

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2023 том 3 №3





ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колбин Алексей Сергеевич
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов Сергей Кенсаринович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. м. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Павлыш Андрей Владиславович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. н., г. Москва, Россия

Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженев Василий Вячеславович
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляков Николай Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
Звартау Эдвин Эдуардович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Петров Владимир Иванович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-OKi.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка
сайта
🏠 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 12.10.2023.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку
зрения редакции. Редакция не несёт ответственности
за достоверность информации, содержащейся в реклам-
ных материалах.

САЙТЫ

ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru
Patient-Oriented.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика:
данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина
и фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-OKi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Пиперацillin-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике <i>Гомон Ю. М.</i>	1
--	---

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономическая оценка вакцинации детей от коклюшной инфекции в городе Москва <i>Светличная С. В., Мазанкова Л. Н., Попович Л. Д., Елагина Л. А.</i>	8
---	---

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Аналитический доклад Международного совета по гармонизации «Международная гармонизация терминологии доказательств, получаемых на основе данных реальной клинической практики, и согласование общих принципов планирования и представления результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики с акцентом на эффективность лекарств» <i>Радаева К. С., Ниязов Р. Р.</i>	20
--	----

Анализ подходов FDA по использованию данных электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений <i>Радаева К. С., Пчелинцев М. В.</i>	28
---	----

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

Возможности машинного обучения для диагностики орфанных заболеваний <i>Дмитриева Н. Ю.</i>	36
---	----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real-world practice <i>Gomon YuM</i>	1
---	---

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

The economic evaluation of a vaccination against pertussis infection in children in Moscow <i>Svetlichnaya SV, Mazankova LN, Popovich LD, Elagina LA</i>	8
---	---

INTERNATIONAL EXPERIENCE

ICH Reflection paper on proposed international harmonization of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of drugs <i>Radaeva KS, Niyazov RR</i>	20
--	----

Analyzing FDA's approaches to using electronic health record and medical claims data to support regulatory decision making <i>Radaeva KS, Pchelintsev MV</i>	28
---	----

ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Machine learning capabilities for the diagnosis of orphan diseases <i>Dmitrieva NYu</i>	36
--	----

Пиперациллин-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике

Гомон Ю. М.  1, 2

¹ – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² – СПбГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Выполнен обзор литературы, касающийся оценки эффективности и безопасности применения комбинированного антисинегнойного защищённого уреидопенициллина пиперациллина/тазобактама. Проведённые рандомизированные клинические исследования и их метаанализ продемонстрировали, что пиперациллин/тазобактам среди некарбапенемных β -лактамов является равноэффективной альтернативой карбапенемам при лечении тяжёлых инфекций, в том числе вызванных штаммами-продуцентами β -лактамаз расширенного спектра действия, вне зависимости от локуса инфекции. Также пиперациллин/тазобактам может быть применён в случаях необходимости проведения деэскалации при терапии карбапенемами. Применение указанной стратегии антимикробной терапии оправдано не только с клинической, но и экономической точки зрения.

Ключевые слова: пиперациллин/тазобактам; бета-лактамы; бета-лактамазы расширенного спектра действия; тяжёлые инфекции

Для цитирования:

Гомон Ю. М. Пиперациллин-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>

Поступила: 12 сентября 2023 г. **Принята:** 20 сентября 2023 г. **Опубликована:** 12 октября 2023 г.

Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real-world practice

Yulia M. Gomon.  1, 2

¹ – First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² – Hospital of the Holy Great Martyr George, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

A review of the literature concerning the efficacy and safety of combined anti-pseudomonas protected ureidopenicillin piperacillin/tazobactam usage. Randomized clinical trials and their meta-analysis have demonstrated that piperacillin/tazobactam among non-carbapenem β -lactams is an equally effective alternative to carbapenems in the treatment of severe infections, including those caused by extended-spectrum β -lactamase producing strains, regardless of the infection locus. It can be used in cases of carbapenem de-escalation if it is necessary. The use of this antimicrobial therapy strategy is justified not only from a clinical, but also from an economic point of view.

Keywords: piperacillin/tazobactam; beta-lactams; extended-spectrum beta-lactamases; severe infections

For citation:

Gomon YuM. Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real-world practice. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>

Received: September 12, 2023. **Accepted:** September 20, 2023. **Published:** October 12, 2023.

Актуальность

В последние десятилетия наблюдается резкий рост распространённости устойчивых к противомикробным препаратам штаммов клинически значимых грамотрицательных бактерий [1–3]. Ограниченность эффективных режимов антимикробной

терапии, а также несвоевременность их назначения при лечении тяжёлых инфекций привела к повышению показателей смертности и росту ассоциированных с оказанием медицинской помощи расходов системы здравоохранения [4–6].

β -лактамы, обладая широким спектром действия и благоприятным профилем безопасности, остаются одной из наиболее часто назначаемых групп антимикробных препаратов во всём мире как амбулаторно, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи [7–9]. Ранее проведённое фармакоэпидемиологическое исследование, посвящённое динамике потребления антимикробных препаратов в РФ, продемонстрировало, что потребление карбапенемов, как β -лактамов, эффективных в отношении продуцентов β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) в стационарах в период с 2008 по 2022 г. выросло более, чем в 3,5 раза: с 637 тыс. в 2010 г. до 2366 тыс. DDDs¹ в 2022 г., что подчёркивает актуальность полирезистентных инфекций для системы здравоохранения РФ [9].

Учитывая крайне ограниченное число некарбапенемных β -лактамов, которые можно было бы использовать в качестве альтернативы карбапенемам в лечении тяжёлых инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами, более широкое применение защищённых уреидопенициллинов, в том числе с использованием модифицированных стратегий дозирования могло бы стать потенциально клинически и экономически оправдано [10].

Общая характеристика пиперациллина/тазобактама

Пиперациллин/тазобактам — это комбинированный препарат антисинегнойного уреидопенициллина пиперациллина и ингибитора β -лактамазы тазобактама. При одновременном применении с пиперациллином тазобактам восстанавливает и расширяет антибактериальное действие пиперациллина и, таким образом, усиливает его клинический потенциал [11–14].

Тазобактам проявляет хорошую ингибирующую активность в отношении β -лактамаз класса А, включая пеницилиназы, цефалоспорины и БЛРС. Однако он обладает меньшим ингибирующим действием в отношении подтипов карбапенемаз класса А и β -лактамаз класса D. Не активен в отношении цефалоспоринов класса С и металлобеталактамаз класса В.

