee, the availability of a regulatory framework for clinical trials harmonized with ICH GCP, etc. At the same time, the speed of patient recruitment, along with the quality of data, remains one of the leading reasons for changes in the number of clinical trials in countries around the world. Clinical trials are usually conducted in cities where there is the necessary equipment to conduct the protocol, and the patient can get to the clinical center without special efforts. The authors emphasize that living close to a clinical center increases the motivation of patients to participate in a clinical trial. Many authors have also studied the relationship between patient recruitment and income.

Objective. Calculate the quantitative impact of country, city (infrastructure), and income on patient recruitment.

Materials and methods. The data were obtained for a period of 13 years from July 2008 to July 2021 during 4 international multicenter clinical trials of phases II–III. A retrospective analysis was conducted on the recruitment of patients depending on the influence of various factors — country, city (infrastructure) and income. Using the odds ratio method, a quantitative calibration of the influence of the selected factors was carried out.

Conclusions. For the first time, the impact of external factors on patient recruitment in clinical studies was calibrated — country, city (infrastructure) and income. It was shown that the country, as an external factor, has a medium and weak impact on patient recruitment. Residence in the cities of Moscow, St. Petersburg and Kyiv has almost the same impact on patient recruitment as the country of residence. Clinical centers located in locations with high incomes of the population, as a rule, are characterized by lower patient recruitment.

Keywords: clinical trials; patient recruitment; recruitment factors; influence to recruitment of the patients

For citation: Milovanov SS, Polunina NV, Popov VV, Teplova NV. Calibration of the influence of external factors — country, city (infrastructure), and income on patient recruitment in clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-19-27>. EDN: CIVLNY

Received: 21.01.2025. **Revision received:** 07.03.2025. **Accepted:** 10.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Ареал проведения международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ) зависит от многих причин и одна из основных — это II–III фаза клинического исследования, когда требуется быстрый набор большой популяции пациентов с вовлечением множества стран и клинических центров [1, 2, 21, 22]. Выбор страны, как правило, основывается на открытых данных статистики — заболеваемости, конкурентного анализа ландшафта текущих проектов, стоимости, дохода и некоторых других [3]. Некоторые авторы отмечают больший набор пациентов при их близком проживании к месту локализации клинического центра [4], другие авторы изучали связь набора пациента с их доходом [5]. По существующей мировой статистике количество клинических исследований, вынужденно прекращённых больше, чем удачно завершившихся [6, 7], и основная причина связана с неудачами в наборе пациентов. Принимая во внимание тот факт, что разработка и клинические исследования инновационного лекарственного препарата стоят фармацевтической компании порядка 1,5 миллиарда долларов США изучение влияния различных факторов на набор пациентов остаётся крайне актуальной проблемой.

Цель работы / Objective

Рассчитать количественное влияние факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода на набор пациентов.

Методы и материалы / Materials and methods

Результаты набора пациентов и связанные с набором данные получены за период 13 лет, начиная с июля 2008 года по июль 2021 года во время проведения четырёх международных мультицентровых клинических исследований в России, Украине и республики Беларусь, а также для анализа включены основные результаты набора по всем клиническим центрам по всему миру.

Успешное завершение набора пациентов явилось критерием отбора международных мультицентровых клинических исследований (The European Union Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu):

1. Рака головы и шеи — III фазы — (EudraCT — 2010-019952-35);
2. Рака лёгких — (EudraCT — 2011-001084-42);
3. Колоректального рака — (EudraCT — 2006-004214-41);

4. Идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) — (EudraCT — 2009-014842-28).

Всего набрано 622 пациента с 70 клинических центров, расположенных в 59 городах региона: Россия, Украина, республика Беларусь (РУБ). Общее количество вовлечённых пациентов по всему миру — 1919.

При статистическом анализе использован параметр — финальный набор пациентов и метод расчёта отношения шансов (odds ratio; OR) по формуле (1):

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}, \quad (1)$$

с доверительным интервалом (CI) — 95 % по формуле (2):

$$CI (95 \%) = e^{\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}, \quad (2)$$

Была использована модификация метода, учитывающая не количество заболевших той или иной нозологией, а количество населения с учётом пациентов, вошедших в протокол клинического исследования, и далее мы расценивали полученное значение, как количественную степень влияния. Использовалась Microsoft Excel (встроенный статистический пакет).

Результаты / Results

Мы выделили по отношению к центру исследования внутренние и внешние факторы (табл. 1, 2).

Таблица 1

Внутренние факторы

Table 1

Internal factors

№	Внутренние факторы / Internal factors
1	Нозология протокола / Study nosology
2	Предполагаемый набор пациентов / Proposed patients recruitment
3	Скорость набора пациентов / Recruitment rate
4	Опыт исследователя / Investigators' experience

Таблица 2

Внешние факторы

Table 2

External factors

№	Внешние факторы / External factors
1	Страна / Country
2	Город (инфраструктура) / City (infrastructure)
3	Доход / Income

Таблица 3

Общее количество проживающих в регионе РУБ (Россия, Украина, республика Беларусь) в 2000–2020 гг. [8, 9]

Table 3

Total number of people living in the region RUB (Russia, Ukraine, Republic of Belarus) in 2000–2020 [8, 9]

№	Страна / Country	2000	2010	2015	2020	2000–2020 (N)
1	Россия (9 место) / Russia (9 rank)	146 890 128	142 856 536	146 267 288	146 748 590	145 690 635,5
2	Украина (36 место) / Ukraine (36 rank)	49 429 000	45 962 000	4 2844 000	41 588 000	44 955 750
3	Республика Беларусь (94 место) / Republic of Belarus (94 rank)	10 000 000	9 500 000	9 481 000	9 467 000	9 474 000

Далее определено абсолютное общее количество проживающих в регионе государств РУБ (Россия, Украина, республика Беларусь) представлено ниже в табл. 3.

Данные нашего исследования по набору пациентов получены в ходе проведения четырёх международных мультицентровых рандомизированных исследований — рака головы и шеи, колоректального рака, рака лёгких и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и в дальнейшем мы определили абсолютное число пациентов на основании данных по заболеваемости и распространённости указанных заболеваний.

Из причин заболеваемости все злокачественные новообразования занимают второе место и составляют 17% [9, 12].

В мире рак лёгких занимает 1-е место в ряду онкологических заболеваний [9, 12].

Колоректальный рак занимает 3-е место в ряду онкологических заболеваний [9, 12].

Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает 6-е место в ряду онкологических заболеваний [9, 12].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 на 100 000 населения в год [11]. Среди взрослых и детей распространённость колеблется от 4,5 до 20 на

100 000 населения [11]. Протокол по ИТП включал пациентов с диагнозом хронический ИТП

Уровень заболеваемости в регионе РУБ в 2000–2020 гг. представлен в таблице 4.

В дальнейшем на основании финального количества набранных пациентов в том или ином клиническом центре мы изучили отношение шансов набора пациентов в каждой из стран РУБ (табл. 5).

Таблица 4

Абсолютная заболеваемость в России, Украине и республике Беларусь по раку головы и шеи, раку лёгких, колоректальному раку и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, в 2000–2020 гг. (исходя из ста тысяч населения в год по данным [10–14])

Table 4

Absolute incidence in Russia, Ukraine and Republic of Belarus for head and neck cancer, lung cancer, colorectal cancer and idiopathic thrombocytopenic purpura, in 2000–2020 (based on one hundred thousand population per year according to [10–14])

№	Страна / country	Рак головы и шеи / Head and neck cancer	Рак лёгких / Lung cancer	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Идиопатическая пурпура хроническая персистирующая / Idiopathic thrombocytopenic purpura chronic persistent
1	Россия / Russia	13 500	62 000	29 918	100
2	Украина / Ukraine	3 000	19 330	8 500	100
3	Республика Беларусь / Republic of Belarus	1 514	2 430	3 400	50

Примечание: Протокол клинического исследования по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) включал пациентов с диагнозом хронический персистирующей ИТП.

Note: The clinical trial protocol for idiopathic thrombocytopenic purpura included (ITP) patients diagnosed with chronic persistent ITP and there was a reduced number of such patients.

Таблица 5

Сводная таблица отношения шансов

Table 5

Pivotal table of odds ratio

	Россия / Russia	Украина / Ukraine	Республика Беларусь / Republic of Belarus (N=2)
OR	2,1	2,54	Не проводился расчёт
CI Верхний предел доверительного интервала 95%	CI (upper) = 2,15	CI (upper) = 2,69	Не проводился расчёт
Нижний предел доверительного интервала 95%	CI (lower) = 2,04	CI (lower) = 2,4	
Заключение / Conclusion	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / Middle influence and statistical significance	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / Middle influence and statistical significance	-

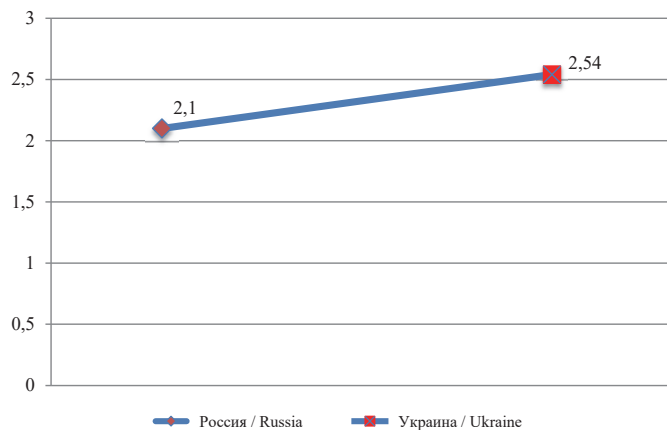


Рис. 1. Влияние на набор пациентов при локализации клинического центра в России или Украине
Fig. 1. Influence on patient recruitment of the clinical center's location in Russia or Ukraine

Из табл. 5 видно, что шанс найти пациента с нужной нозологией в обеих странах был примерно одинаковым (рис. 1).

Далее мы провели анализ влияния города проживания на набор пациентов в клиническом центре и взяли рейтинг городов согласно уровню жизни за 2017 года [15], где ранжированы 140 городов.

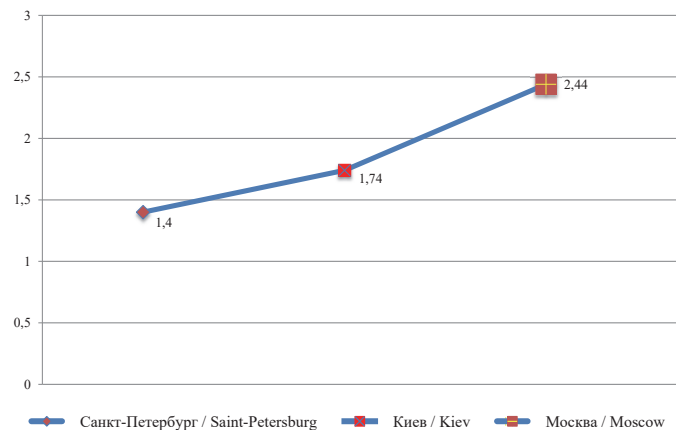


Рис. 2. Влияние на набор пациентов локализации клинического центра в Москве, Санкт-Петербурге или Киеве
Fig. 2. Impact of clinical center location in Moscow, St. Petersburg or Kyiv on patient recruitment

Москва имеет 80-й уровень, Киев — 131. Мы взяли три города, где были открыты максимальное количество клинических центров: Москва (8), Санкт-Петербург (9), Киев (5) (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что шанс найти необходимого пациента в пуле пациентов изученных городов находился на одинаковом уровне (рис. 2).

Таблица 6

Сводная таблица отношения шансов набора пациентов в зависимости от расположения клинического центра в Москве, Санкт-Петербурге или Киеве

Table 6

Pivotal table of the odds ratio of patient recruitment depending on the location of the clinical center in Moscow, St. Petersburg or Kiev

	Москва / Moscow	Санкт-Петербург / Saint-Petersburg	Киев / Kiev
OR	2,44	1,4	1,74
CI Верхний предел доверительного интервала 95%	CI (upper) 2,53	CI = 1,49	CI = 1,89
Нижний предел доверительного интервала 95%	CI (lower) = 2,35	CI = 1,32	CI = 1,59
Заключение / Conclusions	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is moderate in magnitude and statistically significant	Влияние на набор пациентов слабое по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is weak in magnitude and statistically significant	Влияние на набор пациентов слабое по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is weak in magnitude and statistically significant

Таблица 7

Распределение типов клинического центра [16] в зависимости от дохода в месте локализации

Table 7

Distribution of center types [16] depending on income at the location

Доход (долларов США в месяц) / Income (USD per month)	Распределение пациентов с разным доходом в клинических центрах, (%) (N=70) / Rate of patients with different income in clinical centers, (%) (N=70)				
	Молчащие (в том числе и спящие) центры / Silence (sleeping) sites	Центры с низким набором / Low recruiting sites	Центры со средним набором / Middle recruiting sites	Центры с высоким набором / High recruiting sites	Всего / Total
<1000	6 (9%)	5 (7%)	2 (3%)	4 (7%)	17 (26%)
1001–4000	12 (17%)	6 (9%)	7 (10%)	4 (6%)	29 (42%)
>4000	8 (11%)	14 (20%)	2 (3%)	2 (3%)	26 (27%)

Таблица 8

Сводная таблица отношения шансов набора пациентов в зависимости от дохода (USD — доллар США) в месте расположения клинического центра

Table 8

Pivotal table of odds ratios of patient recruitment by income (USD) at the location of the clinical center

	< 1000 USD в месяц	1001–4000 USD в месяц	> 4000 USD в месяц
OR	2,66	2,06	2,81
CI			
Верхний предел доверительного интервала 95%	CI (upper) = 2,82	CI = 2,11	CI = 3,06
Нижний предел доверительного интервала 95%	CI (lower) = 2,5	CI = 2,0	CI = 2,58
Заключение / Conclusion	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is moderate in magnitude and statistically significant	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is moderate in magnitude and statistically significant	Влияние на набор пациентов среднее по силе и статистически существенно / The influence on patient recruitment is moderate in magnitude and statistically significant

Для исследования параметра дохода мы распределили доходы населения в три группы: до 1000 USD, 1001–4000 USD и более 4000 USD. Распределение клинических центров представлено в таблице 7.

Анализ табл. 7 показывает, что клинические центры, расположенные в локациях с высоким доходом, как правило, низкорекрутинговые.

Градуирование влияния дохода приведено в табл. 8.

Видно, что шанс найти пациентов в выбранной популяции по уровню дохода находится в тех же пределах, что и влияние страны и города (рис. 3).

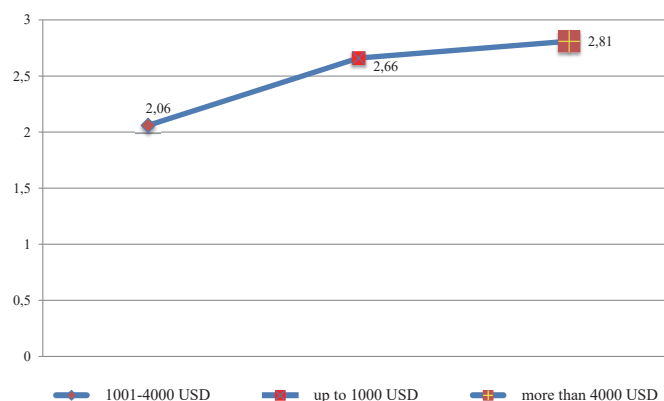


Рис. 3. Влияние дохода (USD) на набор пациентов
Fig. 3. Influence of income (USD) on patient recruitment

Заключение / Conclusion

По данным Wikipedia Россия, Украина и Республика Беларусь занимают 9, 36 и 93 места по численности населения, в то время как по количеству международных мультицентровых клинических исследований идут в конце списка, и на 2012 год количество клинических исследований составляло 278, 120 и меньше 53 соответственно [17]. Kibby M относит фактор регуляторных органов стран к неподконтрольным процессам, и при отборе стран отводит 25% на структуру готовности к клиническим исследованиям [18]. Наши данные показывают, что страна как внешний фактор имеет среднее и слабое влияние на набор пациентов ($OR=2,1-2,54$). Авторы [19] указывают, что большое расстояние до клинического центра — барьер к набору пациентов. Yen W отметил, что большинство взрослых пациентов в городе (Вашингтон, США) тратят 30 минут и 22 мили от места своего проживания для визитов в клинический центр. В случае большего времени и расстояния пациенты испытывают трудности и могут пропустить визиты к врачу исследователю. Также отмечена разница в проживании в городе и за городом, что отражалось на визитах пациентов в центр и связано с транспортной инфраструктурой [4]. Мы установили, что проживание в городах Москва, Санкт-Петербург и Киев имеет почти одинаковое влияние на набор пациентов, как и страна проживания региона РУБ ($OR=1,4-2,44$).

Blanch D, et al. не нашёл связи набора пациентов с доходом [5]. Halpern S, et al., [20] исследовал влияние выплат на пациентов с различным доходом — от бедных до богатых и пришёл к выводу, что доход мало влияет на желание участвовать в клинических исследованиях (WTP), в то время как выплаты влияют на богатых людей. Наши данные показывают, что клинические центры, расположенные в локациях с высоким доходом населения, как правило, низко-

рекрутинговые. Мы нашли, что влияние дохода населения в месте расположения клинического центра влияет в диапазоне — $OR=2,06-2,81$.

Мы нашли, что влияние внешних факторов — страны, города и дохода имеют слабое и среднее влияние на набор пациентов, при этом фактически находясь в одинаковых значениях. Выявленные нами особенности позволяют применять полученные данные при планировании международных многоцентровых клинических исследований.

Выводы / Findings

Впервые проведено градуирование влияния на набор пациентов в клинических исследованиях внешних факторов — страны, города (инфраструктуры) и дохода. Показано, что страна, как внешний фактор имеет среднее и слабое влияние на набор пациентов. Проживание в городах Москва, Санкт-Петербург и Киев имеет почти одинаковое влияние на набор пациентов, как и страна проживания.

Клинические центры, расположенные в локациях с высоким доходом населения, как правило, характеризуются более низким набором пациентов.

Ограничения исследования / Study limitation

Нами изучен органиченный набор факторов, влияющих на набор пациентов в клиническом исследовании и выбор страны спонсором ММКИ. В то же время такие факторы как опыт исследовательских центров, достаточный пул пациентов, наличие конкурирующих исследований, стоимость, сроки одобрения клинического исследования регулятором и этическим комитетом не были учтены. Исследование имеет слабую сторону в терминологии как в классификации факторов, так и параметров и показателей, так как в настоящее время по теме исследования терминология пока неустоялась в литературе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Милованов С. С.* — концепция исследования, обзор литературы, написание статьи, расчёты; *Полунина Н. В.* — редактирование статьи; *Попов В. В.* — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; *Теплова Н. В.* — написание статьи, обзор литературы.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Милованов Святослав Сергеевич — к. м. н., независимый исследователь, ИП Милованов Святослав Сергеевич, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

РИНЦ SPIN-код: 8900–3380

Полунина Наталья Валентиновна — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения имени академика Ю. П. Лисицына ИПМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: nvpol@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5680-4663>

РИНЦ SPIN-код: 3234–5862

Попов Владимир Васильевич — д. м. н., профессор кафедры терапии с курсом клинической фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация; профессор кафедры биохимии и фармакологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», Тамбов, Российская Федерация

e-mail: clinpharmcb6@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-2748>

РИНЦ SPIN-код: 8287–8266

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

РИНЦ SPIN-код: 9056–1948

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication. The most significant contributions were as follows: *Milovanov SS* — research concept, literature review, article writing, calculations; *Polunina NV* — article editing; *Popov VV* — research concept, article editing, article writing, calculations; *Teplova NV* — article writing, literature review.