Таким образом, благодаря широкому спектру антибактериальной активности, обеспечиваемой пиперациллином/тазобактамом, он эффективен в лечении полимикробных инфекций, вызванных аэробными или анаэробными бактериями, в том числе продуцирующими β -лактамазы.

Пиперациллин/тазобактам обладает хорошей активностью *in vitro* в отношении чувствительных к метициллину *S. aureus*, коагулазонегативных

стафилококков, *Streptococcus pyogenes*, чувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

Пиперациллин/тазобактам обладает высокой активностью в отношении анаэробов, включая *Bacteroides* spp., особенно *B. fragilis*. Он также обладает высокой активностью в отношении *Clostridium* spp.

Многие энтеробактерии, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., чувствительны к пиперациллин/тазобактаму. В то же время, согласно данным онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (AMRmap), у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в 2018–2019 гг. в 31,8% случаев была выявлена продукция карбапенемаз (среди *K. pneumoniae* — 55,6%, среди *E. coli* — 0,04%). Из них большинство (62,9%) относились к молекулярному классу D группы OXA48; ещё 27,3% относились к классу В группы NDM-1 [15,16].

Пиперациллин/тазобактам обладает антисинегнойной активностью. Необходимо отметить, что устойчивость нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму в РФ в настоящее время достигает 61,1% [15, 16]. В 42,4% случаев синегнойной инфекции выявлены гены приобретённых карбапенемаз: металло- β -лактамазы (МБЛ) групп VIM и IMP — в 83,2 и 0,8%, соответственно; сериновые карбапенемазы группы GES-5—15,2% случаев. Продуценты МБЛ проявляли высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама и полимиксинов; продуценты GES-5 — к большинству препаратов, кроме цефтазидима/авибактама и полимиксинов.

Штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*, метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и многие метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки устойчивы к пиперациллину/тазобактаму.

Показания к применению

И пиперациллин, и тазобактам хорошо распределяются в различных тканях и жидкостях организма, в том числе в слизистой кишечника, желчного пузыря, лёгких, желчи, женской репродуктивной системе и костях [17].

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама у взрослых пациентов и детей старше 12 лет при лечении инфекций нижних дыхательных путей, осложнённых и неосложнённых инфекций мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекций, инфекций

¹ DDD — это средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства для взрослого человека массой тела 70 кг.

кожи и мягких тканей, инфекций костей и суставов, гинекологических инфекций, септицемии, а также в комбинации с аминогликозидами бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией. У детей в возрасте 2–12 лет при интраабдоминальных инфекциях, в комбинации с аминогликозидами бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией [14, 18–23].

В августе 2023 году опубликованы результаты систематического обзора с метаанализом рандомизированных клинических исследований (РКИ) сравнения применения пиперациллин/тазобактама и карбапенемов у взрослых пациентов с тяжёлой бактериальной инфекцией (т.е. любой бактериальной инфекцией, требующей госпитализации), включавшего 31 РКИ, проведённое в период 1993–2021 гг. с общим количеством проанализированных случаев лечения более 7 тыс. [24]. В качестве первичного исхода оценивали 90-дневную смертность от всех причин. Вторичными исходами были частота развития нежелательных явлений (НЯ), вторичных инфекций, грибковых суперинфекций и рисков селекции резистентных возбудителей, а также длительность госпитализации. Метаанализ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в показателях смертности пациентов в группах сравнения: в группе пиперациллина/тазобактама летальность составила 6,8%, в группе карбапенемов — 5,7% (относительный риск (ОР): 1,16, 95% ДИ: 0,94–1,43, $p = 0,18$, $I^2 = 0\%$). Анализ в субпопуляциях продемонстрировал, что на отсутствие различий в показателях летальности не влияли ни локус инфекции, ни иммунный статус пациента, ни вариант применяемого карбапенема.

Так же препараты оказались сравнимы и по профилю безопасности. В группе пиперациллин/тазобактама НЯ отмечены у 40,4% пациентов, в группе карбапенемов — в 40,8% случаев (ОР: 1,00, 98% ДИ: 0,96–1,04, $p = 0,99$, $I^2 = 34\%$).

Риски развития вторичных инфекций также были сравнимы: в общей сложности вторичная инфекция развилась у 4,9% пациентов в группе пиперациллина/тазобактама и у 4,3% в группе карбапенемов (ОР: 1,13, 98% ДИ: 0,77–1,65, $p = 0,45$, $I^2 = 21\%$). Отсутствовали статистически значимые различия и по частоте выявления грибковых суперинфекций и случаям вторичной бактериальной резистентности: указанные случаи отмечены у 4,6% пациентов в группе пиперациллина/тазобактама и 2,8% группа карбапенемов (ОР: 1,60, 98% ДИ: 0,97–2,64, $p = 0,03$, $I^2 = 13\%$). Медиана длительность госпитализации в группе пиперациллин/тазобактама была сопоставима с таковой в группе карбапенемов (9 дней (интерквартильный размах (ИКР) 4–29 дней) и 8 дней (ИКР 5–18 дней), соответственно).

В недавнем проведённом РКИ (Sun Y et al., 2023), оценивавшим выживаемость пациентов с сепсисом и септическим шоком на фоне стартовой терапии меропенемом и пиперациллин/тазобактамом, также не было получено статистически значимых различий между группами как по реанимационной (17,84% против 16,39% ($p=0,22$)) и 28-дневной (24,92% против 25,56%, $p=0,36$), так и по 90-дневной летальности (32,95% против 37,45%, $p=0,15$) [25].

Приведённые выше результаты РКИ и их метаанализа демонстрируют, что при лечении тяжёлых инфекций пиперациллин/тазобактам и карбапенемы сравнимы как по эффективности в отношении выживаемости пациентов, так и профилю безопасности и рискам селекции резистентных возбудителей вне зависимости от локуса инфекции.

Таким образом, пиперациллин/тазобактам среди некарбапенемных β -лактамов является равноэффективной альтернативой карбапенемам при лечении тяжёлых инфекций, в том числе вызванных БЛРС-продуцентами. Также пиперациллин/тазобактам может быть использован при необходимости проведения деэскалации терапии карбапенемами [16, 26, 27].

Абсолютным противопоказанием к назначению пиперациллин/тазобактама является повышенная чувствительность к пиперациллину, тазобактаму, β -лактамам антибиотикам (в том числе, к пенициллинам и цефалоспорином), к другим компонентам препарата и ингибиторам β -лактамаз, а также возраст до 2 лет. Применение при беременности возможно только по жизненным показаниям [14].

Стратегии дозирования

У взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая суточная доза составляет 12 г пиперациллина / 1,5 г тазобактама с кратностью внутривенного введения 3–4 раза в сутки и длительностью каждой инфузии не менее 20–30 минут. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин требуется коррекция дозы [14].

В тоже время прерывистые режимы дозирования β -лактамных антибиотиков приводят к неоправданно высоким пикам и спадам концентрации лекарственных средств, потенциально более низких, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для патогенных микроорганизмов, что повышает вероятность неэффективности терапии, а также увеличивает риски появления резистентных организмов при воздействии субтерапевтических уровней антибиотиков [28].

Пиперациллин/тазобактам, как и другие β -лактамы, — время-зависимый антимикробный препарат: его эффективность повышается при более длительном превышении МИК [29]. В тоже время при увеличении доз антимикробных препаратов

повышаются риски развития нежелательных лекарственных реакций [29, 30].

С целью оптимизации фармакокинетики и фармакодинамики существующих противомикробных препаратов используют метод длительной инфузии. Метод позволяет создать концентрации антимикробных препаратов, превышающие МИК, что особенно актуально в случаях инфекций, вызванных микроорганизмами с более высокими значениями МИК [28].

Термин «длительная инфузия» включает как пролонгированную инфузию (инфузия продолжительностью 3–4 ч), так и непрерывную инфузию продолжительностью 24 часа. Длительная инфузия противопоставляется прерывистой инфузии (прерывистое дозирование), которое определяется как инфузия лекарственного средства в течение 30–60 минут несколько раз в день [31].

Для оценки идеальной скорости инфузии β -лактамов антибиотиков было использовано математическое и имитационное моделирование. Результаты показали, что за счёт увеличения продолжительности инфузии достигаются концентрации β -лактамов, превышающие МИК, что повышает их эффективность [32, 33].

Экспериментальные модели использования длительных инфузий β -лактамов антибиотиков на животных также продемонстрировали их превосходство над прерывистой инфузией в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Эффект достигался за счёт достижения более высоких концентраций антибиотиков в крови и интерстициальной жидкости, что приводило к более быстрому наступлению бактерицидного эффекта [34].

Клинические исследования подтверждают результаты, полученные в эксперименте. Так, мета-анализ результатов 23 клинических исследований эффективности пролонгированных инфузий пиперациллина/тазобактама (Fawaz S. et al., 2020), включавший в общей сложности 3828 взрослых пациентов в критическом состоянии, продемон-

стрировал, что непрерывные/длительные инфузии у пациентов в критическом состоянии статистически достоверно увеличивали частоту клинического излечения (отношение шансов (ОШ) 1,56, 95% ДИ 1,28–1,90, $p=0,0001$), снижали показатели смертности (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,55–0,84, $p=0,0003$), увеличивали вероятность микробиологического излечения (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,10–2,11, $p=0,01$) и приводили к сокращению сроков госпитализации (средняя разница –1,27 дня, 95% ДИ 2,45–0,08, $p=0,04$) [35].

Стабильность приготовленного раствора пиперациллин/тазобактама в течение 24 часов при хранении при температуре не выше 25°C позволяет реализовывать указанную тактику дозирования в клинической практике.

Экономические аспекты

Учитывая отсутствие статистически значимых различий в летальности, частоте вторичных инфекций, вероятности грибковых суперинфекций и рисках селекции резистентных штаммов, а также длительности госпитализации между карбапенемами и пиперациллином/тазобактамом у пациентов с тяжёлыми инфекциями их экономическая эффективность напрямую зависит от стоимости самих альтернатив. В табл. 1 представлена разница в затратах на антимикробную терапию пиперациллином/тазобактамом, имипенем/циластатином, меропенемом и дорипенемом исходя из средневзвешенной стоимости согласно данным портала государственных закупок в 2023 г. [36]. В расчётах учитывали, что согласно методическим рекомендациям «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.)» в случаях тяжёлых инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами БЛРС (под тяжёлыми формами инфекции понимают пневмонию тяжёлого течения, сепсис, септический шок) необходимо использовать повышенные дозы карбапенемов [16].

Таблица. Расчёт стоимости терапии карбапенемами и пиперациллином/тазобактамом в лечении тяжёлых инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами бактерий [14, 16, 36]

МНН, дозировка, г	Суточная доза при лечении БЛРС (+) инфекций, г*	Количество флаконов в сутки, шт.	Стоимость 1 флакона, руб.	Стоимость 1 дня терапии, руб.	Разница в затратах на 1 пациента, руб.
Пиперациллин/тазобактам (Эльфа), 4/0,5	16 + 2,5	4	600	2400	-
Имипенем/циластин, 0,5+0,5	4 + 4	8	314,19	2513,52	+113,52
Меропенем, 1	6	6	264,46	1586,76	-813,24
Дорипенем, 0,5	3	6	1540	9240	+6840

Примечание: * – при нормальной скорости клубочковой фильтрации и весе пациента ≥ 70 кг

Исходя из данных, приведённых в таблице, видно, что применение пиперациллина/тазобактама в случаях тяжёлых инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами БЛРС, является не только клинически, но и экономически оправданной стратегией. Так затраты на пиперациллин/тазобактам были ниже затрат на имипенем/циластин и дорипенем (–113,52 и –6840 руб., соответственно). Затраты на терапию меропенемом ниже затрат на пиперациллин/тазобактам (–33%).

Выводы

1. Карбапенемы и пиперациллин/тазобактам в качестве антимикробной терапии тяжёлых инфекций сравнимы как по эффективности в отношении выживаемости пациентов, так и профилю безопасности и рискам селекции резистентных возбудителей вне зависимости от локуса инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Гомон Ю.М. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

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

РИНЦ AuthorID: 835831

2. Пиперациллин/тазобактам среди некарбапенемных β -лактамов является альтернативой карбапенемам при лечении тяжёлых инфекций, в том числе вызванных микроорганизмами-продуцентами β -лактамаз расширенного спектра действия, а также в случаях необходимости проведения деэскалации при терапии карбапенемами.
3. Пролонгированные инфузии пиперациллина/тазобактама у пациентов в критическом состоянии статистически достоверно увеличивали частоту клинического излечения, снижали показатели смертности, увеличивали вероятность микробиологического излечения и приводили к сокращению сроков госпитализации.
4. Применение пиперациллина/тазобактама в случаях тяжёлых инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами БЛРС, является не только клинически, но и экономически оправданной стратегией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. Gomon YuM — text writing, editing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Gomon Yulia M. — doctor of medical science, professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Hospital of the Holy Great Martyr George, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: gomonmd@yandex.ru