Funding

The study was performed without external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav S. Milovanov — PhD, Cand. Sci. (Med), Independent Researcher, Individual Entrepreneur Milovanov Svyatoslav Sergeevich, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: milovanovss@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-6096>

RSCI SPIN code: 8900–3380

Natalia V. Polunina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Public Health and Healthcare named after Academician Yu. P. Lisitsyn IPM N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: nvpol@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5680-4663>

RSCI SPIN code: 3234–5862

Vladimir V. Popov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacy of the Medical Institute of Continuous Education FSBEI HE BIOTECH University, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Biochemistry and Pharmacology of the Medical Institute of the Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

e-mail: clinpharmcb6@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-2748>

RSCI SPIN code: 8287–8266

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov LF N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

RSCI SPIN code: 9056–1948

Список литературы / References

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. New York: Springer; 2010. ISBN: 978-1-4419-1585-6. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1585-6>
2. Bachenheimer Joan F, Bonnie A. Brescia, Reinventing Patient Recruitment Revolutionary Ideas for Clinical Trial Success, Copyright Year 2007. 276 p.
3. Parke Jeff A. Clinical Trial Site Recruitment Guide. 2022. Available at: <https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6956298942401642497>. March 02, 2025.
4. Yen W. How long and how far do adults travel and will adults travel for primary care? Washington State Office of Financial Management; 2013. Research Brief No. 70. Available at: <https://www.ofm.wa.gov/sites/default/files/public/legacy/researchbriefs/2013/brief070.pdf>. Accessed February 24, 2025.
5. Blanch DC, Rudd RE, Wright E, et al. Predictors of refusal during a multi-step recruitment process for a randomized controlled trial of arthritis education. *Patient Educ Couns*. 2008 Nov;73(2):280-5. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.017>.
6. Schoenberger JA. Recruitment in the Coronary Drug Project and the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 May;25(5 Pt 2):681-4. <https://doi.org/10.1002/cpt1979255part2681>.
7. Yang E, O'Donovan C, Phillips J, et al. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Jan 31;9:108-114. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.01.005>.
8. Список государств и зависимых территорий по населению. [List of States and dependent territories by population. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3GSpU7>. Ссылка активна на 24.02.2025.
9. Cancer. Key facts. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Accessed February 24, 2025.
10. Population of the world and countries. Available at: <https://countrymeters.info/en> Accessed February 24, 2025.
11. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2018 г.) [Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV. National clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults (revised 2018). (In Russ.)]. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/283/5eb37419-9276-4e9a-b075-0e26a788f623.pdf. Ссылка активна на 24.02.2025.
12. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. PMID: 39432694. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39432694/>. Accessed February 24, 2025.
13. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – илл. – 252 с. [Ed by. AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) - the branch of the FSBI «NMRRС» MOH Russia, 2021. (In Russ.)]. ISBN 978-5-85502-268-1.
14. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
15. The Global Liveability Report 2017. Available at: <https://www.eiu.com/n/campaigns/the-global-liveability-report-2017-campaign-success>. Accessed February 24, 2025.
16. Милованов С.С. Анализ скорости набора пациентов в международных мультицентровых клинических исследованиях. *Вопросы студенческой науки*. 2019;33(5) часть 1:20-26. [Milovanov SS. Analysis of the rate of patient recruitment in international multi-center clinical studies. *Questions of student science*. 2019;33(5) part 1:20-26. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-skorosti-nabora-patsientov-v-mezhdunarodnyh-multitsentrovyyh-klinicheskikh-issledovaniyakh>. Ссылка активна на 24.02.2025.
17. Мировой рынок клинических исследований. [Global clinical trials market. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.apteka.ua/article/158875>. Ссылка активна на 03.03.2025.
18. Kibby M. Patient recruitment feasibility. *Applied Clinical Trials*. 2011;20(6):80-87.
19. Kadam RA, Borde SU, Madas SA, et al. Challenges in recruitment and retention of clinical trial subjects. *Perspect Clin Res*. 2016 Jul-Sep;7(3):137-43. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.184820>.
20. Halpern SD, Karlawish JH, Casarett D, et al. Empirical assessment of whether moderate payments are undue or unjust inducements for participation in clinical trials. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 12;164(7):801-3. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.801>.
21. Попов В.В., Саверская Е.Н., Буланова Н.А. Клинические исследования лекарственных средств: что нужно знать врачу-исследователю. Учебное пособие для врачей – М.: ЛАРГО, 2023 – 206 с. [Popov V.V., Saverskaya E.N., Bulanova N.A. Clinical trials of drugs: what a physician-researcher needs to know. Textbook for doctors - M: LARGO, 2023 - 206 p.].
22. Милованов С.С., Попов В.В., Буланова Н.А., Теплова Н.В., Грацианская А.Н. Мониторинг исследовательских центров во время клинических исследований : учебное пособие. – М.: ЛАРГО, 2024. – 72 с. [Milovanov S.S., Popov V.V., Bulanova N.A., Teplova N.V., Gratsianskaya A.N. Monitoring research centers during clinical trials: a training manual. Moscow: LARGO, 2024. – 72 p.].



Оценка качества жизни пациента при проведении osteopathic лечения: опыт отечественной osteопатии

Егорова И. А.^{1,2}, Дюпин А. В.^{1,2}, Червоток А. Е.^{1,2}, Ионова Т. И.³

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Российская Федерация

²Институт Osteopathic Медицины им. В. Л. Андрианова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Оценка качества жизни является важным аспектом клинической медицины, позволяющим всесторонне оценить состояние пациента. Этот метод всё чаще используется для комплексной оценки состояния пациента и представляет возможность изменить взгляд на заболевания и пациентов за счёт использования информации, полученной непосредственно от пациентов, для анализа проблем, связанных с их заболеванием и лечением.

Оценка качества жизни в остеопатии считается неотъемлемой частью пациентоориентированного подхода, дополняя целостный характер остеопатии, которая рассматривает механические, гидродинамические и нервные функции в единстве. Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении физического и психологического благополучия после остеопатического лечения, что подчёркивает его эффективность в улучшении качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни; удовлетворённость лечением; остеопатическое лечение; реальная клиническая практика

Для цитирования: Егорова И. А., Дюпин А. В., Червоток А. Е., Ионова Т. И. Оценка качества жизни пациента при проведении остеопатического лечения: опыт отечественной остеопатии. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):28–34. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-28-34>. EDN: SZFXNN

Поступила: 12.12.2024. **В доработанном виде:** 17.01.2025. **Принята к печати:** 15.02.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Quality of life assessment of the patient when undergoing osteopathic treatment: the experience of Russian osteopathy

Irina A. Egorova^{1,2}, Artyom V. Dyupin^{1,2}, Andrey E. Chervotok^{1,2}, Tatyana I. Ionova³

¹Yaroslav — the — Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation

²Institute of Osteopathic Medicine named after VL Andrianov, St. Petersburg, Russian Federation

³Saint-Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Quality of life assessment is an important aspect of clinical medicine that allows a comprehensive evaluation of the patient's condition. This method is increasingly being used for comprehensive patient assessment and presents an opportunity to change the way diseases and patients are viewed by using information obtained directly from patients to analyze problems related to their disease and treatment.

Quality of life assessment in osteopathy is considered an integral part of the patient-oriented approach, complementing the holistic nature of osteopathy, which considers mechanical, hydrodynamic, and neural functions in unity. The findings indicate a significant improvement in physical and psychological well-being after osteopathic treatment, emphasizing its effectiveness in improving quality of life.

Keywords: quality of life; satisfaction with treatment; osteopathic treatment; real-world practice

For citation: Egorova IA, Dyupin AV, Chervotok AE, Ionova TI. Quality of life assessment of the patient when undergoing osteopathic treatment: the experience of Russian osteopathy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-28-34>. EDN: SZFXNN

Received: 12.12.2024. **Revision received:** 17.01.2025. **Accepted:** 15.02.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

В настоящее время метод оценки качества жизни широко используют в клинической медицине для комплексной оценки состояния пациента. Оценка качества жизни пациента — новый уникальный подход, который позволил изменить традиционный взгляд на проблему болезни и больного и использовать информацию, полученную от пациента, для анализа его проблем, связанных с заболеванием и проводимым лечением. Качество жизни пациента представляет собой важный критерий эффективности проводимого лечения. В современном здравоохранении использование информации, полученной напрямую от пациента, является важной составляющей индивидуального подхода при ведении пациента [1–3]. Исходы, сообщаемые пациентом (ИСП, в англоязычной литературе — patient-reported outcomes, PRO), в первую очередь, включают информацию о качестве жизни, спектре и выраженности испытываемых симптомов, а также удовлетворённости пациента лечением [4]. Внедрение ИСП в клиническую практику позволяет учесть мнение пациента о заболевании и проводимом лечении, а также использовать полученную информацию для определения уровня нарушения функционирования пациента вследствие заболевания, оценки пользы/рисков проводимого лечения и степени восстановления после его окончания.

Для оценки качества жизни и других ИСП разработаны стандартизированные опросники, которые заполняются самими пациентами [4, 5]. Применение стандартизированных опросников, характеризующихся надёжностью, валидностью и чувствительностью, позволяет объективизировать субъективные оценки, данные пациентом.

Уникальность метода оценки качества жизни пациента с применением стандартизированных инструментов заключается в возможности полноформатного описания влияния заболевания и лечения на все составляющие его функционирования — физическое, психическое и социальное. Таким образом, клинические данные, которые регистрирует врач, дополняются чрезвычайно ценной информацией, полученной от пациента. В настоящее время оценку качества жизни пациента проводят во всех областях клинической медицины.

Оценка качества жизни в остеопатии / Quality of life assessment in osteopathy

Остеопатия представляет собой целостную систему философского интегративного подхода к че-

ловеку, который рассматривает его в единстве механических, гидродинамических и нервных функций и применяется как в диагностике, как и в лечении. Это самостоятельное направление в медицине, рассматривающее заболевания с учётом причинно-следственных связей между механическими повреждениями тканей человека и патологией, которая развивается в результате повреждения [6–8]. Цель остеопатического лечения (ОЛ) — устранить дисбаланс в организме и улучшить/восстановить качество жизни пациента. В связи с тем, что конечная цель ОЛ заключается в улучшении/восстановлении качества жизни пациента, совершенно очевидно, что оценивать эффективность ОЛ без учёта мнения пациента неинформативно [9–11].

Отметим, что в последнее время за рубежом метод оценки качества жизни достаточно активно применяется в остеопатии [12–16]. Имеются данные о применении метода качества жизни у пациентов неврологического, гинекологического, урологического профиля, у пациентов с желудочно-кишечными, ревматическими, офтальмологическими, эндокринными и онкологическими заболеваниями, у пациентов с ортопедической и стоматологической патологией. Имеются работы по оценке качества жизни детей на фоне ОЛ. Отдельного внимания заслуживают исследования по оценке боли на фоне ОЛ. Оценка боли в остеопатии имеет особое значение, так как большинство пациентов обращается к остеопату именно с целью облегчения боли.

Для оценки качества жизни в остеопатии, как и в других областях медицины, применяют стандартизированные опросники. В зависимости от задач используют общие или специальные опросники. К наиболее часто используемым в остеопатии общим опросникам относят SF-36 [17], его краткую форму SF-12 [18] и EuroQoL-5D [19]. Распространённые общие опросники оценки качества жизни у детей — Child Health Questionnaire [20] и PedsQL [21].

Для оценки боли и других субъективных симптомов в остеопатии применяют единичные шкалы и опросники. Среди шкал это визуально-аналоговые, цифровые оценочные и вербально-аналоговые, или шкалы вербальных оценок. Что касается опросников, в остеопатии часто используют опросники для оценки конкретного симптома — боли, утомляемости и других симптомов, а также опросники для оценки спектра симптомов.

Отечественный опыт применения метода оценки качества жизни в остеопатии / Russian experience

**of application of the method of quality
of life assessment in osteopathy**

До недавнего времени в нашей стране имелись единичные работы по оценке качества жизни пациентов при проведении ОЛ [9–11, 22, 23]. В настоящее время Институтом Остеопатической Медицины им. В. Л. Андрианова накоплен значительный опыт в этом направлении. Среди заболеваний, для которых продемонстрировано успешное применение метода оценки качества жизни при проведении ОЛ — пациенты с гинекологическими, эндокринными, неврологическими, гинекологическими, урологическими, офтальмологическими и онкологическими заболеваниями, пациенты с ортопедической и стоматологической патологией. Рассмотрим кратко результаты выполненных в последние годы исследований. Для анализа качества жизни применяли опросник SF-36; значения представляли в виде средних значений и стандартных отклонений — $M (SD)$, а также изменений показателей качества жизни на фоне ОЛ по сравнению с исходными. ОЛ проводилось дифференцированно в зависимости от обнаруженных патобиомеханических нарушений. Остеопатическое обследование включало оценку состояния мышечно-скелетной, краниосакральной и висцеральной систем по общепринятым схемам, функциональные тесты [8].

Остановимся на результатах исследования, в котором изучали качество жизни пациентов с адгезивным капсулитом плечевого сустава в возрасте 45–55 лет в группе, которая получала стандартное лечение (диклофенак 75 мг в/м № 4–5, лечебная физкультура № 10) и у пациентов, которым проводили комплексное лечение, включавшее стандартную терапию и ОЛ (основная группа). Основная ($n=20$) и контрольная ($n=18$) группы не отличались по полу и возрасту. Длительность лечения — 2 мес. В результате исследования установлено значимое улучшение показателей качества жизни по опроснику в основной группе после лечения по сравнению с исходными показателями: социальное функционирование — 55,0 (4,7) против 88,2 (2,8), ($p < 0,001$); физическое функционирование — 63,3 (3,4) против 83,3 (2,0), ($p < 0,001$); общее состояние здоровья — 49,5 (4,3) против 68,5 (3,4) ($p < 0,01$); психическое здоровье — 38,8 (4,6) против 70,1 (3,4), ($p < 0,001$); ролевое эмоциональное функционирование — 40,6 (4,3) против 58,0 (3,0) $p < 0,01$; жизнеспособность — 36,8 (4,3) против 55,8 (2,5) ($p < 0,01$); эмоциональное функционирование — 23,3 (7,7) против 78,4 (7,0) ($p < 0,001$); ролевое физическое функционирование — 16,3 (4,9) против

81,3 (7,7) ($p < 0,001$). В контрольной группе значимое улучшение было только по двум шкалам: социальное функционирование — 70,8 (3,2) до лечения против 87,7 (2,3) после лечения ($p < 0,001$); физическое функционирование — 58,1 (2,6) до лечения против 72,8 (2,1) ($p < 0,001$).

В другом исследовании изучали изменения качества жизни у пациентов с плечелопаточным перiarтрозом в возрасте 35–50 лет. Основная группа ($n=12$) получала ОЛ в сочетании с комплексным санаторно-курортным лечением (грязевые аппликации, сероводородные ванны, массаж, физиотерапевтические процедуры), контрольная — только санаторно-курортное лечение ($n=12$). Длительность лечения — 15 дней. Группы не отличались по полу и возрасту. В основной группе на фоне остеопатической коррекции отмечалось увеличение значений показателей физического (в 1,3 раза; $p < 0,05$) и психологического (в 1,4 раза; $p < 0,05$) компонентов здоровья по опроснику SF-36. Также у этих пациентов наблюдалось значимое улучшение ролевого физического функционирования, общего здоровья и боли (в 1,2–1,5 раза; $p < 0,05$) (физический компонент здоровья), а также ролевого эмоционального функционирования (в 2,5 раза; $p < 0,05$), жизнеспособности (в 1,5 раза; $p < 0,05$), социального функционирования (СФ) и психического здоровья (ПЗ) (в 1,3 раза; $p < 0,05$) (психологический компонент). В контрольной группе значимое улучшение качества жизни отмечено только по шкалам ролевого физического (в 1,6 раза; $p < 0,05$) и ролевого эмоционального функционирования (в 1,9 раза; $p < 0,05$).

Заслуживают внимание результаты оценки качества жизни у пациентов с хроническим бронхитом курильщика (мужчины и женщины в возрасте 25–45 лет). Пациенты основной группы ($n=12$) получали ОЛ плюс медикаментозную терапию (ингаляционные формы бронхолитиков, муколитиков, антибиотики по показаниям), в контрольной группе ($n=12$) — только медикаментозную терапию. Длительность лечения составила 2,5–3 мес. Группы не отличались по полу и возрасту. В основной группе после лечения наблюдалось увеличение показателей физического (в 2,5 раза; $p < 0,001$) и психологического (в 1,9 раза; $p < 0,001$) компонентов здоровья. Из показателей физического компонента здоровья наибольшее увеличение значений отмечалось по шкалам общего здоровья, ролевого физического функционирования и боли (в 2,0–2,4 раза; $p < 0,001$), а также физического функционирования (в 1,4 раза; $p < 0,01$). Из показателей психологического компонента здоровья после лечения выявлялось увеличение зна-

чений по шкалам ролевого эмоционального функционирования и жизнеспособности (в 2,5–2,8 раза; $p < 0,001$), социального функционирования и психического здоровья (в 1,8–2 раза; $p < 0,001$). В контрольной группе имело место менее выраженное увеличение значений по шкалам физического функционирования (в 1,3 раза; $p < 0,05$) и боли (в 1,8 раза; $p < 0,05$), а также физического компонента здоровья (в 1,8 раза; $p < 0,05$).

Также заслуживают внимания результаты изучения качества жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом в возрасте от 35 до 65 лет в группе без лечения ($n=20$) и у пациентов на ОЛ ($n=20$). В основной группе пациентов после лечения, по сравнению с исходными данными, отмечалось значимое улучшение общего состояния здоровья, общего эмоционального состояния и психического здоровья ($p < 0,05$). При оценке динамики показателей качества жизни у пациентов группы сравнения без ОЛ статистически значимых улучшений отмечено не было ($p > 0,05$).

Наконец, отметим исследование качества жизни у пилотов вертолёта с синдромом карпального канала при локальном проявлении вибрационной болезни (возраст — 40–55 лет). Пациентам основной группы проводили ОЛ и магнитотерапию ($n=10$), пациентам группы сравнения ($n=10$) — иммобилизацию (ношение фиксатора) и медикаментозное лечение (пероральное применение стероидов). Длительность лечения составила 3 мес. После лечения у пациентов основной группы показатели общего физического благополучия до лечения составили 47,1 балла, после — 55,6 балла ($p < 0,01$); показатели общего психологического благополучия до лечения 32,7 балла против 53,9 балла после лечения ($p < 0,01$). В контрольной группе положительные изменения качества жизни значимы, но менее выражены — общее физическое благополучие — 49,3 балла до лечения против 56,8 балла после лечения ($p < 0,01$), общее психологическое благополучие — 31,7 балла до лечения против 32,9 балла после лечения ($p < 0,01$).

Отдельно остановимся на результатах оценки качества жизни пациентов с болевым синдромом при проведении ОЛ. Так, в исследовании качества жизни мужчин (возраст 40–45 лет) с люмбагией анализировали динамику качества жизни в двух группах — основная группа ($n=15$) получала ОЛ + медикаментозное (НПВС, витаминотерапия, спазмолитики) и физиотерапевтическое лечение, контрольная группа ($n=15$) — медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Длительность лечения составила 1 мес. В основной группе на фоне ОЛ отмечалось увеличе-

ние значений показателей физического (в 1,3 раза; $p < 0,01$) и психологического (в 1,7 раза; $p < 0,001$) компонентов здоровья по опроснику SF-36. Среди показателей физического компонента здоровья у пациентов основной группы наибольшее увеличение значений после лечения отмечалось по шкалам ролевого физического функционирования (РФФ) (в 1,6 раза; $p < 0,001$), общего здоровья (ОЗ) (на 27,9%; $p < 0,05$) и боли (на 22,8%; $p < 0,05$). Среди показателей психологического компонента здоровья после лечения отмечалось улучшение ролевого эмоционального функционирования (на 26,3%; $p < 0,05$) и психического здоровья (на 30,4%; $p < 0,05$). В контрольной группе существенных изменений показателей качества жизни не выявлено. Ещё в одном исследовании проводили сравнение качества жизни женщин (возраст 25–40 лет) с люмбагией. Пациентки основной группы ($n=15$) получали ОЛ + лекарственную терапию (комплекс витаминов группы В, НПВП, анальгетики, спазмолитики, препараты, улучшающие трофику, микроциркуляцию и регенеративные процессы, миорелаксанты, хондропротекторы), лечебный массаж, физиотерапии и ЛФК. Пациентки контрольной группы ($n=15$) — аллопатическое лечение. Длительность лечения составила 1–1,5 мес. В процессе остеопатического лечения, в сравнении с аллопатическим, у пациенток с синдромом люмбагии, существенно улучшилась функциональная активность и показатели качества жизни, что проявлялось уменьшением выраженности, а также полным исчезновением боли, улучшением сна, настроения, навыков самообслуживания и повышением различных показателей физической активности. Интересны результаты исследования качества жизни у работников ИТ-сферы с миофасциальным болевым синдромом (36–40 лет). В основной группе ($n=12$) программа лечения включала ОЛ плюс миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные препараты, седативные препараты для улучшения психологического состояния, мази и гели для местного применения. В контрольной группе ($n=12$) проводилось аллопатическое лечение. Группы не отличались по полу и возрасту. Длительность лечения — 1,5 мес. Установлено, что в основной группе на фоне ОЛ отмечалось увеличение значений показателей физического (в 1,6 раза; $p < 0,01$) и психологического (в 2,1 раза; $p < 0,01$) компонентов здоровья.

Отдельно отметим исследование по анализу влияния ОЛ на качество жизни детей. У девочек-подростков (12–15 лет) с головной болью напряжения оценивали качество жизни в группе, получающей ОЛ плюс симптоматическое медикаментозное лечение ($n=12$)

и в группе на стандартной медикаментозной терапии ($n=12$) Длительность лечения — 1 мес. ОЛ у подростков основной группы результативалось уменьшением боли (на 46%; $p < 0,05$), улучшением общего здоровья (на 37%; $p < 0,05$), физического (на 46%; $p < 0,05$) и психологического (на 43%; $p < 0,05$) компонентов здоровья. Из показателей физического компонента здоровья у подростков основной группы наибольшее увеличение значений после ОЛ отмечалось по шкалам боли, ролевого физического функционирования и общего здоровья; из показателей психологического компонента здоровья — по шкалам ролевого эмоционального и социального функционирования. Положительные изменения в контрольной группе выражены в меньшей степени.