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

RSCI AuthorID: 835831

Литература/References

1. Устойчивость к антимикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ. 2019. Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R5-ru.pdf (Дата доступа: 20.09.2029).
2. Chou CH, Lai YR, Chi CY, Ho MW, Chen CL, Liao WC, Ho CM, Chen YA, Chen CY, Lin YT, Lin CD, Lai CH. Long-Term Surveillance of Antibiotic Prescriptions and the Prevalence of Antimicrobial Resistance in Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli. *Microorganisms*. 2020 Mar 12;8(3):397. doi: 10.3390/microorganisms8030397. PMID: 32178340; PMCID: PMC7142802.
3. The Lancet Infectious Diseases. Antimicrobial resistance through the looking-GLASS. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb;23(2):131. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00012-9. PMID: 36707218.
4. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, Fernandes P, Arias CA, Paul M, Thwaites GE, Czaplowski L, Alm RA, Lienhardt C, Spigelman M, Silver LL, Ohmagari N, Kozlov R, Harbarth S, Beyer P. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Mar 15;66(3):e0199121. doi: 10.1128/

- AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007139; PMCID: PMC8923189.
5. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):623-629. doi: 10.1097/CCM.0000000000002262. PMID: 28169944; PMCID: PMC5374449.
6. Seok H, Song J, Jeon JH, Choi HK, Choi WS, Moon S, Park DW. Timing of antibiotics in septic patients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1495-1500. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.037. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32062049.
7. Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, Sharland M, Gandra S, Pulcini C, Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):107-115. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32717205.
8. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-225.
9. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А. с соавт. Потребление антимикробных препаратов в РФ (2008-2022 гг.): фармакоэпидемиологическое исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023. В печати
10. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging β -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Feb;43(2):105-13. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.021. Epub 2013 Nov 24. PMID: 24359838.
11. Schoonover LL, Occhipinti DJ, Rodvold KA, Danziger LH. Piperacillin/tazobactam: a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Ann Pharmacother*. 1995 May;29(5):501-14. doi: 10.1177/106002809502900510. PMID: 7655135.
12. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999 May;57(5):805-43. doi: 10.2165/00003495-199957050-00017. PMID: 10353303.
13. Яковлев С.В. Комбинированная лекарственная форма пиперациллина с тазобактамом — тазоцин. *Антибиотики и Химиотерапия*. 1997;42(2):5-16.
14. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>
15. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.
16. «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.)». Режим доступа: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/03/%D0%9C%D0%A0-%D0%90%D0%91%D0%A2.pdf> (Дата доступа: 20.09.2023).
17. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics and tissue penetration of piperacillin/tazobactam with particular reference to its potential in abdominal and soft tissue infections. *Eur J Surg Suppl*. 1994;(573):39-44. PMID: 7524794.
18. Erasmo AA, Crisostomo AC, Yan LN, Hong YS, Lee KU, Lo CM. Randomized comparison of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infection. *Asian J Surg*. 2004 Jul;27(3):227-35. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60039-7. PMID: 15564167.
19. Figuera A, Rivero N, Pajuelo F, Font P, Leyra F, de La Cámara R, Arranz R, María Fernández Rañada J. Estudio comparativo de piperacilina/tazobactam frente a imipenem/cilastatina en la neutropenia febril (1994-1996) [Comparative study of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in febrile neutropenia (1994-1996)]. *Med Clin (Barc)*. 2001 May 5;116(16):610-1. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(01)71921-5. PMID: 11412645.
20. Ito I, Kadowaki S, Tanabe N, Haruna A, Kase M, Yasutomo Y, Tsukino M, Nakai A, Matsumoto H, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Mishima M. Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration: comparison with imipenem/cilastatin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Oct;23(5):403-10. doi: 10.1016/j.pupt.2010.05.007. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20561917.
21. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Feb;19(2):95-103. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00481-2. PMID: 11850161.
22. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, Sert M. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1252-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03067.x. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19832720.
23. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez González D, David-Wang A, Boucher HW, Kaye KS, Losada MC, Du J, Tipping R, Rizk ML, Patel M, Brown ML, Young K, Kartsonis NA, Butters JR, Paschke A, Chen LF. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4539-e4548. doi: 10.1093/cid/ciaa803. PMID: 32785589; PMCID: PMC8662781.
24. Munch MW, Granholm A, Jonsson AB, Sjövall F, Helberg M, Hertz FB, Andersen JS, Steensen M, Achiam MP, Perner A, Möller MH. Piperacillin/tazobactam versus carbapenems in patients with severe bacterial infections: A systematic review with meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Aug;67(7):853-868. doi: 10.1111/aas.14239. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36919866.
25. Sun Y, Liu Y, Wang J, Cui C. The effect of meropenem versus piperacillin-tazobactam in critically ill pa-

- tients with sepsis and septic shock. *Heliyon*. 2023 May 20;9(6):e16542. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16542. PMID: 37292309; PMCID: PMC10245158.
26. Karaikos I, Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb 5;9(2):61. doi: 10.3390/antibiotics9020061. PMID: 32033322; PMCID: PMC7167803.
 27. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 1;64(7):972-980. doi: 10.1093/cid/cix034. PMID: 28362938; PMCID: PMC5848369.
 28. MacGowan A. Revisiting Beta-lactams — PK/PD improves dosing of old antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Oct;11(5):470-6. doi: 10.1016/j.coph.2011.07.006. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21862409.
 29. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998 Jul;27(1):10-22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443.
 30. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc*. 2011 Mar;86(3):250-9. doi: 10.4065/mcp.2010.0674. PMID: 21364117; PMCID: PMC3046948.
 31. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Kanj SS. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Jul;15(7):645-652. doi: 10.1080/14787210.2017.1348894. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28657373.
 32. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL; Society of Infectious Diseases Pharmacists. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1320-32. doi: 10.1592/phco.26.9.1320. PMID: 16945055.
 33. Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan;49(1):461-3. doi: 10.1128/AAC.49.1.461-463.2005. PMID: 15616337; PMCID: PMC538854.
 34. Kaufman SE, Donnell RW, Hickey WS. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam. *Am J Health Syst Pharm*. 2011 Aug 15;68(16):1521-6. doi: 10.2146/ajhp100694. PMID: 21817083.
 35. Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020 Jun 20;20(1):430. doi: 10.1186/s12879-020-05149-6. PMID: 32563242; PMCID: PMC7305614.
 36. Единая информационная система в сфере закупок. (Режим доступа: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>) (Дата доступа: 20.09.2023). myRWD

Экономическая оценка вакцинации детей от коклюшной инфекции в городе Москва

Светличная С. В. ¹, Мазанкова Л. Н. ², Попович Л. Д. ³, Елагина Л. А. ¹

¹ - Независимый Институт социальных инноваций (НИСИ), Москва, Российская Федерация

² - ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ - ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ранее нами были рассчитаны экономические последствия бустерной вакцинации против коклюшной инфекции (КИ) вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН) в некоторых регионах РФ, показавшие, что общественный выигрыш в течение 7 лет после иммунизации потенциально может превысить затраты на вакцинацию в 1,23 раза. Вместе с тем важным представляется экономическое обоснование вакцинации для мегаполиса, каковым является Москва, при недоучёте диагностики болезни в условиях высокой плотности населения, способствующей распространению инфекции. **Материалы и методы.** Оценка экономических выгод от получения эпидемиологического выигрыша при ревакцинации проводилась в рамках рыночной экономики с использованием оценки стоимости болезни. За основу расчётов были взяты данные стоимости лечения КИ в Москве, с учётом случаев осложнённого и лёгкого течения и на основе актуальных тарифов системы ОМС. Произведено моделирование в расчёте на показатели заболеваемости с учётом недооценки выявляемости в когорте детей 14 лет численностью в 100 тысяч человек. Сравнивались два сценария, предусматривающих сохранение существующего порядка ревакцинации лишь в 6 лет (95%-ный охват) и сценария, при котором проводилась вторая ревакцинация всех подростков в 14 лет. С помощью модели определялись эпидемиологические показатели изменения заболеваемости КИ, на их основе рассчитывались прямые и косвенные затраты. При проверке чувствительности модели при расчётах использовались и другие уровни вакцинации детей 14-летнего возраста. **Результаты.** Бустерная ревакцинация условной когорты в 100 тысяч детей в возрасте 14 лет вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН) позволит снизить заболеваемость коклюшем в период сохранения иммунной защиты (7 лет) на 53,7% (с 1702,5 до 788,4 случая на 100 тысяч населения этих возрастов). Этот эпидемиологический выигрыш будет сопровождаться экономической выгодой, рассчитанной в метрике суммарной стоимости предотвращённых случаев болезни, которая составит 155,4 млн. руб. для когорты в 100 тысяч ревакцинированных подростков 14 лет. Экономические выгоды, сопровождающие потенциальное снижение заболеваемости малышей, могут составить от 254,4 до 470,5 млн. руб. в зависимости от характера и интенсивности контактов подростков с младшими детьми. **Вывод.** При заданных параметрах недооценки диагностики и стоимости вакцины у населения старше 14 лет в Москве ревакцинация подростков является экономически обоснованной мерой.

Ключевые слова: коклюшная инфекция; оценка технологии здравоохранения; вакцинопрофилактика

Для цитирования:

Светличная С. В., Мазанкова Л. Н., Попович Л. Д., Елагина Л. А. Экономическая оценка вакцинации детей от коклюшной инфекции в городе Москва. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):8–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-37>

Поступила: 29 сентября 2023 г. Принята: 05 октября 2023 г. Опубликовано: 12 октября 2023 г.

The economic evaluation of a vaccination against pertussis infection in children in Moscow

Svetlana V. Svetlichnaya ¹, Lyudmila N. Mazankova ², Larissa D. Popovich ³, Lybov A. Elagina ¹

¹ - Independent Institute for Social Innovations (IISI), Moscow, Russian Federation

² - The Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ - National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russian Federation

Abstract

Actuality. Previously, we calculated the economic consequences of the booster vaccination against pertussis infection (CI) with the tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine, combined, adsorbed (INN) in some regions of the Russian Federation, which showed that the public benefit within 7 years after immunization could potentially exceed the cost of vaccination 1.23 times. At the same time, it is important to provide an economic justification for vaccination for a megalopolis, such as Moscow, with an underestimation of the diagnosis of the disease in conditions of high population density, contributing to the spread of infection. **Materials and methods.** The assessment of the economic benefits of obtaining an

epidemiological gain during revaccination was carried out within the framework of a market economy using an assessment of the cost of the disease. The calculations were based on data on the cost of CI treatment in Moscow, considering cases of complicated and mild course and on the basis of current tariffs of the OMI system. Modeling was performed based on morbidity rates, taking into account the underestimation of detectability in a cohort of 14-year-olds numbering 100 thousand people. Two scenarios were compared, providing for the preservation of the existing procedure of revaccination only at 6 years (95% coverage) and the scenario in which the second revaccination of all adolescents was carried out at 14 years. Using the model, epidemiological indicators of changes in the incidence of CI were determined, and direct and indirect costs were calculated on their basis. When testing the sensitivity of the model, other levels of vaccination of 14-year-old children were also used in the calculations. **Results.** Booster revaccination of a conditional cohort of 100,000 children aged 14 years with the mentioned vaccine will reduce the incidence of pertussis during the period of saving immune protection (7 years) by 53.7% (from 1702.5 to 788.4 cases per 100 thousand of the population of these ages). This epidemiological gain will be accompanied by an economic benefit calculated in the metric of the total cost of prevented cases of the disease, which will amount to 155.4 million rubles. for a cohort of 100 thousand revaccinated adolescents of 14 years. The economic benefits accompanying a potential reduction in the incidence of infants can range from 254.4 to 470.5 million rubles, depending on the nature and intensity of contacts between adolescents and younger children. **Conclusion.** With the given parameters of underestimating the diagnosis and cost of the vaccine in the population over 14 years of age in Moscow, revaccination of adolescents is an economically justified measure.

Keywords: pertussis infection; health technology assessment; vaccination

For citation:

Svetlichnaya SV, Mazankova LN, Popovich LD, Elagina LA. The economic evaluation of a vaccination against pertussis infection in children in Moscow. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):8–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-37>

Received: September 29, 2023. **Accepted:** October 05, 2023. **Published:** October 12, 2023.