Все исследования проведены в соответствии с Руководством Международного общества фармакоэпидемиологии по Надлежащей фармакоэпидемиологической практике (GPP), а также в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP) согласно Международной конференции по гармонизации технических требований к фармацевтическим продуктам, предназначенным для применения человеком ("ICH GCP") и в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации (версия 2000 г., русская версия — 20 сентября 2002 г.). Все респонденты были информированы об исследовании, его целях и безопасности проводимого лечения.

Заключение / Conclusion

На основании имеющегося опыта выделим следующие возможности метода оценки качества жизни в остеопатии:

- оценка физического, психологического и социального функционирования до начала ОЛ в стандартизированном формате;
- оценка индивидуальной реакции пациента на проводимое ОЛ;
- оценка эффективности ОЛ;
- мониторинг состояния пациента в процессе ОЛ;
- оценка отдалённых эффектов ОЛ.

Применение стандартизированных опросников качества жизни позволяет объективизировать полученную напрямую от пациента информацию об эффективности ОЛ и документировать полученные данные в процессе лечения. После завершения ОЛ эта информация может быть предоставлена пациенту для совместного обсуждения результатов лечения, что приводит к более активному взаимодействию «врач — пациент» и может способствовать улучшению качества оказываемой помощи.

Таким образом, оценка качества жизни пациента в остеопатии может рассматриваться как неотъемлемая составляющая пациентоориентированной медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Егорова И. А. — определение концепции публикации, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; *Дюпин А. В., Червоток А. Е.* — редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; *Ионова Т. И.* — обзор публикаций по теме статьи, написание соответствующих разделов текста, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации.

Финансирование

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Egorova IA — definition of the publication concept, text editing, manuscript preparation for publication; *Dyupin AV, Chervotok AE* — text editing, manuscript preparation for publication; *Ionova TI* — review of publications on the topic of the article, writing relevant sections of the text, text editing, manuscript preparation for publication.

Funding

The search and analytical work were carried out using the personal funds of the authors' team.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Егорова Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, зав. кафедры восстановительной медицины и остеопатии, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Российская Федерация; директор, Институт остеопатической медицины им. В. Л. Андрианова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: egorova.osteo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3615-7635>

Дюпин Артём Викторович — ассистент кафедры восстановительной медицины и остеопатии, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Российская Федерация; преподаватель, Институт остеопатической медицины имени В. Л. Андрианова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2314>

Червоток Андрей Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры восстановительной медицины и остеопатии, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Российская Федерация; зам. директора по учебной работе, Институт остеопатической медицины им. В. Л. Андрианова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: andro-med@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8559-982X>

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

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

РИНЦ SPIN-код: 9290–3160

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Egorova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Restorative Medicine and Osteopathy, Yaroslav — the — Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation; Director, VL Andrianov Institute of Osteopathic Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: egorova.osteo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3615-7635>

Artem V. Dyupin — Assistant Professor of the Department of Regenerative Medicine and Osteopathy, Yaroslav — the — Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation; Lecturer, VL Andrianov Institute of Osteopathic Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2314>

Andrey E. Chervotok — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Regenerative Medicine and Osteopathy, Yaroslav — the — Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation; Deputy Director for Educational Work, VL Andrianov Institute of Osteopathic Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: andro-med@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8559-982X>

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

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

RSCI SPIN code: 9290–3160

Список литературы / References

1. 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. Available from: <https://dx.doi.org/10.17226/10027>.
2. 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 Health-care Delivery System in the Russian Federation (on the Modern Stage). *Meditsinskoe pravo*. 2020;3:26-31. (In Russ.)].
3. 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>.
4. 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.: РАЕН, 2021. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine*. 4th ed. Ed by Yu.A. Shevchenko. Moscow: RAEN, 2021. (In Russ.)].
5. Fayers PM, Machin D. Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes (3rd ed.). Wiley-Blackwell; 2016.
6. Мохов Д.Е., Белаш В.О., Аптекарь И.А., и др. Соматическая дисфункция. Клинические рекомендации 2023. *Российский остеопатический журнал*. 2023;(2):8-90. [Mokhov DE, Belash VO, Aptekar IA, et al. Somatic Dysfunction. Clinical Guidelines 2023. *Russian Osteopathic Journal*. 2023;(2):8-90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-2-8-90>. EDN: CSBEFP.
7. Дидур М.Д., Егорова И.А., Новосельцев С.В., Зинкевич Е.Р. К истории развития остеопатии. *История медицины*. 2021;7(2):161-169. [Didur MD, Egorova IA, Novoseltsev SV, Zinkevich ER. Towards a history of the development of osteopathy. *History of Medicine*. 2021;7(2):161-169. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17720/2409-5583.t7.2.2021.06f>. EDN: EJTPKY.

8. Егорова И.А., Михайлова Е.С. Краниальная остеопатия. Руководство для врачей 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2013. — 500 с. [Egorova IA, Mikhailova ES. Cranial osteopathy: a guide for physicians / 2nd edition revised and enlarged. Saint-Petersburg: SPbMAPO Publishing House. 2013. (In Russ.)]. ISBN 978-5-98037-142-5. EDN: GDCNST.
9. Матвиенко В.В., Бучнов А.Д., Егорова И.А. и др. Качество жизни как критерий эффективности остеопатического лечения военнослужащих по призыву с синдромом вегетативной дисфункции. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(10):73-75. [Matvienko VV, Buchnov AD, Egorova IA, et al. Quality of life as a criterion for the effectiveness of osteopathic treatment of conscripts with autonomic dysfunction syndrome. *Military Medical Journal*. 2020;341(10):73-75. (In Russ.)]. EDN: FRRHVT.
10. Матвиенко В.В., Бучнов А.Д. Качество жизни, связанное со здоровьем, и особенности остеопатического лечения больных. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(1):23-27. [Matvienko VV, Buchnov AD. Quality of life, health-related, and features of osteopathic treatment of patients. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2019;18(1):23-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-1-23-27>. EDN: BHMZNE.
11. Бучнов А.Д., Егорова И.А. Качество жизни как критерий эффективности остеопатического лечения подростков с синдромом вегетативной дисфункции. *Мануальная терапия*. 2019;2(74):49-52. [Buchnov AD, Egorova IA. Life quality as a criterion of efficiency of osteopathic treatment of teenagers with the vegetative dysfunction syndrome. *Manual therapy*. 2019;2(74):49-52. (In Russ.)]. EDN: JBCBIC.
12. De Strooper M, De Nys L, Theys L, et al. Osteopathic Manual Treatment in Women with Endometriosis: A Scoping Review on Clinical Symptoms, Fertility and Quality of Life. *International Journal of Osteopathic Medicine*. Published online September 2024:100733. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2024.100733>.
13. Nikakis J, Tale E, Malkov D, et al. The effect of osteopathic manipulative treatment on quality of life in patients with cardiac implantable electronic devices. *J Osteopath Med*. 2024 Apr 19;124(8):365-368. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0218>.
14. Correia MLA, Peixoto Filho FM, Gomes Júnior SC. Influence of Osteopathic Manipulative Treatment on the Quality of Life and the Intensity of Lumbopelvic Pain in Pregnant Women in the Third Trimester: A Prospective Observational Study. *Healthcare (Basel)*. 2023 Sep 14;11(18):2538. <https://doi.org/10.3390/healthcare11182538>.
15. Espí-López GV, Inglés M, Soliva-Cazabán I, Serra-Añó P. Effect of the soft-tissue techniques in the quality of life in patients with Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13811. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013811>.
16. Li R, Jose A, Poon J, et al. Efficacy of osteopathic manipulative treatment in patients with Parkinson's disease: a narrative review. *J Osteopath Med*. 2021 Sep 22;121(12):891-898. <https://doi.org/10.1515/jom-2021-0081>.
17. Hays RD, Cathy Donald Sherbourne, Mazel RM. User's Manual for the Medical Outcomes Study (MOS) Core Measures of Health-Related Quality of Life. Rand Corp; 1995.
18. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>.
19. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
20. HealthActCHQ. Child health questionnaire scoring and interpretation manual. Cambridge, MA: Author. 3rd Printing. 2008.
21. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.
22. Егорова И.А., Бучнов А.Д., Червоток А.Е., Михайлова Е.С. Качество жизни и психовегетативные особенности соматических дисфункций у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Вестник межнационального центра исследования качества жизни*. 2017;29(30):61-68. [Egorova IA, Buchnov AD, Chervotok AE, Mikhailova ES. Quality of life and psycho-vegetative characteristics of somatic dysfunction in patients with transitory disturbance of a cerebral circulation. *Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research*. 2017;29(30):61-68. (In Russ.)]. EDN: ZTSLUL.
23. Егорова И.А., Бучнов А.Д., Матвиенко В.В. Показатель качества жизни как критерий эффективности восстановительного лечения больных с заболеваниями позвоночника. *Вестник восстановительной медицины*. 2007;3(21):42-46. [Egorova IA, Buchnov AD, Matvienko VV. Quality of life indicator as a criterion for the effectiveness of restorative treatment of patients with spinal disorders. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2007;3(21):42-46. (In Russ.)]. EDN: IBNHXX.7



Возможности метода капнометрии в диагностике постковидных нарушений

Михайловичева А. И.¹, Стручков П. В.^{1,2}, Носенко Н. С.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

² ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В работе представлены диагностические возможности методов капнометрии и спирометрии у лиц, перенёсших инфекцию COVID-19 в лёгкой форме.

Цель исследования: оценка изменений показателей внешнего дыхания у пациентов, перенёсших инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты обследования 2 групп пациентов. Группа 1 включала 30 обследуемых после перенесённой в лёгкой форме инфекции COVID-19 10 мужчин и 20 женщин, средний возраст $56,3 \pm 4,2$ года. Группа также была разделена по 10 человек в зависимости от периода после перенесённой инфекции 3 месяца, 6 месяцев и 9–10 месяцев. Группа 2 включала 30 здоровых добровольцев: 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст $45,6 \pm 2,4$ года.

Результаты. Обследованы 2 группы пациентов: I — обследуемых, перенёсших COVID-19, II — 30 здоровых добровольцев. При капнометрии было отмечено статистически значимое увеличение наклона альвеолярной фазы у лиц, перенёсших инфекцию COVID-19 по отношению к контрольной группе при спокойном дыхании и глубоком выдохе, а также выявлены статистические различия показателей индекса Toulou. По данным спирометрии статистическая разница в показателях ОФВ₁, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ не была обнаружена.

Заключение. Метод капнометрии выявляет нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в течение 10 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19 в лёгкой форме. Изменений спирометрических показателей после перенесённой инфекции COVID-19 в лёгкой форме не отмечено. Метод капнометрии может быть рекомендован для выявления сохраняющихся нарушений у обследуемых, перенёсших COVID-19 в лёгкой форме.

Ключевые слова: капнометрия; спирометрия; COVID-19; функциональная диагностика

Для цитирования: Михайловичева А. И., Стручков П. В., Носенко Н. С. Возможности метода капнометрии в диагностике постковидных нарушений. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):35–38. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-35-38>. EDN: KUBNOQ

Поступила: 16.02.2024. В доработанном виде: 17.03.2024. Принята к печати: 27.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025

Possibilities of the capnometry method in the diagnosis of post-COVID-19 disorders

Anna I. Mikhailovicheva, Petr V. Struchkov, Natalia S. Nosenko

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA,
Moscow, Russian Federation

² Clinical Hospital No. 85 of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. This work presents the diagnostic capabilities of the capnometry and spirometry methods in individuals with a mild form of COVID-19 infection.

Objective. To assess changes in external respiration parameters in patients with a mild form of COVID-19 infection.

Materials and methods. The results of examination of 2 groups of patients were analyzed. Group 1 included 30 subjects after a mild form of COVID-19 infection, 10 men and 20 women, average age 56.3 ± 4.2 years. The group was also divided into 10 people depending on the period after the infection: 3 months, 6 months and 9–10 months. Group 2 included 30 healthy volunteers: 16 men and 14 women, average age 45.6 ± 2.4 years.

Results. Two groups of patients were examined: Group I — subjects who had COVID-19, Group II — 30 healthy volunteers. Capnometry revealed a statistically significant increase in the alveolar phase slope in subjects who had COVID-19 infection com-

pared with the control group during quiet breathing and deep exhalation, and statistical differences in the Toulou index were also revealed. According to the spirometry data, no statistical difference was found in the FEV_1 , FVC, and FEV_1/FVC ratio.

Conclusion. The capnometry method revealed ventilation-perfusion disturbances for 10 months after mild COVID-19 infection. No changes in spirometric parameters were noted after mild COVID-19 infection. The capnometry method can be recommended to identify persistent disturbances in subjects who have had mild COVID-19.

Keywords: capnometry; spirometry; COVID-19; functional diagnostics

For citation: Mikhailovicheva AI, Struchkov PV, Nosenko NS. Possibilities of the capnometry method in the diagnosis of post-COVID-19 disorders. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):35–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-35-38>. EDN: KUBNOQ

Received: 16.02.2024. **Revision received:** 17.03.2024. **Accepted:** 27.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

В течение последних лет пандемия вируса COVID-19 затронула все сферы деятельности человека. Однако именно на медицинскую службу легло тяжёлое бремя понимания патогенеза, диагностики, лечения и восстановления после перенесённой инфекции COVID-19. В настоящий период количество случаев заражения значительно уменьшилось, тем не менее последствия перенесённой инфекции могут оставаться у переболевших длительное время [1]. Известно, что основным механизмом инфицирования является воздушно-капельный путь, таким образом, дыхательная система претерпевает наибольшее патогенное воздействие [2], поэтому в периоде реконвалесценции и восстановления у переболевших могут сохраняться нарушения функции внешнего дыхания. Золотым стандартом является спирометрия, но порой её информативность не велика и не отражает нарушений в респираторной зоне лёгких [3, 4]. Одним из альтернативных методов диагностики является капнометрия, характеризующая взаимоотношения вентиляции и перфузии в лёгких [5].

Цель / Objective

Целью данного исследования явилась оценка изменений показателей внешнего дыхания у пациентов, перенёвших инфекцию COVID-19.

Материалы и методы / Materials and Methods

Исследование являлось обсервационным поперечным. Были проанализированы результаты обследования 2 групп пациентов. Группа 1 включала 30 обследуемых после перенесённой в лёгкой форме инфекции COVID-19 (10 мужчин (33,3%) и 20 женщин (66,7%), средний возраст $56,3 \pm 4,2$ года). Группа также была разделена по 10 человек в зависимости от периода после перенесённой инфекции 3 месяца,

6 месяцев и 9–10 месяцев. Группа 2 включала 30 здоровых добровольцев (16 мужчин (53,4%), 14 женщин (46,6%), средний возраст $45,6 \pm 2,4$ года).

Исследования функции внешнего дыхания (ФВД) включали капнометрию и спирометрию. Спирометрию проводили с помощью диагностической системы Power Cube Diffusion HansHorn (Германия) 2022 г. выпуска, метод капнометрии — с помощью спирометризатора со встроенной функцией капнометрии «MAC-1» (Республика Беларусь).

Все диагностические процедуры были выполнены в один и тот же день одним и тем же врачом. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования.

При выполнении форсированной спирометрии измеряли форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Измерение показателей спирометрии проводили в соответствии с Методическими рекомендациями Российского респираторного общества [6], Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики и Российского научного медицинского общества терапевтов 2023 г. Должные значения параметров спирометрии были рассчитаны в соответствии с рекомендациями Европейского объединения угля и стали (ECSC — European Coal and Steel Community) — 1993 г. для взрослых [7].

При выполнении капнометрии измеряли показатели: наклон альвеолярной фазы при спокойном дыхании, а также на глубоком выдохе, выражающийся в соотношении $\Delta P/\Delta t$, где ΔP — прирост CO_2 в альвеолярную фазу, Δt — продолжительность альвеолярной фазы; $PetCO_2$ — парциальное давление CO_2 в конце выдоха; индекс Tloulou — разница $PetCO_2$ в конце глубокого и спокойного выдоха [8].

Статистический анализ проводился с использованием среды для статистических вычислений SPSS Statistic. Проверка данных на нормальность распределения признака методом квантиль-квантиль

плот (Q-Q plot) показала отсутствие нормальности распределения. Для сравнения групп в отношении количественных показателей использовался тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

По данным капнометрии при спокойном выдохе у обследуемых после перенесённой инфекции COVID-19 значения наклона альвеолярной фазы $\Delta P/\Delta t$ были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Схожая картина была отмечена и при сравнительном анализе значений $\Delta P/\Delta t$ на глубоком выдохе ($p < 0,005$) (рис. 1 и 2).

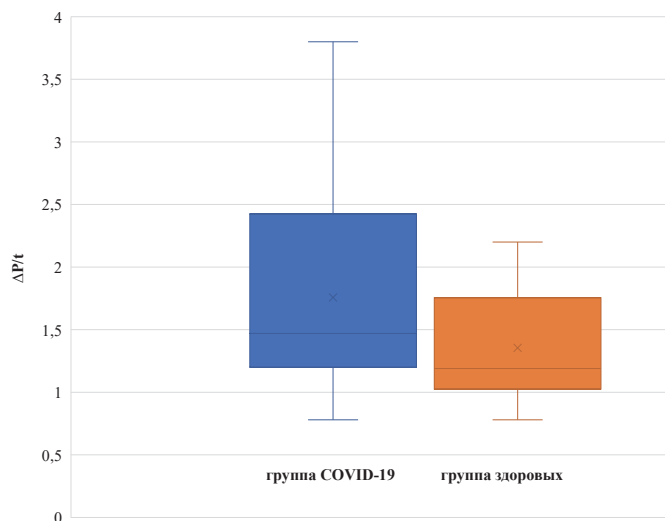


Рис. 1. Капнограмма на спокойном выдохе; $p < 0,005$
Fig. 1. Capnogram on a calm exhale; $p < 0,005$

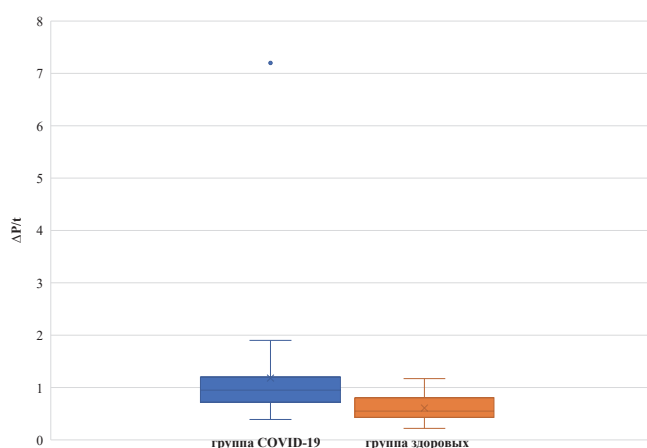


Рис. 2. Капнограмма на глубоком выдохе; $p < 0,005$
Fig. 2. Capnogram on deep exhalation; $p < 0,005$

Значения индекса Tulou были статистически значимо выше у обследуемых, перенёвших COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$).

Статистически значимых отличий между группой, перенёвшей COVID-19, и контрольной группой по показателю $PetCO_2$ выявлено не было ($p > 0,005$). Значения показателей $PetCO_2$ отражали наличие альвеолярной гипервентиляции в обеих группах 30,8 мм рт. ст. и 28,4 мм рт. ст. соответственно. Проанализировав статистические различия между каждой подгруппами у обследуемых, перенёвших инфекцию COVID-19, в зависимости от давности, достоверных различий выявлено не было.

По данным спирометрии значения показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ статистически значимо не различались между группой, перенёвшей инфекцию COVID-19 и группой здоровых добровольцев ($p > 0,005$).

Обсуждения / Discussions

Инфекция COVID-19 продолжает оставаться на сегодняшний момент одной из важных проблем медицины. Учитывая сильное влияние инфекции на респираторную систему с поражением респираторной зоны лёгких, можно с уверенностью сказать, что диагностика поражения системы дыхания остаётся одной из важных задач. Однако не все методы достаточно хорошо отражают нарушения, которые могут оставаться после перенесённого заболевания. В данной работе был сделан акцент на выявлении возможных нарушений при использовании двух методов диагностики функции внешнего дыхания после перенесённой инфекции COVID-19 протекавшей в лёгкой форме, а также проведён сравнительный анализ показателей со здоровыми обследуемыми. По результатам капнометрии была выявлена статистическая разница между группами, даже при нормальных показателях спирометрии. Спирометрия не показала достоверного статистического различия между группами.

Выводы / Conclusions

1. Метод капнометрии выявляет нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в течение 10 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19 в лёгкой форме.
2. Изменений спирометрических показателей после перенесённой инфекции COVID-19 в лёгкой форме не отмечено.
3. Метод капнометрии может быть рекомендован для выявления сохраняющихся нарушений у обследуемых перенёвших COVID-19 в лёгкой форме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловичева Анна Игоревна — врач функциональной диагностики, старший преподаватель кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: princess_anna_7@mail.ru

РИНЦ SPIN-код: 1503–1221

Стручков Петр Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА»; зав. отделением функциональной диагностики ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России, Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2218-7529>

Носенко Наталья Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7071-3741>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

ABOUT THE AUTHORS

Anna I. Mikhailovicheva — Doctor of Functional Diagnostics, Senior lecturer at the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics of the Academy of Postgraduate Education Federal Scientific Clinical Center of the specialized types of medical care and medical technology» FMBA, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: princess_anna_7@mail.ru

RSCI SPIN code: 1503–1221

Petr V. Struchkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics of the Academy of Postgraduate Education Federal Scientific Clinical Center of the specialized types of medical care and medical technology» FMBA; Head of the Department of Functional Diagnostics Clinical Hospital No. 85 of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2218-7529>

Natalia S. Nosenko — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Federal Scientific Clinical Center of the specialized types of medical care and medical technology FMBA of Russia; Associate Professor of the Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics of the Academy of Postgraduate Education FMBA, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7071-3741>

Список литературы / References

1. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):194–202. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>.
2. Rasool G, Khan WA, Khan AM, et al. COVID-19: A threat to the respiratory system. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2024 Jan-Dec;38:3946320241310307. <https://doi.org/10.1177/03946320241310307>.
3. Михайловичева А.И., Смирнов В.В., Стручков П.В., и др. Исследование респираторной функции легких у больных бронхиальной астмой. *Медицинский алфавит.* 2023;(32):14–18. [Mikhailovicheva AI, Smirnov VV, Struchkov PV, et al. The study of respiratory function of the lungs in patients with Bronchial Asthma. *Medical alphabet.* 2023;(32):14–18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-32-14-18>.
4. Стручков П.В., Каменева М.Ю., Маничев И.А., и др. Подходы к ранней диагностике бронхиальной обструкции. *Медицинский алфавит.* 2018;4(36):23–28. [Struchkov PV, Kameneva MYu, Manichev IA, et al. Methodical approaches to the early diagnosis of bronchial obstruction. *Medical alphabet.* 2018;4(36):23–28.
5. Стручков П.В. Борисова О.Е., Цека О.С., и др. Применение капнометрии в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология.* 2016;(3):62–66. [Struchkov PV, Borisova OE, Tseka OS, et al. The Use of Capnometry in Pulmonology. *Practical pulmonology.* 2016;(3):62–66. (In Russ.)].
6. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология.* 2023;33(3):307–340. [Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results. *Pul'monologiya.* 2023;33(3):307–340. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>.
7. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:5–40.
8. Стручков П. В. Капнометрия. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Под ред. Савушкиной О. И., Черняка А. В. — М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. — С. 181–186. [Struchkov PV. Capnometry. Pulmonary functional tests: from theory to practice. Ed by Savushkina OI, Chernyak AV. Moscow: LLC "Firm STROM", 2017. p. 181–186. (In Russ.)]. ISBN 978-5-900094-53-3.



С-реактивный белок как маркер метавоспаления при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении

Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Шевцов А. Н., Алферова И. П.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»,
Воронеж, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В настоящий момент метавоспаление рассматривается как один из факторов инициации и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса. Частым коморбидным состоянием у таких пациентов является саркопеническое ожирение (СОж). Изучение уровня вЧСРБ, как маркера метавоспаления, у пациентов с ХСН и СОж является перспективным направлением для клинической медицины.

Цель исследования. Определение уровня С-реактивного белка как маркера метавоспаления, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и саркопеническим ожирением.

Материалы и методы. 298 пациентам было проведено анкетирование SARC-F (SARCOPENIA-FAST), кистевая динамометрия, биоимпедансометрия, тест «скорость ходьбы на 4 м». Были использованы шкалы клинического статуса (ШОКС), и тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Изучались фракция выброса, определялся уровень вЧСРБ методом ИФА (Cloud-clone, Китай). Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от состава тела — наличия ожирения и саркопении. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета IBSS Statistics 25.0.

Результаты. Уровень вЧСРБ в группе пациентов с саркопеническим ожирением значительно отличался от показателя в группах пациентов без саркопении, без ожирения и без нарушений состава тела. Значения были сопоставимы в группах пациентов с саркопеническим ожирением и со сниженной массой тела и саркопенией. Также было обнаружено повышение маркера вЧСРБ в группе пациентов с саркопеническим ожирением, по сравнению с показателями в группах пациентов только с ожирением или с саркопенией. Функциональный статус пациентов был ниже, что подчёркивает вклад метавоспаления в течение заболевания.

Заключение. Повышение уровня маркера вЧСРБ у пациентов с саркопеническим ожирением отражает более тяжёлое течение ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; саркопеническое ожирение; метавоспаление

Для цитирования: Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Шевцов А. Н., Алферова И. П. С-реактивный белок как маркер метавоспаления при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении. *Качественная клиническая практика.* 2025;(1):39–47. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-39-47>. EDN: MPFYQL

Поступила: 12.01.2025. В доработанном виде: 15.02.2025. Принята к печати: 03.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025

C-reactive protein as a marker of meta-inflammation in chronic heart failure and sarcopenic obesity

Veronica I. Shevcova, Marina G. Korpacheva, Artem N. Shevtsov, Valentina P. Alferova
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Introduction. Currently, meta-inflammation is considered a factor in the initiation and development of chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction. A common comorbid condition in such patients is sarcopenic obesity (SO). The study of the level of CRP, as a marker of meta-inflammation, in patients with CHF and SO is a promising area for clinical medicine.

The aim of the research. determination of the level of C-reactive protein as a marker of meta-inflammation in patients with chronic heart failure and sarcopenic obesity.

Materials and methods. A total of 298 patients underwent a SARC-F (SARCOPENIA-FAST) questionnaire, hand dynamometry, bioimpedance, and a 4-m walking speed test. Clinical status scales (SHOCKS) and a 6-min walking test (6MWT), approved by clinical guidelines and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, were used. The ejection fraction was studied, and the level of hsCRP was determined by the ELISA method (Cloud-clone, China). The patients were divided into

5 groups depending on their body composition — the presence of obesity and sarcopenia. Statistical processing was performed using the IBSS Statistics 25.0 package.

Results. The level of hsCRP in the group of patients with sarcopenic obesity significantly differed from the indicator in the groups of patients without sarcopenia, without obesity and without disorders of body composition. The values were comparable in the groups of patients with sarcopenic obesity and those with reduced body weight and sarcopenia. An increase in the hsCRP marker was also found in the group of patients with sarcopenic obesity, compared with the indicators in the groups of patients with obesity or sarcopenia only. The functional status of the patients was lower, which highlights the contribution of metaflammation during the disease course.

Conclusion. An increase in the level of the hsCRP marker in patients with sarcopenic obesity reflects a more severe course of CHF.

For citation: Shevtsova VI, Kolpacheva MG, Shevtsov AN, Alferova IP. C-reactive protein as a marker of metainflammation in chronic heart failure and sarcopenic obesity. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(1):39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-39-47>. EDN: MPFYQL

Received: 12.01.2025. **Revision received:** 15.01.2025. **Accepted:** 03.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Метавоспаление — хроническое низкоинтенсивное воспаление. Исследователями подчёркивается роль метавоспаления в формировании метаболических заболеваний (сахарного диабета, ожирения). Метаболические последствия дисфункции жировой ткани повышают смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1]. При этом, наличие у пациента данного заболевания повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных сердечно-сосудистых событий, что подчёркивает вклад метавоспаления в патологический процесс [2]. Патофизиологическая связь между ожирением и метаболическими заболеваниями связана с накоплением триглицеридов в адипоцитах, которые вызывают гипоксию жировой ткани с дальнейшим провоспалительным иммунным ответом. Изменения профиля иммунных клеток увеличивают количество макрофагов, высвобождающих провоспалительные цитокины в жировой ткани, с помощью которых нарушается передача сигналов инсулина в жировой ткани и возникает системная резистентность к инсулину [3]. Кроме того, с ожирением связаны изменения адипокинов — лептина и адипонектина, последний из которых положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину и потенциально действуя путём изменения поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного профиля [4]. Конечным результатом является гиперинсулинемический и метавоспалительный профиль при ожирении, который значительно увеличивает риск развития как метаболических, так и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В настоящий момент метавоспаление рассматривается как один из факторов инициации и разви-

тия хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (сФВ). Известно, что для пациентов с ХСНсФВ чаще характерна повышенная масса тела. Исследование SICA-HF подтвердило высокую распространённость саркопенического ожирения (СОж) у пациентов с ХСН [6]. СОж — состояние, характеризующееся сочетанием саркопении и избыточного содержания в организме человека жировой ткани (у женщин более 35%, у мужчин более 25%) [7–9]. Маркером метавоспаления, наряду с IL-6, является С-реактивный белок (СРБ). Известно, что уровень маркера ассоциирован с ухудшением прогноза при сочетании ХСН и СОж [10–12].

Таким образом, изучение уровня маркера вЧСРБ у пациентов с ХСН и СОж является перспективным направлением для клинической медицины.

Цель исследования / The purpose of the study

Изучение уровня вЧСРБ у пациентов с ХСН и саркопеническим ожирением.

Материалы и методы / Materials and Methods

В исследовании приняли участие 298 пациентов. Все из них подписали добровольное согласие на исследование. Критерии включения: пациенты с ХСН, возникшей в результате сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонической болезни, для подтверждения которой использовались клинические рекомендации Минздрава РФ, без выраженных отёков. Критерии исключения: наличие ХСН в результате иных причин, выраженные отёки, невозможность прохождения биоимпедансометрии. Лечение всем пациентам было назначено в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

Биоимпедансометрия проводилась с помощью анализатора Tanita BC-731. Критериями диагностики являлись, по результатам тестов, SARC-F более 4, скорость ходьбы менее 0,8 м/с. Согласно критериям Фонда национального института питания (FNIH) у пациентов с индексом мышечной массы с поправкой на индекс массы тела (ИМТ/ИМТ) для мужчин <0,789, для женщин <0,512 и мышечной силой, измеренной с помощью динамометрии, для мужчин <26 кг, для женщин <16 кг был выставлен диагноз саркопеническое ожирение [13].

В рамках оценки клинического статуса проводилось анкетирование с использованием ШОКС, оценивалась дистанция в рамках теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по результатам эхокардиографии, уровень маркера вЧСРБ определялся методом иммуноферментного анализа (Cloud-clone, Китай).

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от массы тела и наличия саркопении: 1 группа — масса тела снижена, есть саркопения ($n=45$); 2-я группа — масса тела нормальная, есть саркопение-

ния ($n=79$); 3-я группа — масса тела нормальная, саркопении нет ($n=49$); 4-я группа — ожирение, есть саркопения ($n=72$); 5-я группа — ожирение, саркопении нет ($n=53$).

Статистическая обработка данных велась с помощью пакета IBSS Statistics 25.0. Для обработки данных использовались методы непараметрической статистики, так как переменные имели ненормальное распределение. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), а меры изменчивости — межквартильный интервал (Q1 — Q3). Для оценки межгрупповых различий на каждом этапе использовался Н-критерий Краскера-Уоллиса, для попарных сравнений — критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,001$. Выполнен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На первом этапе исследования были проанализированы параметры, характеризующие состав тела пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Показатели, характеризующие состав тела пациентов

Table 1

Indicators characterizing the body composition of patients

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p) *
		1 масса тела снижена, есть саркопения	2 масса тела нормальная, есть саркопения	3 масса тела нормальная, саркопении нет	4 ожирение, есть саркопения	5 ожирение, саркопении нет	
Вес (кг)	Me	40,5	72,8	74,7	89,95	101	$<0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$; $p_{4-5} = 0,014$
	Q1 — Q3	37,4–48,2	64,4–80,6	66–83,6	79,4–100,7	96–111,9	
Рост (м)	Me	1,58	1,67	1,77	1,64	1,76	$<0,001$; $p_{1-2} = 0,004$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,007$; $p_{2-5} = 0,016$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{4-5} < 0,001$
	Q1 — Q3	1,5–1,69	1,58–1,78	1,69–1,81	1,56–1,74	1,69–1,8	

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p) *
		1 масса тела снижена, есть саркопения	2 масса тела нормальная, есть саркопения	3 масса тела нормальная, саркопении нет	4 ожирение, есть саркопения	5 ожирение, саркопении нет	
ИМТ (кг/м ²)	Me	16,73	26,55	24,8	33,19	33,47	<0,001; p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₃₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	15,66–17,88	24,34–28,02	21,55–26,79	31,65–35,02	32,1–35,4	
SARC-F (балл)	Me	8	7	2	7	1	<0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	6–9	5–9	1–2	5–8	1–2	
Скорость ходьбы (м/с)	Me	0,4	0,3	1,6	0,4	1,5	<0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	0,2–0,6	0,2–0,6	1,2–1,9	0,2–0,6	1,1–1,8	
Динамометрия (среднее) (кг)	Me	10,5	10,5	28,5	9,8	30	<0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	7,5–15	7,8–13,8	22,5–33	6,5–14,3	23,5–37	
ИММ/ИМТ	Me	0,51	0,45	0,81	0,44	0,80	<0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	0,41–0,59	0,34–0,50	0,69–0,87	0,37–0,52	0,67–0,84	
Мышечная масса, кг	Me	8,56	11,89	19,03	14,68	26,20	<0,001; p ₁₋₂ =0,019; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ =0,002; p ₄₋₅ <0,001
	Q1 — Q3	7,17–10,26	9,04–13,95	15,51–21,43	12,16–17,13	22,28–28,51	

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p) *
		1 масса тела снижена, есть саркопения	2 масса тела нормальная, есть саркопения	3 масса тела нормальная, саркопении нет	4 ожирение, есть саркопения	5 ожирение, саркопении нет	
Мышечная масса, %	Me	20	15	25	17	26	$<0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$
	Q1 — Q3	16–24	12–18	23–28	13,5–20,5	23–28	

Примечание: * — указаны только значения p на уровне $<0,05$.

Note: * — Only the p values at <0.05 are indicated.

На втором этапе исследования было оценён клинический статус пациентов в разных группах.

Определена различная встречаемость ФК ХСН в группах: ФК II чаще регистрировался в третьей группе ($p_{2-3}=0,007$; $p_{3-4}=0,017$; $p_{3-5}=0,008$); ФК III статистически значимо реже в третьей ($p_{1-3}=0,011$; $p_{2-3}=0,011$;

$p_{3-5}=0,023$); ФК IV чаще всего в первой группе ($p < 0,001$), то есть менее тяжёлое течение ХСН отмечалось у пациентов с нормальной массой тела без саркопении.

Клинический статус пациентов, отражающий течение заболевания, представлен в таблице 2.

Таблица 2

Показатели, характеризующие течение хронической сердечной недостаточности

Table 2

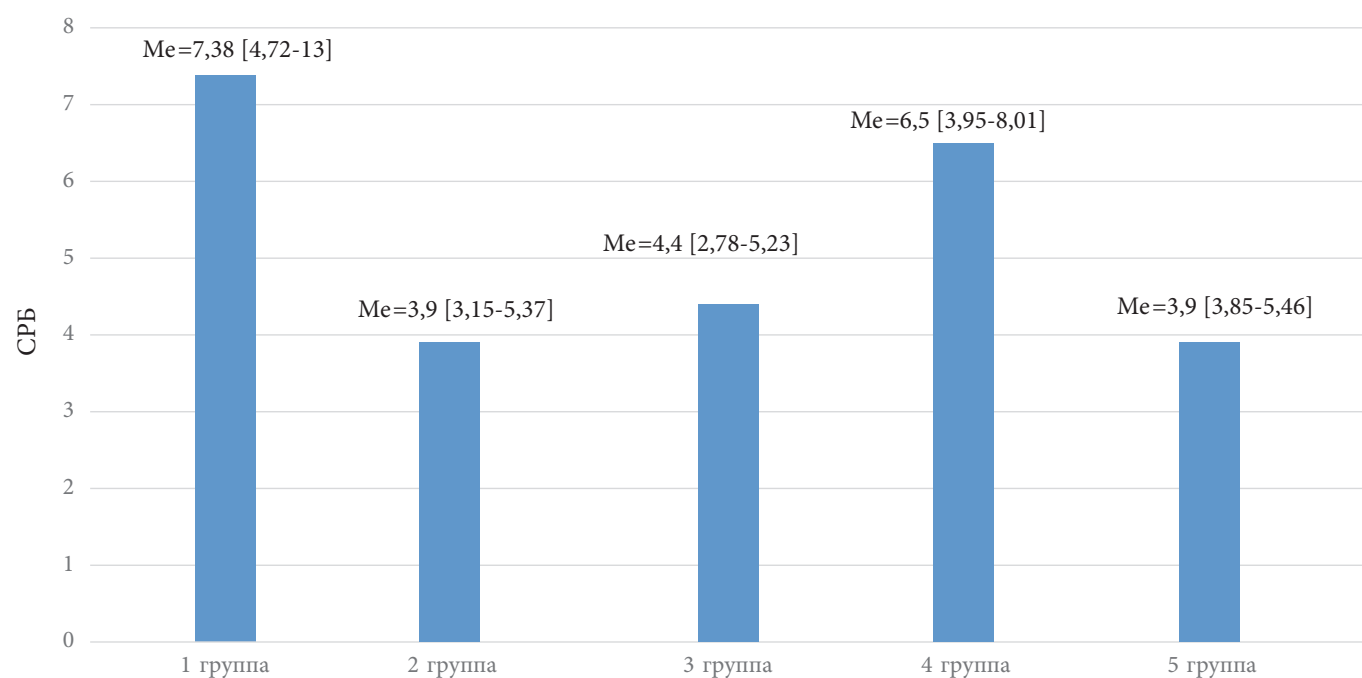
Indicators characterizing the course of chronic heart failure

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p) *
		1 масса тела снижена, есть саркопения	2 масса тела нормальная, есть саркопения	3 масса тела нормальная, саркопении нет	4 ожирение, есть саркопения	5 ожирение, саркопении нет	
Фракция выброса левого желудочка (%)	Me	30	38	39	59,5	57	$<0,001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$
	Q1 — Q3	27–36	37–45	37–49	53–64	52–61	
ШОКС (балл)	Me	9	7	6	7	7	$<0,001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$
	Q1 — Q3	8–12	5–8	5–7	5–8	5–8	

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p) *
		1 масса тела снижена, есть саркопения	2 масса тела нормальная, есть саркопения	3 масса тела нормальная, саркопении нет	4 ожирение, есть саркопения	5 ожирение, саркопении нет	
ТШХ (м)	Me	153	279	400	192	288	$<0,001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-3}=0,006$; $p_{2-4}=0,032$; $p_{3-4}<0,001$; $p_{3-5}=0,046$; $p_{4-5}=0,027$
	Q1 — Q3	68–170	226,5–380,5	285–413	159,5–319,5	267–369	

Примечание: * — указаны только значения p на уровне $<0,05$.

Note: * — Only the p values at <0.05 are indicated.



Примечание: $<0,001^*$, $p_{1-2}<0,001^*$, $p_{1-3}<0,001^*$, $p_{1-5}=0,001^*$, $p_{2-4}=0,020^*$, $p_{3-4}=0,006^*$, $p_{4-5}=0,034^*$

Рис. 1. Уровень маркера вчСРБ у пациентов

Fig. 1. The level of the hsCRP marker in patients

Статистически значимое различие было выявлено при сравнении ФВ ЛЖ: у групп 4 и 5 (пациенты с ожирением) чаще встречалась ХСНсФВ.

Также значимо отличались показатели ТШХ ($p_{1-2,3,4,5}<0,001$): в 1 группе (масса тела снижена, есть саркопения) пациенты проходили в основном минимальное расстояние (51–107 м), в 4 группе (ожи-

рение, есть саркопения) отмечалась сниженная толерантность к физическим нагрузкам, в сравнении с пациентами только с ожирением или саркопенией, либо нормальной массой тела без саркопении.

По результатам ШОКС были получены статистически значимые различия между пациентами 1 группы и остальных исследуемых.

Уровень вЧСРБ статистически значимо отличался в исследуемых группах (рис. 1).

Определено, что уровень маркера у пациентов с СОЖ был значимо выше, чем у пациентов с изолированными нарушениями композиционного состава тела (изменением мышечного или жирового компонента). При этом не было определено статистически значимых отличий между показателем у пациентов 4-й и 1-й группы ($p > 0,05$).

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлены статистически значимые связи между значениями вЧСРБ и ИММ/ММТ ($r = -0,61$, $p < 0,001$) и ТШХ ($r = -0,42$, $p < 0,001$).

Статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателей переносимости физических нагрузок было отмечено в 4-й группе (у пациентов с саркопеническим ожирением), в сравнении с исследуемыми без нарушений состава тела, а также пациентов с изолированными нарушениями жирового компонента состава тела ($p_{4-5} = 0,034$; $p_{2-4} = 0,020$). Таким образом, можно говорить о том, что характерная для саркопении миопатия утяжеляет состояние пациентов с ХСН.