Актуальность

Внедрение в нашей стране массовой вакцинации от коклюша — одной из самых распространённых бактериальных инфекций, в 60-е гг. XX века позволило снизить частоту этой инфекции, по официальным данным, с 400–450 до 5–10 на 100 тыс. населения. Однако уменьшение охвата детей противокклюшными прививками в 80–90-е гг. привело к росту заболеваемости, в связи с чем становится очевидной необходимость ревакцинации. Нами ранее были рассчитаны экономические последствия бустерной вакцинации против коклюшной инфек-

ции (КИ) вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН) в некоторых регионах Российской Федерации (РФ), показавшие, что общественный выигрыш в течение 7 лет после иммунизации потенциально может превысить затраты на вакцинацию в 1,23 раза [1]. Москва на протяжении достаточно долгого периода времени входит в число регионов с высоким уровнем заболеваемости коклюшем, превышающем среднероссийские

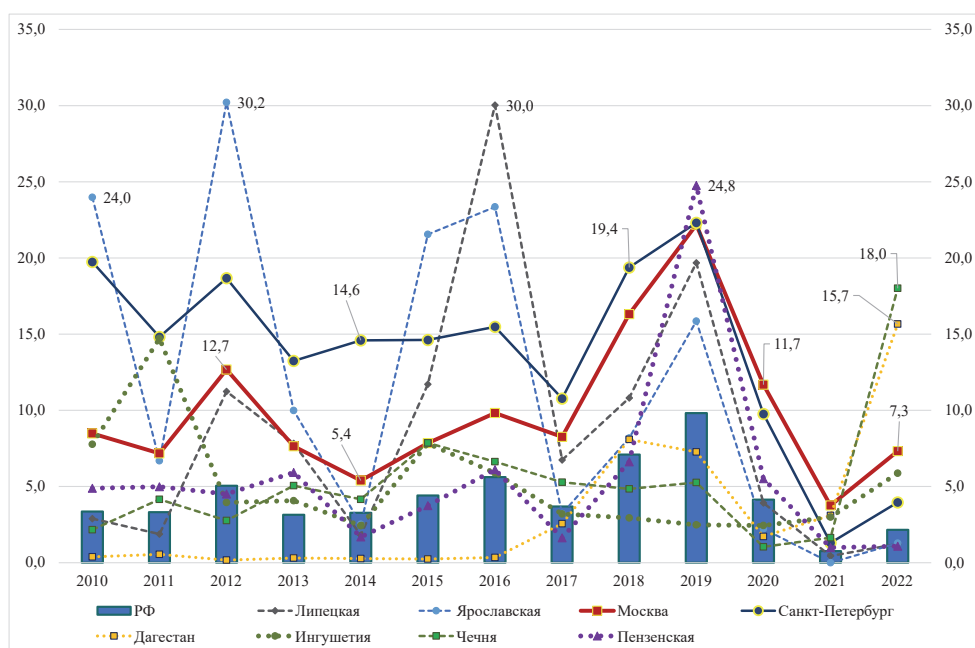


Рис. 1. Динамика заболеваемости коклюшем в некоторых регионах Российской Федерации, на 100 тысяч населения [2]

показатели (рис. 1). Даже в период пандемии, когда показатели заболеваемости иными инфекциями упали благодаря массовым локдаунам, Москва продолжала находиться в группе лидеров по выявляемости КИ. В 2021 году показатель этой заболеваемости КИ в Москве превысил общероссийский параметр в 4,9 раза и вклад заразившихся москвичей в общероссийскую заболеваемость КИ составил 43,2%. Учитывая всё это, можно ожидать, что позитивный клинический эффект от вакцинации в городе будет значимым и для всей страны.

Серьёзным достижением городского здравоохранения можно считать начавшуюся с 2020 года вторую ревакцинацию против КИ детей в возрасте 6-7 лет [3]. Этот факт особенно значим, учитывая, что в последние годы отмечается не только рост заболеваемости, но и её смещение в старшие возрастные группы детского населения. Как отмечается в докладе Управления Роспотребнадзора по городу Москве [4], причиной может быть угасание поствакцинального иммунитета через 5-7 лет после второй ревакцинации.

Детальный анализ возрастного распределения выявляемых случаев коклюша в Москве показывает, что основную долю случаев диагностируют в возрасте 3-6 лет (возраст детского сада — 34,4%) и 7-14 лет (школьники — 41,3%). Очевидно, что рост заболеваемости в этот период связан с более обширными контактами детей в организованных коллективах. При этом, как можно видеть, более 10% зарегистрированных случаев выявляется у населения старше 14 лет, в период, когда происходит снижение напряженности иммунитета, даже несмотря на ревакцинацию в 6-7 лет (рис. 2).

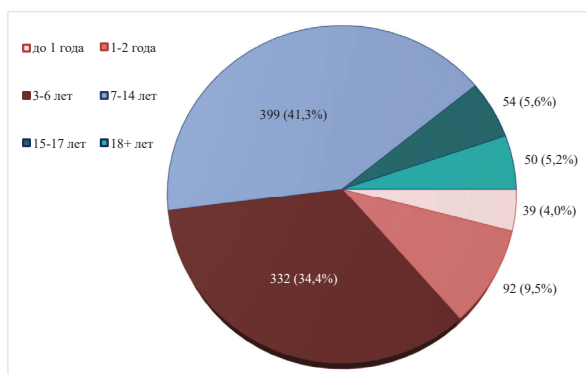


Рис. 2. Возрастная структура распределения зарегистрированных случаев коклюша в Москве в 2022 году [5]

Сравнение возрастной структуры распределения случаев коклюша показывает, что регионы, где достаточно хорошо развита диагностическая база, демонстрируют значительно более высокие показатели заболеваемости в подростковых и более стар-

ших возрастах. Так, в 2022 году доля выявленных случаев КИ населения старше 14 лет в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге превысила 60% от общего числа случаев, по стране, при том, что доля населения этих возрастных групп составляла в сумме всего 18,1%. Безусловно, можно говорить о значительной недооценке заболеваемости коклюшем, в первую очередь в старших детских возрастах и у взрослых, и этот факт уже не вызывает сомнений у специалистов [6, 7]. В Резолюции междисциплинарного совещания специалистов «Нерешённые вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики», принятой ещё в 2018 году [8], заявляется: «Истинная заболеваемость коклюшем у детей дошкольного, школьного возраста и взрослых остаётся недооценённой из-за преобладания лёгких и стёртых форм заболевания, низкой чувствительности бактериологического метода подтверждения диагноза, а также ограниченным применением ПЦР-диагностики и серологического метода (ИФА), предусмотренных СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша». В исследованиях ЦНИИ эпидемиологии [9] на основе анализа данных многих международных исследований утверждается, что реальный уровень заболеваемости КИ в 10-1000 раз выше регистрируемого при пассивном эпидемиологическом надзоре.