Взаимное влияние саркопении и ожирения основано на общих патофизиологических механизмах: активации провоспалительных цитокинов, окислительном стрессе, гиподинамии. Снижение физической активности за счёт мышечной слабости потенцирует отложение жировой ткани. В свою очередь, ожирение обеспечивает инициацию и поддержание метавоспаления, которое поддерживает саркопению [14]. В нашем исследовании значения пациенты с СОЖ имели уровень маркера вЧСРБ выше, чем пациентов с изолированными нарушениями композиционного состава тела (изменением мышечного или жирового компонента).

Подобные результаты — повышение уровня маркера при саркопении или СОЖ — были получены в исследовании Сафоновой Ю. А. и соавт. (2022). По их данным, средний уровень вЧСРБ составил 5 мг/л, уровень маркера более 5 мг/л был характерен для 71,2% пациентов с СОЖ [14]. Повышение уровня вЧСРБ показано также в исследовании DuBrock HM, et al. [15], Pellicori P, et al. [16]. Ассоциация повышение уровня вЧСРБ и ФК ХСН также подтверждалась в исследованиях Хазовой Е. В. и соавт. [17], Федоровой Т. А. и соавт. (2019) [18].

Согласно данным Berg AH, et al. [19] у пациентов с ожирением отмечается повышенный уровень С-реактивного белка, который может секретироваться

жировой тканью, печени и скелетными мышцами и приводить к метаболическим и сердечно-сосудистым дисфункциям.

Наличие саркопении, ожирения и саркопенического ожирения можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза у пациентов с наличием ХСН в анамнезе. Уменьшение массы тела у пациентов с ХСН может происходить как из-за саркопении, так и из-за сердечной кахексии [11]. При кахексии снижается масса тела, прогрессирует хроническое воспаление. Результаты исследований показывают, что у пациентов с ХСН кахексия наступает на фоне саркопении [20]. Таким образом, при ведении пациента с ХСН, необходимо прогнозировать появление кахексии у пациентов с саркопенией, и разрабатывать мероприятия для предупреждения возникновения этого состояния.

Ограничения исследования / Study limitation

Малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях.

Выводы / Conclusion

ХСНсФВ зачастую встречается у пациентов с ожирением. При этом часто ожирению сопутствует саркопения, формируя фенотип саркопенического ожирения. При этом известно, что саркопеническое ожирение ухудшает течение и прогноз заболевания. Одним из общих патофизиологических механизмов для этих состояний является метавоспаление. Коморбидность пациента по двум нозологиям увеличивает выраженность воспалительной реакции. вЧСРБ в настоящий момент является маркером, способным отразить интенсивность метавоспаления. Полученные нами данные повышения вЧСРБ в группе пациентов с СОЖ подтверждают значение маркера в реализации механизмов метавоспаления. Были выявлены статистически значимые различия уровня вЧСРБу пациентов с наличием СОЖ и имеющих только ожирение или саркопению. Полученные данные по тестам ТШХ и ШОКС о снижении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с СОЖ, которые статистически значимо отличались от данных пациентов только с ожирением или саркопенией ($p < 0,001$), говорят о влиянии метавоспаления на течение заболевания. Состав тела необходимо учитывать при прогнозировании течения ХСН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Шевцова В. И.* — разработка модели, финальное утверждение рукописи; *Колпачева М. Г.* — анализ и интерпретация результатов; *Шевцов А. Н.* — статистическая обработка результатов; *Алферова И. П.* — написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевцова Вероника Ивановна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

РИНЦ SPIN-код: 1393-7808

Колпачева Марина Геннадьевна — ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

РИНЦ SPIN-код: 8381-0600

Шевцов Артем Николаевич — к. м. н., доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: shan-87@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-2847>

РИНЦ SPIN-код: 5647-9491

Алферова Ирина Петровна — студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: irinaalferova2002@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9061-0963>

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 paper, read and approved the final version of the article before publication. *Shevtsova VI* — development of the model, final approval of the manuscript; *Kolpacheva MG* — analysis and interpretation of the results; *Shevtsov AN* — statistical processing of the results; *Alferova IP* — writing the text.

ABOUT THE AUTHORS

Veronica I. Shevcova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

RSCI SPIN code: 1393-7808

Marina G. Kolpacheva — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

RSCI SPIN code: 8381-0600

Artem N. Shevcov — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Operative Surgery with Topographic Anatomy, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: shan-87@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-2847>

RSCI SPIN code: 5647-9491

Valentina E. Sgrabilova — 5th year student of the Faculty of Medicine, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

e-mail: irinaalferova2002@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9061-0963>

Список литературы / References

1. Ambroselli D, Masciulli F, Romano E, et al. New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*. 2023;15(3):640. <https://doi.org/10.3390/nu15030640>.
2. Ely BR, Clayton ZS, McCurdy CE, et al. Meta-inflammation and cardiometabolic disease in obesity: Can heat therapy help? *Temperature (Austin)*. 2017;5(1):9-21. <https://doi.org/10.1080/23328940.2017.1384089>.
3. Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;(13):977485. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.977485>.
4. Вавилова ТП, Плетень АП, Михеев РК. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*. 2017;86(2):5-13. [Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy Pitaniia*. 2017;86(2):5-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/24411/0042-8833-2017-00028>.
5. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, et al. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. *Frontiers in Immunology*. 2021;(12):746151. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746151>.

6. Драпкина ОМ, Скрипникова ИА, Яралиева ЭК, Мясников РП. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):34-51 [Drapkina OM, Skripnikova IA, Yarialieva EK, Myasnikov RP. Body composition in patients with chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):34-51. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451>.
7. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle Wasting and Sarcopenia in Heart Failure-The Current State of Science. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6549. <https://doi.org/10.3390/ijms21186549>.
8. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С., и др. Саркопение и ожирение: закономерности и парадоксы. *Профилактическая медицина*. 2021;24(1):73-81. [Drapkina OM, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, et al. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Preventive medicine*. 2021;24(1):73-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20212401173>.
9. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obesity Facts*. 2022;15(3):321-35. <https://doi.org/10.1159/000521241>.
10. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnders EM, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: a systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2020;131:110801. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110801>.
11. Микаелян А.А., Вараева Ю.Р., Лискова Ю.В., и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть I. *Лечебное дело*. 2023;2(2):51-6. [Mikaelyan AA, Varaeva YuR, Liskova YuV, et al. Sarcopenia and Chronic Heart Failure. Part I. *General Medicine*. 2023;2:51-6. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2023-12879>.
12. Burger PM, Koudstaal S, Mosterd A, et al; UCC-SMART study group. C-Reactive Protein and Risk of Incident Heart Failure in Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(5):414-426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.035>. PMID: 37495278
13. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. [Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>.
14. Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. *Клиницист*. 2022;16(2):40-7. [Safonova YuA, Toroptsova NV. The clinician. 2022;16(2):40-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>.
15. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PloS One*. 2018;13(8):e0201836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201836>.
16. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovascular Research*. 2020;116(1):91-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz198>.
17. Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(4):54-9. [Khazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Is it necessary to determine highly sensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure: clinical and prognostic aspects. *Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2022;15(4):54-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/89>.
18. Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(20):10-6. [Fedorova TA, Ivanova YeA, Semenenko NA, et al. Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(20):10-6. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16>.
19. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2005;96(9):939-49. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>.
20. Curcio F, Testa G, Liguori I, et al. Sarcopenia and heart failure. *Nutrients*. 2020;12(1):211. <https://doi.org/10.3390/nu12010211>.



Видовой состав и антибиотикорезистентность конъюнктивальной микрофлоры недоношенных новорождённых при естественном способе родоразрешения

Смирнов А. К., Елисеева Е. В., Федяшев Г. А.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Качество неонатальной помощи недоношенным новорождённым улучшается, однако частота развития ретинопатии недоношенных всё равно остаётся высокой. Результаты лечения ингибиторами ангиогенеза зависят от препарата и антибактериальной профилактики. Частота эндофтальмита после инъекций составляет 0,028–0,029%. Антибиотикопрофилактика не должна быть необоснованной из-за риска резистентности микроорганизмов. В научной литературе мало данных о микрофлоре новорождённых, особенно недоношенных.

Цель. Выявление основных представителей микрофлоры конъюнктивальной полости и её антибиотикорезистентность у недоношенных новорождённых, родившихся естественным путём.

Материалы и методы. Забор материала проводили с помощью eSwab системы. Последующую идентификацию микроорганизмов и определением чувствительности к антибактериальным препаратам осуществляли с помощью диско-диффузионного метода, метода двойных дисков, D-теста. Подсчёт результатов проводился с помощью анализатора ADAGIO. Обработка результатов производилась при помощи IBM SPSS Statistics v27.

Результаты. Материал с конъюнктивы получен от 22 недоношенных новорождённых (44 глаза), родившихся через естественные родовые пути. Гестационный возраст составлял 31–35 недели, масса тела при рождении — 1385–2150 грамм. Выделено 33 микробных культуры: *S. epidermidis* — 84,8%, *S. aureus* — 9,1%, *Kl. pneumoniae* — 3,0%, *E. faecalis* — 3,0%. Стерильных посевов было — 25,0%. Суммарная микрофлора имела резистентность в 42,4% к аминогликозидам, в 36,4% к фторхинолонам, в 63,6% к макролидам, в 9,1% к линкозамидам и в 60,6% к цефалоспорином. MRS фенотип выявлялся в 70,97%. MLS-B фенотип был в 9,68%. Бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) 3,03%.

Выводы. Наиболее часто встречаемым представителем микрофлоры является *S. epidermidis*, который имеет высокую резистентность к фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам и цефалоспорином.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; микрофлора конъюнктивы; ингибиторы ангиогенеза; недоношенные новорождённые

Для цитирования: Смирнов А. К., Елисеева Е. В., Федяшев Г. А. Видовой состав и антибиотикорезистентность конъюнктивальной микрофлоры недоношенных новорождённых при естественном способе родоразрешения. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):48–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-48-52>. EDN: SYZMEK

Поступила: 22.01.2025. В доработанном виде: 25.02.2025. Принята к печати: 10.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025

Species composition and antibiotic resistance of the conjunctival microflora of premature newborns during natural delivery

Alexey K. Smirnov, Ekaterina V. Eliseeva, Gleb A. Fedyashev
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract

Relevance. The quality of neonatal care for premature infants is improving, but the incidence of retinopathy of prematurity remains high. The results of treatment with angiogenesis inhibitors depend on the drug and antibacterial prophylaxis. The incidence of endophthalmitis after injections is 0.028% — 0.029%. Antibiotic prophylaxis should not be unjustified because of the risk of bacterial resistance. There is little data on the microflora of newborns, especially premature infants, in the scientific literature.

Objective. To identify the main representatives of the conjunctival cavity microflora and its antibiotic resistance in premature infants born vaginally.

Materials and methods. The material was collected using the eSwab system. Subsequent identification of microorganisms and determination of sensitivity to antibacterial drugs were carried out using the disk diffusion method, the double disk method, and the D-test. The results were calculated using the ADAGIO analyzer. The results were processed using IBM SPSS Statistics v27.

Results. The conjunctival material was obtained from 22 premature newborns (44 eyes) born vaginally. The gestational age was 31–35 weeks, and the birth weight was 1385–2150 grams. 33 microbial cultures were isolated: *S. epidermidis* — 84.8%; *S. aureus* — 9.1%, *Kl. pneumoniae* — 3.0%, *E. faecalis* — 3.0%. The sterile cultures were 25.0%. The total microflora had resistance in 42.4% to aminoglycosides, 36.4% to fluoroquinolones, 63.6% to macrolides, 9.1% to lincosamides and 60.6% to cephalosporins. The MRS phenotype was detected in 70.97%. MLS-B phenotype was detected in 9.68%. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 3.03%.

Conclusions. The most common representative of the microflora is *S. epidermidis*, which has high resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, and cephalosporins.

Keywords: retinopathy of prematurity; conjunctival microflora; angiogenesis inhibitors; premature newborns

For citation: Smirnov AK, Eliseeva EV, Fedyashev GA. Species composition and antibiotic resistance of the conjunctival microflora of premature newborns during natural delivery. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(1):48–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-48-52>. EDN: SYZMEK

Received: 22.01.2025. **Revision received:** 25.02.2025. **Accepted:** 10.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Проблема преждевременных родов не теряет своей актуальности [1]. Частота преждевременных родов составляет от 8 до 13% [2, 3]. В 25–49% случаев преждевременные роды проходят через естественные родовые пути [4, 5]. Качество неонатальной помощи недоношенным новорождённым улучшается, однако частота развития ретинопатии недоношенных всё равно остаётся высокой [6–12]. Лазерная коагуляция сетчатки долгое время оставалась единственным методом лечения ретинопатии недоношенных [13–14]. В исследовании BEAT-ROP в 2011 году было доказано преимущество перед лазерной коагуляцией интравитреальных инъекций бевацизумаба [15–18]. Позднее опубликованы данные по эффективности ранибизумаба [19]. В Российской Федерации разрешение Минздрава применять ингибитор ангиогенеза ранибизумаб было получено в 2020 году. Результаты лечения ингибиторами ангиогенеза зависят не только от конкретного препарата, но и от адекватной периоперационной антибактериальной профилактики. Наиболее опасным осложнением в раннем послеоперационном периоде является эндофтальмит [20–24], связанный с контаминацией витреальной полости микрофлорой с поверхности глаза [25]. У взрослого населения частота развития эндофтальмита после интравитреальных инъекций составляет 0,028–0,029% после введения ранибизумаба, 0,027% после введения афлиберцепта. Как правило, возбудителями послеоперационного эндофтальмита является микрофлора конъюнктивы и век. Имеется два пути контаминации внутриглазных структур: интраоперационный и постоперационный. Для интравитреальной инъекции актуален только первый путь —

непосредственное попадание инфекционного агента с иглой в момент прокола склеры. Наибольшее значение при интравитреальном вмешательстве должны считаться асептика и антисептика, так как адаптация прокола происходит мгновенно. С целью профилактики инфекционных осложнений принято применять антибиотики. Последние клинические рекомендации (неутверждённые) по ретинопатии недоношенных также содержат данные по периоперационной антибиотикопрофилактике интравитреальных инъекций антибактериальными каплями широкого спектра действия (уровень убедительности C; уровень достоверности доказательств — 5). Отсутствуют доказательства надлежащего качества и имеются только обоснования механизма действия или мнение экспертов. Антибиотикопрофилактика не должна применяться необоснованно, так как её эффективность может снижаться в связи с резистентностью микроорганизмов, которая развивается одновременно с появлением новых антибактериальных препаратов [26]. Наличие устойчивости создаёт риски развития трудно контролируемых инфекционных осложнений, что требует корректировки антибактериального препарата, используемого в целях профилактики. В научной литературе очень мало данных о составе микрофлоры у новорождённых детей, а данных в группе недоношенных новорождённых практически нет.

Цель исследования / Objective

Выявить основных представителей микрофлоры конъюнктивальной полости и её антибиотикорезистентность у недоношенных новорождённых, родившихся естественным путём.

Материалы и методы / Materials and methods

Забор материала проводили с помощью eSwab системы на основе жидкостной среды Эймса согласно инструкции. Бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивы с последующей идентификацией микроорганизмов и определением чувствительности к антибактериальным препаратам с помощью диско-диффузионного метода на агаре Мюллера-Хинтона. Выявление В-лактамаз расширенного спектра (ESBL) проводилось методом двойных дисков. Определение индуцибельной резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептомицину-В (MLS-B) проводилось с помощью D-теста. Подсчёт результатов проводился с помощью анализатора ADAGIO (Bio-Rad, США). Статистическая обработка полученных результатов была проведена в компьютерной статистической программе IBM SPSS Statistics v27. В статистическом анализе полученных результатов были применены: медиана (в связи с видом распределения данных), процент и частотное распределение.

Результаты / Results

Материал для микробиологического исследования получен от 22 недоношенных новорождённых (44 глаза), родившихся через естественные родовые пути, в срок до 28 дня включительно со дня рождения. Гестационный возраст Me=34 (31–35) недели, масса тела при рождении Me=1747,5 (1385–2150) грамм. Материалом для исследования служило отделяемое конъюнктивы. Выделено 33 микробных культуры, среди которых были *S. epidermidis* — 84,8% (28/33), *S. aureus* — 9,1% (3/33). D-тест был положительным в 9,67% (3/31). *Kl. pneumoniae* — 3,0% (1/33), *E. faecalis* — 3,0% (1/33), стерильных посевов было — 25,0% (11/44). Наиболее часто встречаемый *S. epidermidis* имел резистентность к аминогликозидам (гентамицин) — 50,0% (14/28), к фторхинолонам (норфлоксацин) — 39,3% (11/28), линкозамидам (клиндамицин) — 10,7% (3/28), макролидам (эритро-

мицин) — 75,0% (21/28) и цефалоспорином (цефокситин) — 64,3% (18/28). *S. aureus* имел резистентность только к фторхинолонам (норфлоксацин) — 100% (3/3). *Kl. pneumoniae* к цефалоспорином (цефемип и цефтазидим) и ESBL положительной — 100% (1/1). *E. faecalis* (1/1) был чувствителен ко всем антибиотикам. Суммарная микрофлора имела резистентность в 42,4% (14/33) к аминогликозидам (гентамицин), в 36,4% (12/33) к фторхинолонам (норфлоксацин), в 63,6% (21/33) к макролидам (эритромицин), в 9,1% (3/33) к линкозамидам (клиндамицин) и в 60,6% (20/33) к цефалоспорином (цефокситин, цефепим, цефтазидим). Метициллин-резистентные стафилококки (MRS фенотип) выявлялись в 70,97% (22/31) [27]. Стафилококков резистентных к макролидам, линкозамидам и стрептомицину-В (MLS-B фенотип) было 9,68% (6/31). В половине случаев MLS-B фенотип стафилококков имел индуцибельный тип резистентности (iMLS-B) [28]. Микрофлоры, которая продуцирует бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL фенотип) было относительно мало и составило 3,03% (1/33) [29].

Выводы / Conclusion

Микрофлора конъюнктивы недоношенных новорождённых при естественном способе родоразрешения представлена грамположительной (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*) и грамотрицательной (*Kl. pneumoniae*) флорой. Наиболее часто встречаемым (63,6%) представителем микрофлоры конъюнктивы недоношенных новорождённых, родившихся естественным путём, является *S. epidermidis*, который имеет высокую резистентность к фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам и цефалоспорином. Учитывая высокую резистентность к скринингу на норфлоксацин суммарной микрофлоры (36,4%) и стафилококков отдельно (45,16%), согласно Российским рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, требуется дальнейшее проведение исследования резистентности к остальным фторхинолонам [30].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors confirmed that there is no conflict of interest that needs to be reported.