Учитывая высокую вероятность скрытой циркуляции возбудителя коклюша, эксперты Глобальной коклюшной инициативы (англ. Global Pertussis Initiative; GPI) рекомендуют в странах с достаточным уровнем дохода и с высоким охватом вакцинацией младенцев и детей младшего возраста проводить повторную ревакцинацию для подростков с бустерной ревакцинацией каждые 10 лет [10].

Масштабы потенциальной недооценки заболеваемости в регионах России могут быть разными. Так, в исследовании [11] проведённого на модели Московской области, показано, что серологический мониторинг методом ИФА сывороток крови у подростков 15-17 лет и взрослых 18 лет позволяет выявить серопозитивные пробы более, чем в 80% случаев, что с учётом снижения поствакцинального иммунитета через 5-7 лет после вакцинации в младшем возрасте, скорее всего, говорит о формировании постинфекционного иммунитета после встречи с возбудителем коклюша. Расчёты эффекта «скрытой» заболеваемости, сделанные автором в предположении о бустерной вакцинации в 6-7 лет, показывают, что к 14 годам реальная заболеваемость, в сравнении с фиксируемой, увеличивается, как минимум, в три раза. В Санкт-Петербурге [12] при лабораторной верификации диагноза у $\frac{3}{4}$ зарегистрированных больных и широком применении (более чем в 50% случаев) ПЦР-метода диагностики показатели заболеваемости коклюшем превысили общероссийские

в 3-5 раз. В этой связи при моделировании эпидемиологических и экономических эффектов от расширения иммунной защиты в Москве была принята гипотеза о том, что в старших возрастных группах уровень недооценки заболеваемости составлял 3 раза, а заболеваемость в возрасте 0-7 лет была принята на уровне официально зарегистрированной в 2019 году (исходный год, выбранный с целью нивелировать смещение показателей из-за пандемии COVID-19).

Материалы и методы

Модель для расчёта эпидемиологической ситуации с коклюшем в Москве (в дальнейшем изложении — Модель) разработана в расчёте на показатели заболеваемости в 2019 году и когорту детей 14 лет численностью в 100 тысяч человек. В Модели проводилось сравнение двух сценариев, предусматривающих сохранение существующего порядка ревакцинации лишь в 6 лет, и сценария, при котором проводилась вторая ревакцинация всех подростков условной когорты в 14 лет. В базовом варианте 95% этой условной когорты подростков «получит» однократно вакцину для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН). Соответственно, стоимость вакцинации, параметры эффективности поствакцинального иммунитета, включённые в расчёты, основывались на показателях именно этой вакцины. При проверке чувствительности модели при расчётах использовались и другие уровни вакцинации детей 14-летнего возраста.

Для перехода от официально регистрируемой к потенциальной заболеваемости КИ использовались данные о численности населения Москвы и учитывался принятый для расчётов уровень недооценки диагностики.

При разработке Модели учитывались данные об эффективности постпрививочного иммунитета в случае применения вакцины против коклюша [13]. Эти показатели составляли: первый год — 91%, второй — 89%, третий — 81%, четвёртый — 51%, пятый — 40%, шестой — 27%, седьмой — 9%. Таким образом, длительность эффекта вакцинации (а, следовательно, и потенциального эффекта ревакцинации) для горизонта моделирования эпидемиологического эффекта составлял 7 лет и ограничивался возрастными периодами 14-20 лет.

Пересчёт потенциального числа заболеваний, которые могут быть выявлены после ревакцинации в условных когортах детей (Сценарий 2), проводился на основе выявляемого числа заболеваний без

ревакцинации, но с учётом принятого уровня недооценки (Сценарий 1). При этом рассчитывалось число подростков, которые не заболеют с учётом постпрививочного иммунитета (эффективность вакцины) в соответствующем году наблюдения. В оставшейся когорте определяли число потенциально заболевших с учётом скорректированной заболеваемости для соответствующего возраста, а численность тех, кто не заболел, прибавляли к группе изначально не заболевших. На следующий год процесс расчёта повторялся с учётом изменения двух параметров — эффективности вакцины и уровня заболеваемости в соответствующем возрасте.

Поскольку совокупное число вакцинируемых препятствует распространению инфекции, в расчётах учитывался потенциальный эффект влияния ревакцинации когорты 14-летних детей на заболеваемость детей младшего возраста. Эффективность бустерной ревакцинации в отношении снижения заражений детей младших возрастов рассчитывалась на основе доступных публикаций, с учётом отмеченного снижения примерно вдвое числа заболеваний в возрасте до года [14] и примерно на треть в дальнейшем в когорте от года до 5-ти лет¹. Пересчёт в соответствии с длительностью поствакцинального иммунитета и распределение риска заражения по годам дали в результате следующие величины риска для детей в возрасте:

- до 1 года — 45,8%;
- 1-2 года — 4,5%;
- 3 года — 4,7%;
- 4 года — 8,1%;
- 5 лет — 21%.

Соответственно, снижение вероятности заражения рассчитывалось как разница этих величин риска и 100% риска. В Модели принята гипотеза, что условная популяция 14-летних подростков за весь период действия вакцины может иметь контакты разной интенсивности с детьми младших возрастов. В этом случае можно рассчитывать, что при максимально широких контактах заболеваемость будет снижаться в каждой из младших возрастных групп детей, пропорционально уровню влияния вакцины. При этом число потенциальных случаев болезни будет меньше сложившихся показателей (с учётом уровня недооценки диагностики), и может быть получен эпидемиологический выигрыш на протяжении всего периода сохранения поствакцинального иммунитета.

Оценка экономических выгод от эпидемиологического выигрыша при ревакцинации проводилась в рамках рыночной экономики с использованием оценки стоимости болезни. За основу расчётов

¹ оценочно: 4,5% — потенциальный риск заражения с учётом средней эффективности вакцин, 4,7%/8,1%/21,0% — расчёт на основе данных о 33,8% заболевших из числа привитых детей в возрасте 3-6 лет, которые впоследствии распределены по годам, исходя из длительности поствакцинального иммунитета

были взяты данные стоимости лечения коклюша в Москве, с учётом случаев осложнённого и лёгкого течения и на основе актуальных тарифов системы ОМС в Москве в 2017 году [15]. Была проведена актуализация данных для 2023 года с учётом изменения тарифов ОМС (инфляция подушевого норматива ОМС в Москве). В качестве расчётного параметра был взят подушевой валовый региональный продукт Москвы (ВРП).

Результаты

В табл. 1 приведён результат расчёта потенциального уровня заболеваемости детей разного возраста при учёте принятой гипотезы о 3-кратной недооценке заболеваемости детей старше 7 лет в Москве. Расчёты сделаны на основе данных Роспотребнадзора (РПН).