Смирнов А. К. — забор материала для исследования, написание текста, анализ и интерпретация результатов; Елисеева Е. В. — разработка модели, написание текста; Федяшев Г. А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнов Алексей Константинович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Smirnov-a-k@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-5334>

РИНЦ SPIN-код: 6373–0081

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

РИНЦ SPIN-код: 1332–1667

Федяшев Глеб Арнольдович — д. м. н., проф., зав. кафедрой офтальмологии и оториноларингологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

РИНЦ SPIN-код: 5278–1676

Authors' participation

Smirnov AK — collection of research material, writing of the text, analysis and interpretation of the results; Eliseeva EV — model development, writing of the text; Fedyashev GA — editing, final approval of the manuscript.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey K. Smirnov — Postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: Smirnov-a-k@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-5334>

RSCI SPIN code: 6373–0081

Ekaterina V. Eliseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

RSCI SPIN code: 1332–1667

Gleb A. Fedyashev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

RSCI SPIN code: 5278–1676

Список литературы / References

1. Баринов С.В., Исаков С.С., Аманбекова С.Б., и др. Материнские и перинатальные исходы при преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2023;94(3):67–73. [Barinov SV, Isakov SS, Amanbekova SB, et al. Maternal and perinatal outcomes in preterm birth depending on the method of delivery. *Mother and baby in Kuzbass*. 2023;94(3):67–73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-3-67-73>. EDN: YNPIXC.
2. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н., и др. Факторы риска преждевременных родов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4):8–17. [Beglov DE, Artyumuk NV, Novikova ON. Risk factors for extremely preterm and very preterm birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(4):8–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-8-17>.
3. Wang R, Shi Q, Jia B, et al. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2147782. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47782>.
4. Серова О.Ф., Чернигова И.В., Седая Л.В., Шутикова Н.В. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах. *Акушерство и Гинекология*. 2015;(4):32–36. [Serova OF, Chernigova IV, Sedaya LV, Shutikova NV. Analysis of perinatal outcomes of very early premature birth. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(4):32–36. (In Russ.)]. Доступно по: <https://aig-journal.ru/articles/Analiz-perinatalnyh-ishodov-pri-ochen-rannih-prejdevremennyh-rodah.html>. Ссылка активна на 21.01.2025.
5. Фаткуллин И.Ф., Фаткуллин Ф.И. Кесарево сечение при недоношенной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(4):39–41. [Fatkulkin IF, Fatkulkin FI. Cesarean section during incomplete pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(4):39–41. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/4/031726-6122201049>. Ссылка активна на 21.01.2025.
6. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Тумасян А.Р., и др. Динамика частоты ретинопатии недоношенных в г. Москве. *Современные технологии в офтальмологии. XII съезд Общества офтальмологов России*. 2020;4(35):225. [Astasheva IB, Sidorenko EI, Tumasyan AR, et al. Dynamics of the incidence of retinopathy of prematurity in Moscow. *Modern technologies in ophthalmology. XII Congress of the Society of Ophthalmologists of Russia*. 2020;4(35):225. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4>.
7. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(4):50–53. [Neroev VV, Kogoleva LV, Katargina LA. Features of the course and results of treatment of active retinopathy of prematurity in children with extremely low birth weight. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;(4):50–53. (In Russ.)].
8. Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лазерного лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;(2):28–32. [Saydasheva EI, Gorelik YuV, Buyanovskaya SV, Kovshov FV. Retinopathy of prematurity: the course and results of treatment in children with gestational age less than 27 weeks. *Ros. pediatri. ophtal'mol*. 2015;(2):28–32. (In Russ.)].
9. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Сравнительный анализ частоты и тяжести активной ретинопатии недоношенных в зависимости от степени зрелости ребенка за периоды наблюде-

- ния 2009-2011 и 2012-2014 гг. в неонатальном центре Санкт-Петербурга. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2019;14(1-4):12-17. [Saidasheva EI, Buynovskaya SV, Kovshov FV. A comparative analysis of the frequency and severity of the active retinopathy of prematurity depending on the degree of the maturity of the child for the periods 2009-2011 and 2012-2014 in the neonatal center of ST. Petersburg. *Russian pediatric ophthalmology*. 2019;14(1-4):12-17. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17816/1993-1859-2019-14-1-4-12-17>.
10. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain*. 2016 May 19;8:31-36. <http://doi.org/10.2147/EB.S94436>.
11. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, et al. Five years of treatment for retinopathy of prematurity in Sweden: results from SWEDROP, a national quality register. *Br J Ophthalmol*. 2016 Dec;100(12):1656-1661. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307263>.
12. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б., Аксенова И.И. и др. Анализ частоты ретинопатии недоношенных в перинатальных центрах г. Москвы. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009;(4):8-11. [Sidorenko EI, Astasheva IB, Aksenova II, et al. Analysis of the incidence of retinopathy of prematurity in perinatal centers in Moscow. *Russian pediatric ophthalmology*. 2009;(4):8-11. (In Russ.)].
13. Асташева И.Б., Шеверная О.А. Анализ эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных. *Российская детская офтальмология*. 2014;(1):25-29. [Astasheva IB, Shevernaya OA. Analysis of the effectiveness of the use of various types of ophthalmic coagulators in the treatment of retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology*. 2014;(1):25-29. (In Russ.)].
14. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В., Леваднев Ю.В. Современные подходы к диагностике и лазерному лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(1):42-47. [Saydasheva EI, Buyanovskaya SV, Kovshov FV, Levadnev YV. The modern approaches to diagnosis and laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):42-47. (In Russ.)].
15. Севостьянова М.К., Асташева И.Б., Горев В.В., и др. Применение ранибизумаба в качестве монотерапии тяжелых форм ретинопатии недоношенных в условиях многопрофильного стационара. *Педиатрия*. 2022;(1):355-362. [Sevostyanova MK, Astasheva IB, Gorev VV, et al. The use of ranibizumab as a monotherapy for severe forms of retinopathy of prematurity in a multidisciplinary hospital. *Pediatrics*. 2022;(1):355-362. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-1-355-362>.
16. Lee A, Shirley M. Ranibizumab: A Review in Retinopathy of Prematurity. *Paediatr Drugs*. 2021 Jan;23(1):111-117. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00433-z>.
17. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374>.
18. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 8;1(1):CD009734. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009734.pub3>.
19. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3).
20. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017 May;124(5):619-633. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2016.12.025>.
21. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):603-15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374.
22. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1;135(6):654-656. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1055.
23. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., и др. Паттерная лазерная коагуляция сетчатки в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии*. 2010;(6):38-43. [Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Sidorova YuA, et al. Pattern laser coagulation of the retina in the treatment of posterior aggressive retinopathy of prematurity. *Bulletin of Ophthalmology*. 2010;(6):38-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-1-355-362>.
24. Фролычев И.А. Экспериментальное обоснование этапного лечения послеоперационных эндофтальмитов с применением перфторорганического соединения с растворами антибактериальных препаратов. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Москва; 2019. [Frolychev IA. Experimental substantiation of the staged treatment of postoperative endophthalmitis using a perfluoroorganic compound with solutions of antibacterial drugs. [dissertation] Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://eyepress.ru/thesis/1-1-endoftalmit>. Ссылка активна на 20.01.2025.
25. Иошин И.Э. Безопасность интравитреальных инъекций. *Офтальмохирургия*. 2017; (3):71-79. [Ioshin IE. Safety of intravitreal injections. *Ophthalmic surgery*. 2017; (3):71-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-71-79>.
26. Li AL, Wykoff CC, Wang R, et al. Endophthalmitis after intravitreal injection: Role of Prophylactic Topical Ophthalmic Antibiotics. *Retina*. 2016 Jul;36(7):1349-56. doi: 10.1097/IAE.0000000000000901.
27. Морозов А.М., Морозова А.Д., Краснова И.Ю., и др. О возможностях применения личинкотерапии при лечении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). *Проблемы Науки*. 2015;12(42):232-234. [Morozov AM, Morozova AD, Krasnova IYu, et al. On the possibilities of using larval therapy in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Problems of Science*. 2015;12(42):232-234. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vozmozhnostyah-primeneniya-lichinkoterapii-pri-lechenii-mettsillin-rezistentnogo-zolotistogo-stafilokokka-mrsa>. Ссылка активна на 21.01.2025.
28. Розова Л.В., Годовых Н.В. Индуцибельный тип резистентности к клиндамицину среди стафилококков, выделенных у больных хроническим остеомиелитом. *Успехи современного естествознания*. 2015;(3):70-73. [Rozova LV, Godovykh NV. The inducible type of clindamycin resistance among the staphylococci isolated from patients with chronic osteomyelitis. *Advances in current natural sciences*. 2015;(3):70-73. (In Russ.)]. Доступно по: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=34739>. Ссылка активна на 21.01.2025.
29. Эйдельштейн М.В. В-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2001;3(3):223-242. [Eidelshtein MV. B-lactamases of aerobic gram-negative bacteria: characteristics, basic principles of classification, modern methods of detection and typing. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;3(3):223-242. (In Russ.)].
30. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр ежегоден). — МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. [Russian recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2024-02. Approval year (revision frequency): 2024 (reviewed annually). МАКМАХ, SSMU: Smolensk, 2024. (In Russ.)].



Оценка динамики знаний специалистов по вопросам хронической обструктивной болезни лёгких в ходе прохождения цикла повышения квалификации

Бонцевич Р. А.^{1,2,3}, Сандакова К. И.¹, Воронова А. Э.¹, Завиткевич Г. И.¹, Максимов М. Л.^{3,4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

³ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространённых причин заболеваемости и смертности и, как следствие, одной из важнейших проблем здравоохранения. В ближайшие десятилетия это заболевание продолжит оставаться среди ведущих причин нетрудоспособности и смертности. В работе представлены итоги первого и второго этапов тестирования слушателей курсов повышения квалификации на базе Казанской государственной медицинской академии — филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО. Проведена оценка их знаний в динамике по вопросам этиопатогенеза, диагностики и фармакотерапии ХОБЛ.

Цель исследования. Оценить уровень знаний врачей по вопросам этиопатогенеза, диагностики и терапии ХОБЛ и определить эффективность курсов повышения квалификации, сравнив результаты двухэтапного анкетирования слушателей до и после прохождения курсов.

Методы. В статье представлены результаты статистического анализа двух этапов тестирования врачей Республики Марий Эл по анкете исследования ASCO-III (полное название проекта — Assessment of Senior Medical Students in the Field of COPD) по оценке уровня базовых знаний по вопросам этиопатогенеза, диагностики и лечения ХОБЛ.

Результаты. В анкетировании приняли участие 37 врачей. Слушатели показали значимые положительные результаты: СПО (средний уровень полноты ответа на вопрос) в 1 этапе составил 60,7%, во втором — 85,8% ($p < 0,001$). Наиболее трудными оказались вопросы по выбору препаратов для антибактериальной терапии при обострениях. Так, в 18-м вопросе СПО в 1 этапе был равен 8,1%, а в конце курсов — 56,8%. В 19-м вопросе СПО улучшился с 13,5 до 70,3%.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о положительной динамике знаний врачей по вопросам ХОБЛ и демонстрируют высокую эффективность и важность «качественных» курсов повышения квалификации.

Ключевые слова: образовательная фармакоэпидемиология; знания из реальной практики; диагностика; лечение; вакцинация; анкетирование; срез знаний; хроническая обструктивная болезнь лёгких

Для цитирования: Бонцевич Р. А., Сандакова К. И., Воронова А. Э., Завиткевич Г. И., Максимов М. Л. Оценка динамики знаний специалистов по вопросам хронической обструктивной болезни лёгких в ходе прохождения цикла повышения квалификации. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):53–63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-53-63>. EDN: WCNMYP

Поступила: 20.01.2024. В доработанном виде: 21.02.2025. Принята к печати: 05.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025

Assessment of the dynamics of specialists' knowledge on chronic obstructive pulmonary disease during the professional development cycle

Roman A. Bontsevich^{1,2,3}, Ksenya I. Sandakova¹, Anastasia E. Voronova¹, Georgy I. Zavitkevich¹, Maxim L. Maximov^{3,4,5}

¹ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common causes of morbidity and mortality and, as a result, one of the most important health problems. In the coming decades, this disease will continue to be one of the leading causes of disability and mortality. This paper presents the results of the first and second stages of testing students of advanced training courses (ATs) on the basis of the Kazan State Medical Academy, a Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. An assessment of their knowledge in the dynamics of the etiopathogenesis, diagnosis and pharmacotherapy of COPD was carried out.

Objective. To assess the level of knowledge of physician on the etiopathogenesis, diagnosis and therapy of COPD and to determine the effectiveness of AT courses by comparing the results of a two-stage questionnaire of students before and after completing the courses.

Methods. The article presents the results of the statistical analysis of two stages of testing of physicians of the Republic of Mari El according to the questionnaire of the ASCO-III study (full name of the project — Assessment of Senior Medical Students in the Field of COPD) to assess the level of basic knowledge on the issues of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of COPD.

Results. Thirty-seven physicians participated in the survey. The students showed significant positive results: the LCA (average level of completeness of the answer to the question) in the 1st stage was 60.7%, in the second — 85.8% ($p < 0.001$). The most difficult question was the choice of drugs for antibacterial therapy during exacerbations. So, in the 18th question, the LCA in the 1st stage was equal to 8.1%, and at the end of the courses — 56.8%. In the 19th issue, the LCA improved from 13.5% to 70.3%.

Conclusions. The results of the study indicate a positive trend in the knowledge of doctors on COPD issues and demonstrate the high effectiveness and importance of "high-quality" AT courses.

Keywords: educational pharmacoepidemiology; knowledge from real practice; diagnosis, treatment; vaccination; questionnaire survey; knowledge survey, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Bontsevich RA, Sandakova KI, Voronova AE, Zavitkevich GI, Maximov ML. Assessment of the dynamics of specialists' knowledge on chronic obstructive pulmonary disease during the professional development cycle. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(1):53–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-53-63>. EDN: WCNMYP

Received: 20.01.2024. **Revision received:** 21.02.2025. **Accepted:** 05.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся одним из самых распространённых заболеваний в мире, что связано со многими факторами, ведущим из которых является курение. Табачный дым и никотин вызывают воспалительные процессы, спазм сосудов и гладкой мускулатуры бронхов, увеличивают секрецию слизи, затрудняя работу дыхательной системы и препятствуя нормальному газообмену. По некоторым оценкам, в промышленных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах — 45% мужчин и 20% женщин. Ещё одной причиной глобализации ХОБЛ являются факторы промышленного производства и экологии. Доказано, что люди, проживающие возле заводов и других промышленных предприятий, выбрасывающих в атмосферу опасные для здоровья вещества, более подвержены риску заболевания ХОБЛ [1].

ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, унося жизни 2,8 млн человек ежегодно, что составляет 4,8% всех причин смерти [2]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около

50–80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин: либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей лёгких (от 0,5 до 27%), либо от других респираторных проблем [1].

В настоящее время, по официальной статистике, число больных ХОБЛ в России составляет около 1 млн человек [1].

По всем вышеуказанным причинам большое значение имеет соответствие знаний медицинских специалистов актуальным клиническим рекомендациям и исследованиям касательно ХОБЛ. В этом ведущую роль играют дополнительные профессиональные программы медицинского образования, которые должны соответствовать требованиям законодательства и обладать высоким качеством, чтобы обеспечить требуемые компетенции у слушателей по их завершении.

Цель исследования / Objective

Оценить уровень знаний врачей по вопросам этиопатогенеза, диагностики и терапии ХОБЛ и определить эффективность курсов повышения квалификации, сравнив результаты двухэтапного анкетирования слушателей до и после прохождения курсов.

Материалы и методы / Materials and methods

Многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование, известное как проект ASCO (Assessment of Senior Medical Students in the Field of COPD), направлено на исследование уровня знаний специалистов об этиопатогенезе, диагностике и лечении ХОБЛ. Результаты предыдущих этапов исследования ASCO опубликованы в профильных изданиях [3–5]. Для проведения исследования по оценке уровня базовых знаний врачей Республики Марий Эл в 2023 году использовалась анкета проекта ASCO-III, содержащая 21 вопрос и основанная на клинических рекомендациях и положениях руководства GOLD [1, 6]. Анкетирование состояло из двух этапов: в начале и конце курса повышения квалификации «Клиническая фармакология болезней органов дыхания», проводимого специалистами кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии — филиал ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования».

За каждый правильный ответ респонденту начислялся 1 балл, за неверный — 0, таким образом, максимальный балл за весь тест составлял 21. Среднее значение совокупности верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа на вопрос» (СПО), эквивалентное понятие — «средний уровень правильности ответов». Вся информация, собранная из анкет, была занесена в электронную базу данных и обработана с использованием программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 27. Статистический анализ данных анкеты включал исследование четырёхпольных таблиц сопряжённости с применением критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при необходимости с поправкой Йейтса и расчётом точного критерия Фишера, применение методов описательной статистики, оценки на нормальность методом Шапиро — Уилка. Для оценки значимости различий «до — после» использовался метод Уилкоксона для связанных выборок. Статистически значимая разница фиксировалась при достижении уровня двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В программе повышения квалификации и анкетировании участвовало 37 врачей, из них 14 с категорией (37,8%, категории 1-я, 2-я, высшая) и 23 врача без категории (62,2%). СПО в 1 этапе составил 60,7%

(ДИ: 48,1–61,5%), во втором — 85,8% (ДИ: 85,8–91,8%). Ме (медианное значение) для 1 этапа 56,8% (45,9–86,5%), для 2 этапа — 91,9% (75,7–94,6%). Критерий Уилкоксона при сравнении групп врачей «до — после» составил 190,0, $p < 0,001$, данные приведены на рис. 1. Распределение количественных полей «до — после» представлено на рис. 2.

Сводные результаты анкетирования представлены в табл. 1.

В вопросах, в которых слушатели показали наиболее значимое изменение в уровне верных ответов, был проведён анализ, исходя из наличия/отсутствия у врачей категории (вопросы 8, 9, 13, 14, 17, 18, 19).

СПО врачей с категорией в 1 этапе по указанным вопросам составил 39,8% (14,54–65,05%), во 2–83,63% (70,62–96,73%), Ме СПО=35,71% (25,0–57,14%) и 92,86% (78,57–92,86%), соответственно. Критерий Уилкоксона составил 28,0, $p < 0,001$.

СПО врачей без категории в 1 этапе по указанным вопросам составил 32,91% (14,51–51,33%), во 2–80,75% (64,24–98,25%), Ме СПО=39,13% (21,74–47,83%) и 86,96% (73,91–91,3%). Критерий Уилкоксона=28,0, $p < 0,001$.

В первом вопросе респондентам предлагалось выбрать наиболее подходящее определение для ХОБЛ, которое звучит как «Заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и лёгочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов» [1]. В 1 этапе 67,6% врачей дали верный ответ, после прохождения курсов повышения квалификации уровень верных ответов вырос до 94,6% ($p=0,003$).

Во втором вопросе требовалось указать факторы риска развития ХОБЛ, к которым относится курение, наследственная недостаточность, α_1 -антитрипсина, профессиональные вредности и промышленные загрязнители, загрязнение воздуха в жилых помещениях за счёт продуктов сгорания различных видов топлива [6]. В 1 этапе 94,6% специалистов выбрали корректный ответ, во 2 этапе с вопросом успешно справились все 100% ($p=0,152$).

В третьем вопросе предлагалось выбрать ключевое патогенетическое звено ХОБЛ, которым являются воспалительные процессы в дыхательных путях и деструкция лёгочной паренхимы. При первичном тестировании с заданием справилось 78,4% врачей, при повторном — уже 91,9% ($p=0,103$).

Клиническими признаками, позволяющими заподозрить диагноз ХОБЛ, являются одышка, хронический кашель и хроническое отхождение мокроты

[1]. Зная это, правильный ответ на четвёртый вопрос в 1 этапе дали 86,5% респондентов, а при повторном тестировании — 94,6% ($p=0,243$).

Выбрать подходящие инструментально-лабораторные маркеры ХОБЛ предлагалось в пятом задании. Согласно клиническим рекомендациям, корректным вариантом является «Снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70» [1, 6]. Данный вариант ответа был выбран 78,4% врачей в 1 этапе и 83,8% — во 2 ($p=0,553$).

Для проверки уровня знаний о диагностике ХОБЛ был также предложен 6-й вопрос, в котором требовалось указать ведущий метод диагностики этого заболевания. Были предложены следующие варианты ответа: бронхоскопия, бронхография, спирометрия, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, и «затрудняюсь ответить». При первичном тестировании подавляющее большинство врачей корректно указали спироме-

трию (91,9%), однако 8,1% выбрали компьютерную томографию. При повторном тестировании 100% врачей выбрали правильный ответ ($p=0,078$).

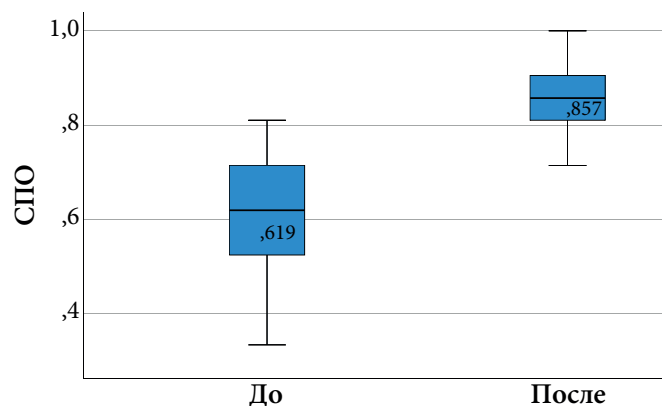


Рис. 1. Сравнение среднего уровня полноты ответа на вопрос «до — после» (Me)

Fig. 1. Comparison of average level of completeness “before — after” (Me)

Итоговые данные по уровням верных ответов по всем вопросам анкеты

Таблица 1

Summary data on the levels of correct answers to all questions in the questionnaire

Table 1

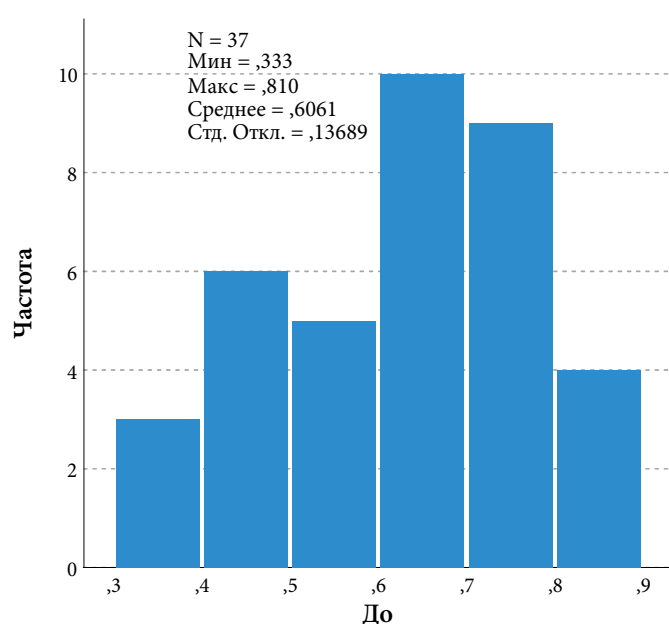
Вопрос	Первое тестирование	Второе тестирование	Динамика в уровне верных ответов	p_{1-2}
	СПО			
Вопрос 1	67,6%	94,6%	+26,9%	0,003
Вопрос 2	94,6%	100%	+5,4%	0,152
Вопрос 3	78,4%	91,9%	+13,5%	0,103
Вопрос 4	86,5%	94,6%	+8,1%	0,243
Вопрос 5	78,4%	83,8%	+5,4%	0,553
Вопрос 6	91,9%	100%	+8,1%	0,078
Вопрос 7	89,2%	94,6%	+5,4%	0,395
Вопрос 8	24,3%	75,7%	+51,4%	<0,001
Вопрос 9	48,6%	86,5%	+37,9%	<0,001
Вопрос 10	62,2%	78,4%	+16,2%	0,128
Вопрос 11	32,4%	64,9%	+32,5%	0,006
Вопрос 12	48,6%	83,8%	+35,2%	0,002
Вопрос 13	51,4%	91,9%	+40,5%	<0,001
Вопрос 14	45,9%	97,3%	+51,4%	<0,001
Вопрос 15	40,5%	64,9%	+24,4%	0,037
Вопрос 16	56,8%	75,7%	+18,9%	0,086
Вопрос 17	56,8%	91,9%	+35,1%	<0,001
Вопрос 18	8,1%	56,8%	+48,7%	<0,001
Вопрос 19	13,5%	70,3%	+56,8%	<0,001
Вопрос 20	100%	100%	0%	1,000
Вопрос 21	100%	100%	0%	1,000

Классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений основана на результатах спирометрии. Её применение помогает исключить другие заболевания с похожими симптомами. Применение спирометрии позволяет установить степень бронхообструкции дыхательных путей, в клинической практике чаще всего применяется форсированная спирометрия. Её основными показателями являются форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и их соотношение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$). При проведении спирометрии у пациентов с ХОБЛ на-

блюдается ограничение экспираторного воздушного потока, вызванное увеличением сопротивления дыхательных путей [1].

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике, однако возможна для дифференциальной диагностики при сомнениях в диагнозе. Кроме того, при обсуждении возможности хирургического вмешательства, например, операции по уменьшению объёма лёгкого, выполнение КТ грудной клетки становится необходимым, так как распределение эмфиземы является одним из ключевых факторов, влияющих на показания к операции [1, 6].

Информация по количественным полям До_проц



Информация по количественным полям После

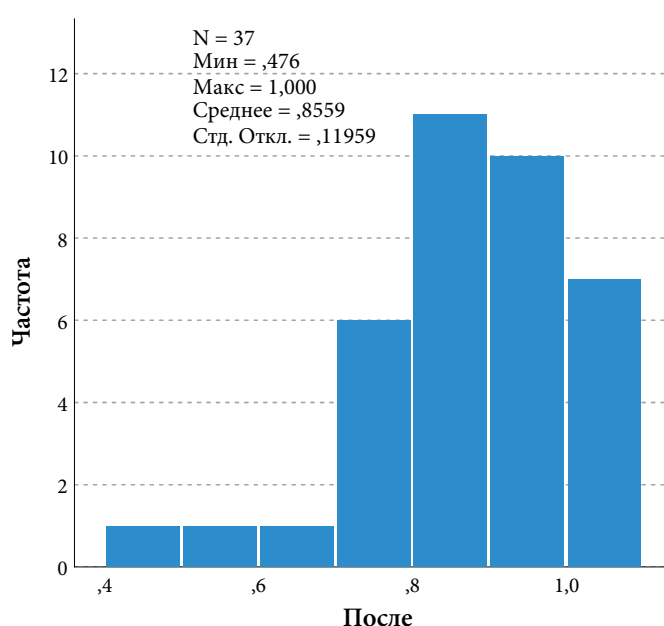


Рис. 2. Информация по количественным полям «до — после»
Fig. 2. Information on quantitative fields "before — after"

В седьмом вопросе предлагалось выбрать варианты степени тяжести нарушения бронхиальной проходимости при ХОБЛ, которых выделяют 4: лёгкая, средняя, тяжёлая и крайне тяжёлая. Для их выявления используется метод спирометрии и его показатели, в частности, $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [1, 6]. В 1 этапе с заданием справились 89,2%, во 2—94,6% ($p=0,395$).

Одним из наиболее сложных заданий для респондентов стал восьмой вопрос, который заключался в выборе варианта, свидетельствующего о выраженной клинической симптоматике ХОБЛ.

При первичном тестировании лишь 24,3% врачей смогли определить верный ответ, указав вариант «показатели $CAT \geq 10$, $mMRC \geq 2$ ». При повторном тестировании наблюдалось значительное улучшение результатов: 75,7% слушателей корректно определили признаки выраженной клинической симптома-

тики ($p < 0,001$). Структура ответов в обоих этапах представлена в табл. 2.

Было проведено сравнение уровней ответов, исходя из наличия или отсутствия у врачей категории. Выяснилось, что из врачей без категории ($n=23$) в 1 этапе верный ответ дали 7 (30,43%) человек, из врачей с категорией ($n=14$) справились 2 (14,28%) ($p=0,267$); во 2 этапе результаты улучшились и составили 20 (86,95%) и 8 (57,14%) человек соответственно ($p=0,098$).

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, именно тест CAT (COPD Assessment Test) и шкала mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) на основании субъективных данных, полученных от пациента, позволяют установить выраженность клинической симптоматики. Она считается выраженной при наборе 10 и более баллов в CAT и 2 и более баллов в mMRC [6].

Таблица 2

Структура ответов на 8 вопрос

Table 2

The structure of the answers to the 8th question

Вариант ответа	1 этап	2 этап
Лейкоцитоз в анализе крови, $SpO_2 < 95\%$	5 человек (13,5%)	3 человек (8,1%)
Показатели $SAT \geq 10$, $mMRC \geq 2$ (верно)	9 человек (24,3%)	28 человек (75,7%)
$СОЭ > 15$ мм/ч, $ОФВ_1 < 70\%$	1 человек (2,7%)	0 человек (0%)
$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 < 50\%$	22 человек (59,5%)	6 человек (16,2%)
Затрудняюсь ответить	0 человек	0 человек

Из ошибочных вариантов чаще всего в структуре ответов встречался « $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 < 50\%$ » (59,5 и 16,2% ответов в 1 и 2 этапе, соответственно). Данные показатели устанавливаются на основании данных спирометрии и свидетельствуют не о выраженности клиники заболевания, а о наличии бронхообструкции и её степени, хотя степень обструкции, конечно же, коррелирует с тяжестью заболевания [1].

В девятом вопросе необходимо было выбрать подходящее утверждение (из предложенных) относительно лечения/контроля ХОБЛ. Правильный ответ звучал, как «Противогриппозная вакцинация снижает смертность больных ХОБЛ».

При первичном тестировании его указали менее половины врачей (48,6%), при повторном — результат улучшился и составил уже 86,5% ($p < 0,001$). При этом из врачей с категорией и без неё в 1 этапе справились по 9 (64,28 и 39,13%) человек в каждой группе ($p = 0,138$), во 2–13 (92,85%) и 20 (86,95%) врачей, соответственно ($p = 0,576$).

Одним из направлений иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у пациентов с ХОБЛ является вакцинация против респираторных инфекций, что играет ключевую роль в предотвращении обострений и вторичных осложнений у этих больных. Известно, что именно вирус гриппа вызывает от 3 до 20% всех инфекционных обострений этого заболевания, и благодаря своевременной иммунопрофилактике можно значительно уменьшить частоту и тяжесть обострений ХОБЛ [6, 7].

Вопросы анкеты с 10 по 19 относились к разделу «Лечение» и затрагивали тактику при стабильном течении ХОБЛ и обострениях заболевания. Как показали результаты анкетирования, данный раздел вызвал значительные затруднения у врачей, особенно в 1 этапе.

В десятом вопросе необходимо было выбрать наиболее оптимальный тип доставочного устройства у пациента с плохой координацией и низкой

скоростью вдоха (< 30 л/мин). Правильный ответ («респимат или небулайзер») указали при первичном тестировании 62,2% врачей, при повторном — 78,4% ($p < 0,128$).

В одиннадцатом вопросе необходимо было выбрать разработанную для лечения ХОБЛ комбинацию препаратов с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА), которая используется в одном доставочном устройстве. На выбор предлагались такие варианты ответа: М-холинолитик; ИГКС; ИГКС, М-холинолитик (правильный ответ); Метилксантин, ИГКС. Также предусматривался ответ «Затрудняюсь ответить».

При первичном тестировании уровень верных ответов составил 32,4%, при повторном он вырос вдвое и достиг 64,9% ($p = 0,006$), что свидетельствует о значительном улучшении результата.

Двенадцатый вопрос заключался в выборе назначения стартовой базисной терапии для большинства больных ХОБЛ. Согласно актуальным на момент составления анкеты клиническим рекомендациям, предлагалось использовать бронходилататоры длительного действия в монотерапии или комбинации, к которым относят такие группы, как длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ) и ДДБА. Наблюдалось выраженное улучшение уровня верных ответов: с вопросом справились 48,6 и 83,8% слушателей в 1 и 2 этапе анкетирования, соответственно ($p = 0,002$).

Тринадцатый вопрос, напротив, предлагал выбрать группу препаратов, которые не рекомендуются к назначению в качестве стартовой базисной терапии ХОБЛ большинству пациентов. Такой группой считаются ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды), и для их назначения необходимы показания в виде выраженной эозинофилии крови или бронхиальной астмы в анамнезе. При первичном анкетировании ИГКС выбрали 51,4% врачей, а при повторном — 91,9% ($p < 0,001$). Структура ответов представлена в табл. 3.

Таблица 3

Структура ответов на 13 вопрос

Table 3

The structure of the answers to question 13

Вариант ответа	1 этап	2 этап
ДДБА	6 человек (16,2%)	2 человека (5,4%)
ИГКС (верно)	19 человек (51,4%)	34 человека (91,9%)
ДДАХ	4 человека (10,8%)	0 человек (0%)
ДДБА+ДДАХ	8 человек (21,6%)	1 человек (2,7%)
Затрудняюсь ответить	0 человек	0 человек

Четырнадцатый вопрос заключался в выборе базисной терапии ХОБЛ при развёрнутой симптоматике заболевания и низком риске обострений. В такой клинической ситуации, до обновления российских клинических рекомендаций в 2021 г., было рекомендовано длительное применение одного из бронходилататоров длительного действия (ДДАХ или ДДБА), однако в последних версиях клинических рекомендаций и GOLD сразу рекомендована комбинированная терапия ДДАХ и ДДБА [1, 6, 9, 13]. Наиболее подходящий вариант ответа при первичном прохождении анкетирования выбрали 45,9% опрошенных врачей. После прохождения курсов наблюдалось значительное улучшение знаний: корректный вариант был указан в 97,3% анкет ($p < 0,001$). В 1 этапе верный ответ дали 5 (35,71%) врачей с категорией и 12 (52,17%) — без неё ($p = 0,330$), а во 2–13 (92,85%) и 23 (100%) слушателя, соответственно ($p = 0,8$).

В пятнадцатом вопросе следовало определить тактику терапии при ХОБЛ с выраженной симптоматикой и высоким риском обострений. Актуальным корректным выбором препаратов для стартовой терапии также являются бронходилататоры длительного действия в комбинации [13]. В клинических рекомендациях до 2021 г., помимо комбинации, также верной тактикой являлось назначение монотерапии ДДАХ [1]. Верный ответ дали 40,5 и 64,9% врачей в 1 и 2 этапе, соответственно ($p = 0,037$).

Для достижения более устойчивой бронходилатации и облегчения симптомов обструкции рекомендуется применять комбинации бронходилататоров с различными механизмами действия, при этом, при наличии кардио-коморбидности, предпочтение отдаётся антихолинергическим препаратам [8, 9].

В шестнадцатом вопросе требовалось определить препараты при обострении ХОБЛ средней степени тяжести. 56,8% врачей справились с первичным тестированием, указав вариант с комбинацией β_2 -агонистов короткого действия, антимикробным препаратом и/или системными глюкокортикостероидами.

При повторном тестировании результат составил 75,7% ($p = 0,086$).

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [6]. При частых обострениях у больных ХОБЛ в течение длительного времени (до нескольких недель) ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена [14], заболевание прогрессирует быстрее [15], происходит значимое снижение качества жизни [16], что сопряжено с существенными экономическими расходами [6, 17]. Более того, в случае респираторных инфекций у больных ХОБЛ декомпенсируются сопутствующие хронические заболевания [18]. Тяжёлое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти больных [19].

Семнадцатый вопрос анкеты заключался в препарате, который используется с целью профилактики обострений ХОБЛ у пациента с эозинофилией крови $>300/\text{мкл}$ или БА в анамнезе. Перечисленные условия служат показаниями для назначения ИГКС, эффективность которых имеет связь с концентрацией эозинофилов в крови [11]. Корректный ответ при первичном прохождении анкеты дали 56,8% врачей. Во 2 этапе правильно ответили уже 91,9%, демонстрируя улучшение своих знаний по данной теме ($p < 0,001$).

Верный ответ дали 11 (78,57%) врачей с категорией и 10 (43,47%) среди тех, у кого её не было ($p = 0,037$), что демонстрирует более высокий изначальный уровень знаний у врачей с наличием категории. Во 2 этапе справились 13 (92,85%) и 21 (91,3%) специалистов, соответственно ($p = 0,867$).

Наибольшие трудности возникли у врачей при решении восемнадцатого вопроса, где требовалось подобрать препараты для эмпирической антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ нетяжёлого течения и без факторов риска. Отечественные клинические рекомендации предлагают в таких случаях использовать амоксициллин, макролиды и пероральные цефалоспорины 3 поколения [1, 8]. Только 8,1% респондентов в 1 этапе смогли указать однозначно

верный ответ, подразумевающий выбор всех трёх групп антибиотиков, однако при повторном прохождении корректно ответили уже более половины врачей (56,8%, $p < 0,001$). Многие врачи выбирали лишь частично верный ответ, не указывая все подходящие препараты, однако часть выбирала и некорректный вариант.

При первом этапе исследования чаще всего выбирали комбинацию — амоксициллин/макролиды, на втором этапе — амоксициллин, макролиды, пероральные цефалоспорины 3 поколения.

Амоксициллин был указан 25 раз (67,57%) при первом тестировании и 27 (72,97%) — при повторном, макролиды — 20 и 26 раз (54,05 и 70,27%), пероральные цефалоспорины 3 поколения — 11 и 22 (29,72 и 59,45%) раз, соответственно. Данные представлены на рис. 3.

Среди врачей с категорией в 1 этапе полностью с ответом не справился никто, среди врачей без категории корректный ответ указали 3 человека ($p=0,159$). Во 2 этапе справились 10 (71,42%) и 11 (47,82%) врачей, соответственно ($p=0,16$).

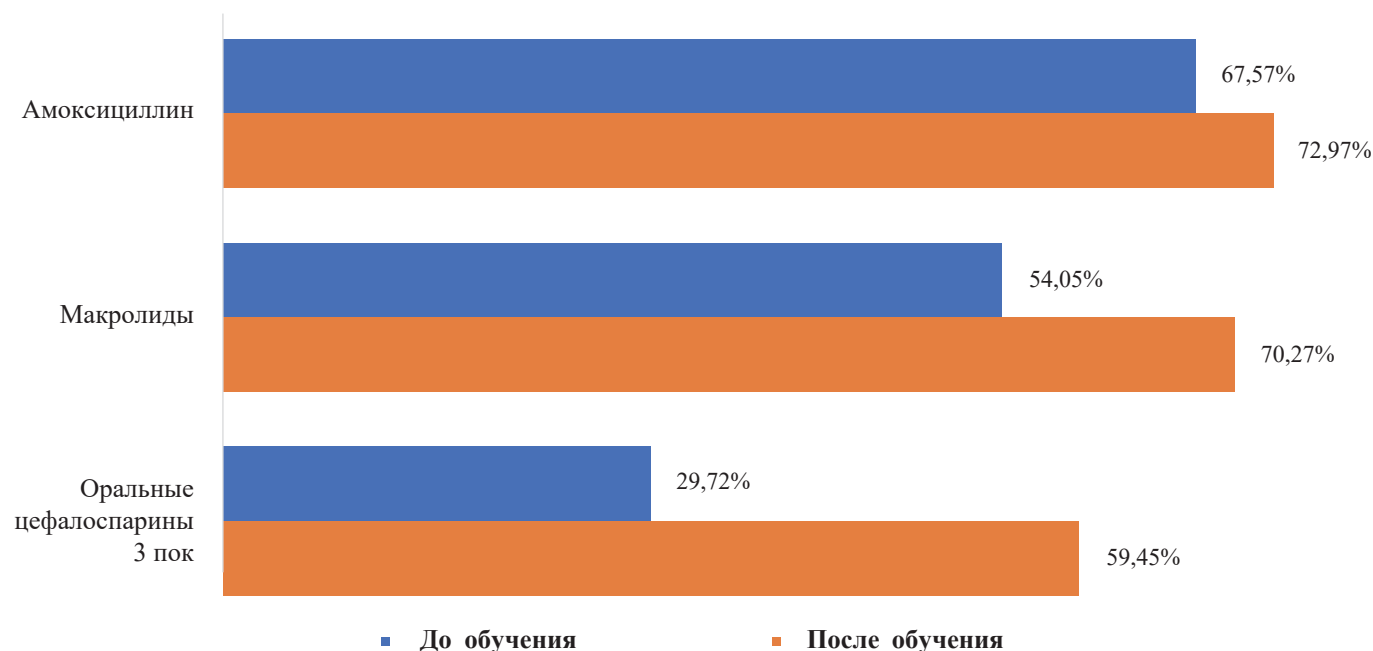


Рис. 3. Выбор корректных препаратов в 18-м вопросе «до — после»
Fig. 3. Choosing the right drugs in question 18 "before — after"

Также сложным оказался и следующий, девятнадцатый вопрос. В нём необходимо было подобрать группы препаратов выбора при антибиотикотерапии для пациентов с обострением ХОБЛ тяжёлого течения или при наличии факторов риска. Однозначно верный ответ (амоксициллин/клавуланат и респираторные фторхинолоны) указали 13,5% врачей в 1 этапе. После курсов повышения квалификации слушатели продемонстрировали значительное улучшение результатов: корректный ответ дали 70,3% врачей ($p < 0,001$).

С 1 этапом справились только 5 врачей с категорией (35,71%) и 0 слушателей среди тех, кто её не имел ($p=0,003$), что свидетельствует о значимых различиях в группах. Во 2 этапе успешно ответили 12 (85,71%) врачей с категорией и 14 (60,86%) — без неё ($p=0,109$).

При указанных в вопросе условиях (тяжёлое обострение, факторы риска) рекомендуется в качестве

препаратов 1-й линии использовать амоксициллин/клавуланат либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [12].

Два последних вопроса анкеты (№ 20 и 21) были размещены в анкете ASCO с целью выяснения отношения врачей к вакцинации против гриппа (20-й вопрос) и против пневмококковой инфекции (21-й вопрос) для пациентов с ХОБЛ. Все респонденты в обоих этапах порекомендовали иммунопрофилактику в обоих вопросах.

Вакцинация против пневмококковой инфекции может снизить заболеваемость пневмококковой пневмонией у пациентов с ХОБЛ, тем самым снижая риск осложнений [8]. Значимость противогриппозной вакцины освещена в статье выше.

Таким образом, проведение двухэтапного «среза знаний» позволило выявить и зафиксировать динамику в уровне знаний слушателей и отследить эффективность курсов повышения квалификации (ПК).

Использование подобных анкетирований у медицинских специалистов позволяет оценивать соответствие знаний врачей актуальным рекомендациям, запланировать и провести максимально эффективные курсы ПК, опираясь на знания из реальной практики [20].

Выводы / Conclusions

В ходе анализа результатов анкетирования была обнаружена значительная положительная динамика в уровне знаний врачей. Улучшение показателей при повторном исследовании указывает на эффектив-

ность курсов повышения квалификации, особенно в разделе «Лечение», где наблюдалась наилучшая динамика. Однако некоторые вопросы по-прежнему остались сложными для респондентов.

Авторы считают, что создание и реализация эффективных программ непрерывного образования медицинских специалистов будет способствовать повышению качества диагностики и терапии заболеваний в клинической практике. Медицина — наука, которая постоянно развивается и никогда не стоит на месте, поэтому каждому врачу необходимо расширять свои знания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы указывают, что конфликт интересов не заявлен.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Бонцевич Р. А.* — концепция исследования, разработка концепции статьи, редактирование статьи; *Сандакова К. И.* — написание статьи, расчеты; *Воронова А. Э.* — написание статьи, обзор литературы; *Завиткевич Г. И.* — редактирование статьи, написание статьи, расчеты; *Максимов М. Л.* — сбор и обработка материала, редактирование статьи.

Финансирование

Данное исследование проводилось без спонсорской помощи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бонцевич Роман Александрович — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №2, начальник Медицинского научно-образовательного центра, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Российская Федерация; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Казань, Российская Федерация; врач — терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bontsevich@bsu.edu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

РИНЦ SPIN-код: 5336–7800

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors point out that no conflict of interest has been declared.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Bontsevich RA* — research concept, development of the article concept, editing the article; *Sandakova KI* — writing the article, calculations; *Voronova AE* — writing the article, literature review; *Zavitkevich GI* — editing the article, writing the article, calculations; *Maksimov ML* — collection and processing of material, editing the article.

Funding

This study was conducted without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Roman A. Bontsevich — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Head of the Medical Research and Educational Center, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russian Federation; internist, pulmonologist, clinical pharmacologist

Corresponding author

e-mail: bontsevich@bsu.edu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

RSCI SPIN code: 5336–7800

Сандакова Ксения Игоревна — студент Медицинского института, стажер-исследователь Медицинского научно-образовательного центра, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4110-596X>

Воронова Анастасия Эдуардовна — студент Медицинского института, стажер-исследователь Медицинского научно-образовательного центра, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2517-4967>

Завиткевич Георгий Ильич — студент Медицинского института, стажер-исследователь Медицинского научно-образовательного центра, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>

Максимов Максим Леонидович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанской государственной медицинской академии — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Казань, Российская Федерация; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Ksenya I. Sandakova — Student of the Medical Institute, Researcher of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4110-596X>

Anastasia E. Voronova — Student of the Medical Institute, Researcher of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2517-4967>

Georgy I. Zavitkevich — Student of the Medical Institute, Researcher of the Medical Scientific and Educational Center, Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>

Maxim L. Maximov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief freelance specialist — Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russian Federation; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Health Care Organization, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Список литературы / References

1. Российское респираторное общество. *Хроническая Обструктивная Болезнь Легких. Клинические Рекомендации*. 2018. Российское респираторное общество. [Russian Respiratory Society. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Recommendations*. 2018. Russian Respiratory Society. (In Russ.)]. file:///d:/Users/user/Downloads/%D0%9A%D0%A0603.pdf
2. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. Available from: <http://www.who.int/evidence>
3. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Vovk YR, et al. Comparative assessment of physicians' and senior medical students' basic knowledge in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(1):67-75. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.34072>.
4. Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Вовк Я.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II. *Врач*. 2020;31(7):68-74. [Bontsevich R, Shersheva A, Vovk Ya, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: the assessment of a therapist's knowledge. The results of the ASCO-II study. *Vrach*. 2020;31(7):68-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-13>.
5. Bontsevich RA, Adonina AV, Vovk YR et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives of Razi Institute*. 2022;77(1):439-447. <https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356613.1882>.
6. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
7. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В., и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):62-69. [Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV, et al. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2016;88(5):62-69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688562-69>.
8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356-392. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines

- on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(3):356-392. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
9. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med*. 2024 Jan;12(1):15-16. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00461-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00461-7).
 10. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике. *Пульмонология*. 2014;(5):101-110. [Aysanov ZR, Chernyak AV, Kalmanova EN. Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *PULMONOLOGIYA*. 2014;(5):101-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-101-110>.
 11. Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Шикалева А.А. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких. Часть 1: Основные и дополнительные группы лекарственных средств, применяемые в терапии ХОБЛ. *Терапевт*. 2024;(10):43-61. [Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Modern pharmacotherapy approaches to treating chronic obstructive pulmonary disease. Part 1: Main and additional groups of drugs used in COPD therapy. *Therapist*. 2024;(10):43-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2410-04>.
 12. Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Шикалева А.А. Терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевт*. 2024;(12):46-55. [Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapist*. 2024;(12):46-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2412-06>.
 13. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587-594. [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(5):587-594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>.
 14. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):354-61. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041830>.
 15. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):847-52. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
 16. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>.
 17. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002 May;121(5):1449-55. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1449>.
 18. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1224-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109906>. Erratum in: *Eur Respir J*. 2007 Aug;30(2):401.
 19. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1852-7.
 20. Бонцевич Р.А. Образовательная фармакоэпидемиология и «знания из реальной практики». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(4):44-52. [Bontsevich RA. Educational pharmacoepidemiology and "Real-World Knowledge". *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(4):44-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-062>. EDN: DVBLIV.



Резолюция Совета экспертов по применению пазуфлоксацина

Аннотация

Резолюция Совета экспертов посвящена применению фторхинолонов, в частности препарата пазуфлоксацин, в условиях роста антибиотикорезистентности. Отмечается, что фторхинолоны, особенно парентеральные формы, остаются важным инструментом в лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, такими как ESBL-продуцирующие *E. coli* и *K. pneumoniae*. Однако рост резистентности к традиционным фторхинолонам (например, ципрофлоксацину и левофлоксацину) требует поиска новых решений. Пазуфлоксацин, как новый представитель фторхинолонов, обладает низкой перекрёстной резистентностью, широким спектром действия и высокой эффективностью при низких дозах. Препарат демонстрирует минимальную токсичность, включая низкий риск развития нейро-, кардио- и фототоксичности, а также отсутствие риска тендинитов. Клинические исследования подтверждают его эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, мочевыводящей системы и других нозологий. Эксперты рекомендуют внедрение пазуфлоксацина в реальную клиническую практику, особенно для пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и поражений центральной нервной системы. Также предложено проведение пострегистрационных исследований для оценки эффективности и безопасности препарата в российской популяции и рассмотрение включения его в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Ключевые слова: пазуфлоксацин; фторхинолоны

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов по применению пазуфлоксацина. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):64–68. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-64-68>. EDN: TIDCED

Поступила: 15.02.2025. **В доработанном виде:** 17.03.2025. **Принята к печати:** 23.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Resolution of the Expert Council on the use of pazufloxacin

Abstract

The resolution of the Expert Council is devoted to the use of fluoroquinolones, in particular pazufloxacin, in the context of increasing antibiotic resistance. It is noted that fluoroquinolones, especially parenteral forms, remain an important tool for treating infections caused by resistant bacterial strains, such as ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. However, the growth of resistance to traditional fluoroquinolones (for example, ciprofloxacin and levofloxacin) requires a search for new solutions. Pazufloxacin, as a new representative of fluoroquinolones, has low cross-resistance, a broad spectrum of action, and high efficacy at low doses. The drug demonstrates minimal toxicity, including a low risk of neuro-, cardio- and phototoxicity, as well as no risk of tendinitis. Clinical studies have confirmed its effectiveness for treating respiratory tract infections, urinary tract infections, and other nosologies. Experts recommend the introduction of pazufloxacin into clinical practice, especially for patients at risk of developing cardiovascular complications and central nervous system lesions. It is also proposed to conduct post-registration studies to assess the effectiveness and safety of the drug in the Russian population and consider including it in the list of vital and essential drugs.

Keywords: pazufloxacin; fluoroquinolones

For citation: Resolution of the Expert Council on the use of pazufloxacin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):64–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-64-68>. EDN: TIDCED

Received: 15.02.2025. **Revision received:** 17.03.2025. **Accepted:** 23.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Информационная справка / Information note

Антибиотикорезистентность (АБР) является угрозой глобального характера и фторхинолоны (ФХ), как класс препаратов, также демонстрируют здесь негативные тенденции. Согласно данным Все-

мирной организации здравоохранения, оценивая установленные суточные дозы (Defined Daily Doses; DDD), авторы обнаружили, что наибольший рост потребления антибактериальных препаратов (АБП) в стационаре приходился именно на группу ФХ: с 18 DDD в 2010 г., до 29 DDD в 2022 г. [1].

В период с 2009 по 2017 гг. наибольший рост потребления был обнаружен для левофлоксацина (на 17%); для остальных ФХ он либо не претерпел значительных изменений (ципрофлоксацин, моксифлоксацин), либо, наоборот, снизился (норфлоксацин) [2]. В России, по данным IQWiA, наблюдается следующая тенденция за период 2016 по 2024 гг.: в системе государственных закупок зафиксировано стабильное снижение потребления пероральных фторхинолонов: падение в DDD составило около 32%, при этом потребление парентеральных форм фторхинолонов продолжает расти, и за период с 2016 по 2024 гг. рост DDD составил 24%. Наибольший рост показали: левофлоксацин (с 229 до 399 DDD) и моксифлоксацин (с 43 до 200 DDD). На фоне этих данных очевидна более высокая потребность в парентеральных фторхинолонах, которые будут отличаться лучшим профилем безопасности и большей эффективностью в сравнении с классическими фторхинолонами. по данным IQWiA [3].

В основе широкого использования ФХ лежит их несомненно высокая ценность. Многочисленные исследования демонстрируют эффективность ФХ в терапии инфекций, вызванных штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Более того, для ФХ были обнаружены преимущества в сравнении с карбапенемами. Однако АБР не минует эту группу препаратов и доля резистентных, например, к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в РФ в 2015 г. составляла 61,2% [4], среди изолятов *Enterococcus* spp. — 68,2%, *A. baumannii* обнаружил практически абсолютную резистентность к данному ФХ — 99% [5]. Рост резистентности основных патогенов к левофлоксацину также нагляден: среди изолятов *Enterococcus* spp. резистентно было 50%, *E. coli* — 32,06%, *Klebsiella* spp. — 25,64% [6].

Чтобы сохранить высоко эффективную опцию терапии ФХ представляется разумным использование представителей, ранее широко не применявшихся в клинической практике и имеющих потенциал противодействия распространению АБР.

Пазуфлоксацин, как ранее широко не применявшийся в России и обладающий низкой перекрёстной резистентностью, в такой парадигме, представляется наиболее обоснованным выбором. Препарат представляет собой ФХ с выраженным бактерицидным действием в отношении широкого спектра возбудителей. Бактерицидный эффект реализуется при использовании препарата в сравнительно низких дозах, 300 мг и 500 мг два раза в сутки, за счёт максимальной пиковой концентрации и минимального

периода полувыведения, что минимизирует риск развития токсических реакций.

После однократного внутривенного введения пазуфлоксацина среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) для дозы 500 мг составила 18,6 мг/л, для дозы 1000 мг — 35,4 мг/л [7]. Для сравнения: у левофлоксацина C_{max} , согласно общей характеристике лекарственного препарата, для дозы 500 мг составляет 6,2 мг/л, а для моксифлоксацина при внутривенной дозе 400 мг в течение 1 часа C_{max} — 4,1 мг/л.

Наличие аминоклопропильной группы в составе, наряду с типичными для третьего поколения особенностями строения обуславливает наличие широкого спектра действия и способность выражено ингибировать оба фермента, топоизомеразу IV и ДНК-гиразу. Также эта способность может, отчасти, объяснить низкую кросс-резистентность к препарату.

Более селективное ингибирование ДНК-гиразы бактерий и топоизомеразы позволяет снизить судорожную активность, и в целом снизить токсичность. Блокада одновременно двух ферментов позволяет ФХ обеспечить максимально выраженный бактерицидный эффект. Обнаруженное для пазуфлоксацина отношение МПК_{gyrA}/МПК_{grlA}, равное 1, делает этот препарат более близким четвёртому поколению ФХ.

Результаты микробиологических исследований демонстрируют значения МПК пазуфлоксацина в отношении исследуемых изолятов, позволяющие предположить высокий уровень эффективности при клиническом применении. В отношении ряда исследованных культур продемонстрирована чувствительность к низким значениям пазуфлоксацина [8], при отсутствии чувствительности к другим препаратам группы фторхинолонов, что в свою очередь подтверждает имеющиеся данные об отсутствии перекрёстной резистентности с препаратами данной группы.

Клинические исследования пазуфлоксацина свидетельствуют о высоком уровне эффективности в терапии инфекций различной локализации. Пазуфлоксацин показал высокую эффективность в лечении обострений хронических респираторных заболеваний (88,9%) [9]. Терапия бактериальной пневмонии, вызванной различными возбудителями, продемонстрировала излечение у 81,8% (81 из 99) пациентов. Эрадикация составляла 96,8% при всех пневмониях, а в случае пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* — 100%. Терапия пиелонефрита была успешна в 81% случаев [10]. В случае осложнённых инфекций мо-

чевыделительных путей пазуфлоксацин был эффективнее цефтазида 92,5% излечения против 87,4% [11]. В целом ряде исследований пазуфлоксацин был эффективен, в 80–100% случаев. В том числе при вторичных инфекциях при травмах, ожогах, операционных ранах и т. п., пневмонии, перитоните, холецистите, холангите, абсцессе печени, аднексите, параметрите, простатите.

Так как заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из ведущих причин смертности в России и учитывая, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто имеют сопутствующие инфекции, требующие терапии традиционными фторхинолонами, которые на 85% увеличивают риск аритмии и на 71% — риск сердечно-сосудистой смертности. Исследований с подобными данными касательно пазуфлоксацина не обнаружено [12]. Эти данные подчёркивают важность поиска альтернативных решений, таких как пазуфлоксацин, который демонстрирует значительно меньшую частоту побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

В России ежегодно в стационарах может проходить лечение более миллиона (1 216 181) пациентов с судорожным синдромом [13, 14]. Результаты исследований демонстрировали самую низкую просудорожную активность пазуфлоксацина в сравнении с эноксацином, норфлоксацином, ломефлоксацином, ципрофлоксацином, левофлоксацином, офлоксацином [15]. Эти результаты свидетельствуют о том, что пазуфлоксацин обладает слабой противосудорожной активностью.

Совокупность опубликованных данных указывает на низкую частоту нежелательных лекарственных реакций на фоне приёма пазуфлоксацина, в частности, для него был продемонстрирован низкий потенциал нейро-, кардио- и фототоксичности, данный препарат отсутствует в перечне ФХ с доказанным риском тендинитов и разрывов сухожилий.

Все вышеперечисленные данные, по мнению участников Совета экспертов, делает данный препарат ценным инструментом антибиотикотерапии для широкого круга нозологий в современных условиях.

Резолюция / Resolution

Участники Совета экспертов сформулировали следующие рекомендации по внедрению в реальную клиническую практику антибактериальной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций пазуфлоксацина:

1. Пазуфлоксацин обладает лучшим профилем безопасности относительно других зарегистрированных в РФ фторхинолонов.
2. Особая востребованность в пазуфлоксацине предполагается среди пациентов с риском удлинённого интервала QT различной этиологии.
3. Также востребованность в пазуфлоксацине предполагается среди пациентов с предшествующими поражениями центральной нервной системы, учитывая более низкую нейротоксичность в сравнении с другими фторхинолонами.
4. Основываясь на данных о строении, фармакокинетики, клинических исследованиях можно прогнозировать низкую или отсутствующую перекрёстную резистентность пазуфлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами.
5. Разработка и внедрение программы пострегистрационных исследований пазуфлоксацина необходимо для оценки эффективности и безопасности в российской популяции. Это позволит оценить эффективность и безопасность препарата в РФ.
6. Рассмотреть возможность внесения в методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами», с учётом всех клинических и микробиологических данных.
7. Предложить компании производителю пазуфлоксацина рассмотреть возможность подачи досье препарата на рассмотрение комиссии по включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.
8. Отсутствие критериев чувствительности не должно ограничивать эмпирическое применение препарата при внебольничных инфекциях. Рекомендуется параллельно, с использованием в реальной клинической практике, продолжить микробиологические исследования для разработки критериев чувствительности.

Список Совета экспертов / List of the Council of Experts

1. **Арутюнов Григорий Павлович** — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва.
1. **Гусаров Виталий Геннадьевич** — д. м. н., доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, зам. генерального директора по лечебной работе, главный врач стационара, ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

2. **Зырянов Сергей Кенсаринович** — д. м. н., профессор, зам. главного врача по терапии ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва.
3. **Журавлева Марина Владимировна** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, зам. директора центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Главный внештатный специалист –клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва.
4. **Козлов Роман Сергеевич** — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, президент МАКМАХ, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности МЗ РФ, Смоленск.
5. **Кулабухов Владимир Витальевич** — к. м. н., доцент, Президент Российского сепсис-форума, ведущий научный сотрудник «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского», член Президиума правления Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, член Координационного совета Ассоциации анестезиологов и реаниматологов, Москва.
6. **Полушин Юрий Сергеевич** — академик РАН, профессор, д. м. н., заслуженный врач РФ, почётный президент Федерации анестезиологов и реаниматологов России, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Санкт-Петербург.
7. **Рамазанов Ганипа Рамазанович** — к. м. н., заместитель директора — руководитель РСЦ ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва.
8. **Тарловская Екатерина Иосифовна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, Нижний Новгород.
9. **Шлык Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, заместитель президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург.
10. **Щеголев Алексей Валерианович** — д. м. н., доцент, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ, Главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по Здравоохранению, Санкт-Петербург.

Список литературы / References

1. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., и др. Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023; 25(4):395-400. DOI: 10.36488/cmac.2023.4.395-400 [Gomon YuM, Kolbin AS, Arepyeva MA, et al. Antimicrobial drug consumption in the Russian Federation (2008–2022): pharmacoepidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023; 25(4):395-400. DOI: 10.36488/cmac.2023.4.395-400].
2. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, et al. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jul 26;76(12 Suppl 2):ii37–ii44. doi: 10.1093/jac/dkab176.
3. По данным базы данных IQWiA за период с 2016 по 2024 гг. Дата обращения: 10.02.2025 г. [Based on IQWiA database data for the period from 2016 to 2024. Accessed: 10.02.2025.].
4. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомальных патогенов. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2018;20(3):164–171. DOI:10.36488/cmac.2018.3.164-171. [Skleenova EYu, Azyzov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(3):164–171. (In Russ.). doi: 10.36488/cmac.2018.3.164-171.
5. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84–114. [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multi-resistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of ANESTHESIOLOGY*.

- LOGY AND RESUSCITATION. 2022;19(2):84-114. (In Russ.)). doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
6. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, et al. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel)*. 2024 Jan 9;14(1):106. doi: 10.3390/life14010106.
7. Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: Dosing considerations for prostatitis. *J Infect Chemother*. 2017;23(12):809-813. doi:10.1016/j.jiac.2017.08.005.
8. Данные микробиологического исследования (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) 2025 «Анализ распределения значений минимальных подавляющих концентраций антибиотиков группы фторхинолонов в отношении клинических изолятов микроорганизмов» от «26» ноября 2024 года № 2611-24-60АФ [Microbiological research data (Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation) 2025 "Analysis of the distribution of values of minimum inhibitory concentrations of antibiotics of the fluoroquinolone group in relation to clinical isolates of microorganisms" dated November 26, 2024 No. 2611-24-60AF. (In Russ.)].
9. Kodama Y, Hori S, Tominaga S, et al. [Evaluation of clinical effectiveness of Pazufloxacin Mesilate in acute exacerbation of chronic respiratory diseases]. *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi*. 2008 Oct;46(10):781-7. Japanese.
10. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al. *In vitro* activities of pazufloxacin, a novel injectable quinolone, against bacteria causing infections in obstetric and gynecological patients. *Chemotherapy*. 1999 May-Jun;45(3):154-7. doi: 10.1159/000007177.
11. Kumazawa J, Matsumoto T, Tsukamoto T, et al. A comparative study of pazufloxacin mesilate (T-3762) and ceftazidime (CAZ) in the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinohon Journal of Urology*. 2000;62(8):472-500.
12. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf*. 2019 Apr;42(4):529-538. doi: 10.1007/s40264-018-0751-2.
13. Корхмазов В.Т. Динамика основных показателей работы больничного сектора системы здравоохранения России. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(4):84-94. [Korkhmazov VT. Dynamics of key indicators of work of the hospital sector of the health care system of Russia. ORGZDRAV: novosti, mneniya, obucheniye. *Vestnik VSHOUZ [HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ]*. 2021;7(4):84-94. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-84-94.
14. Beaty S, Rosenthal N, Gayle J, et al. Epidemiology and injectable antiseizure medication treatment patterns of seizure patients treated in United States hospitals. *Front Neurol*. 2022 Sep 12;13:941775. doi: 10.3389/fneur.2022.941775.
15. Fukuda H, Kawamura Y. [Drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration]. *Jpn J Antibiot*. 2002 Jun;55(3):270-80. Japanese.



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru

ПАЗУФЛОКСАЦИН, 5 МГ/МЛ



- *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*

- сепсис
- вторичные бактериальные инфекции, развившиеся при травмах, ожогах или в послеоперационном периоде
- пневмония
- абсцесс легкого
- вторичные бактериальные инфекции при хронических респираторных заболеваниях
- осложненный цистит и пиелонефрит
- бактериальный простатит (острый и хронический)
- интраабдоминальные инфекции (перитонит, внутрибрюшной абсцесс, холецистит, холангит, абсцесс печени)
- гинекологические инфекции (аднексит, параметрит)¹

- Обладает минимальным потенциалом для удлинения интервала QT в сравнении с другими фторхинолонами^{2,4,5}
- Имеет минимальную судорожную активность в сравнении с другими фторхинолонами^{3,4,5}



Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.
Препарат имеет противопоказания, перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению и (или) общей характеристикой лекарственного препарата «Пазуtrend» ЛП-0070109 от 03.10.2024.
Претензии принимаются: ООО «АлФарма» 127247, г. Москва, в/н. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помеш. 4541r4, +7 (495) 744 30 00.
Дополнительная информация по Фармаконадзору доступна на сайте ООО «АлФарма»: <https://al-farma.com/farmakonadzor/>.
Л-084/PM-03.2025. На правах рекламы.