В табл. 2 представлены результаты расчёта числа случаев заболеваний в условной возрастной когорте подростков для Сценария 1 (без ревакцинации)

и для Сценария 2 (ревакцинация в 14 лет). В этой же таблице представлена разница между числом потенциально заболевших детей соответствующего возраста в Сценарии 1 и в Сценарии 2, т. е. эпидемиологический выигрыш в числе болезней.

Помимо моделируемой ситуации с ревакцинацией в 14 лет, в Москве с 2020 года проводится ревакцинация детей в возрасте 6 лет. Позитивный эпидемиологический эффект этого бустера существенно улучшит результат ревакцинации в 14 лет, при этом в Модели, при оценке затрат на вакцинацию в 14 лет не учитываются расходы на вакцинацию в возрасте 6 лет, поскольку они уже заложены в бюджете. Результаты сравнения приведены в табл. 3.

В табл. 4 приведён расчёт эпидемиологического эффекта в первый год ревакцинации, когда можно рассчитывать на максимальный эффект для коллективной защиты детей младшей группы при иммунизации дошкольников.

Таблица 1. Численность детей, зарегистрированных в Москве, на 1 января 2019 года, структура по возрастной заболеваемости, прогнозный уровень заболеваемости коклюшем

Возраст	Число детей	Сложившаяся по отчету РПН структура по возрастной заболеваемости, %	Потенциальный уровень заболеваемости (на 100 тысяч человек в возрастной группе)
0 лет	130681	10,2	218,85
1 год	131525	5,8	122,42
2 года	142933	6,3	122,42
3 года	141762	5,6	110,15
4 года	138041	5,4	110,15
5 лет	136706	5,4	110,15
6 лет	135475	5,3	110,15
7 лет	128790	5,6	364,94
8 лет	100874	4,4	121,65
9 лет	108699	4,7	121,65
10 лет	109078	4,7	121,65
11 лет	104826	4,6	364,94
12 лет	102958	4,5	121,65
13 лет	109681	4,8	121,65
14 лет	102352	4,4	364,94
15 лет	101003	2,0	168,20
16 лет	99646	2,0	168,20
17 лет	97214	1,9	168,20
18 лет	108845	3,6	277,64
19 лет	101475	3,4	277,64
20 лет	101950	3,4	277,64
21 год	94678	3,4	180,61
ИТОГО население	12 615 279		

Таблица 2. Потенциальное число случаев коклюшной инфекции у подростков возраста 14 лет в условный 7-летний период их жизни в соответствии со скорректированным уровнем заболеваемости в соответствующем возрасте (Сценарий 1) и после ревакцинации в 14-летнем возрасте (Сценарий 2)

Возраст, лет	Сценарий 1	Сценарий 2	Эпидемиологический выигрыш в числе болезней
	Потенциальное число случаев болезни в когорте 100 тысяч подростков		
14	364,9	32,8	332,1
15	168,2	18,6	149,6
16	168,2	32,0	136,2
17	168,2	82,5	85,7
18	277,6	166,8	110,9
19	277,6	202,9	74,7
20	277,6	252,8	24,9
ВСЕГО	1702,5	788,4	914,1

Таблица 3. Эпидемиологический выигрыш в числе заболеваний коклюшной инфекцией у детей 6 лет после ревакцинации

Возраст, лет	Потенциальное число случаев болезни		Эпидемиологический выигрыш в числе болезней на 100 тысяч детей в возрасте 6–13 лет
	Когорта из 100 тысяч детей, не вакцинированных в 6 лет (Сценарий 1)	Когорта из 100 тысяч детей, вакцинированных в 6 лет (Сценарий 2)	
6	110,2	9,9	100,3
7	365,0	40,2	324,8
8	121,7	23,2	98,5
9	121,7	59,7	62,0
10	121,7	73,1	48,7
11	364,9	266,6	98,3
12	121,7	110,8	10,9
13	121,6	121,5	0,1

Таблица 4. Дополнительный эпидемиологический выигрыш от ревакцинации за счёт снижения заболеваемости коклюшной инфекцией при заражении младших детей старшими

Возраст, лет	Потенциальное число случаев болезни без ревакцинации старших детей	Потенциальное число случаев болезни при ревакцинации старших детей	Потенциальный эпидемиологический выигрыш (число потенциально предотвращенных случаев болезни при ревакцинации старших детей)
0	218,9	100,2	118,6
1	122,4	5,5	116,9
2	122,4	5,5	116,9
3	110,1	5,2	105,0
4	110,1	8,9	101,2
5	110,1	23,1	87,0

Учитывая вероятность контактов вакцинированных подростков 14 лет с детьми младших возрастных групп очевидно, что эффект от снижения заражаемости необходимо рассматривать в течение всего периода действия вакцины. Поэтому в Модели использован параметр изменения уровня поствакци-

нального иммунитета (понижающий коэффициент). Если напряженность иммунитета в первый год принять за единицу, то в последующие годы соответствующие коэффициенты составят: 0,98; 0,89; 0,56; 0,44; 0,30; 0,10. Результат такого подхода к расчёту числа предотвращенных случаев представлен в табл. 5.

Таблица 5. Влияние ревакцинации подростков 14 лет на предотвращение случаев коклюша у младших детей в период сохранения поствакцинального иммунитета

Возраст детей младшей когорты, лет	Предотвращённые случаи болезни детей младших возрастов в период сохранения поствакцинального иммунитета подростков в 14 лет							
	Период действия поствакцинального иммунитета после ревакцинации подростков в 14 лет							Итого, случаев
	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	7 год	
0	118,6	116,0	105,6	66,5	52,1	35,2	11,7	505,8
1	116,9	114,3	104,1	65,5	51,4	34,7	11,6	498,5
2	116,9	114,3	104,1	65,5	51,4	34,7	11,6	498,5
3	105,0	102,7	93,4	58,8	46,1	31,1	10,4	447,6
4	101,2	99,0	90,1	56,7	44,5	30,0	10,0	431,6
5	87,0	85,1	77,5	48,8	38,2	25,8	8,6	371,0
Итого, случаев	645,7	631,5	574,7	361,9	283,8	191,6	63,9	2752,9

Суммарный экономический ущерб от КИ в Москве, с учётом принятой базы расчёта косвенного ущерба в метрике подушевого ВРП, составил в 2017 году 88,01 тыс. рублей на 1 случай болезни. При этом прямой медицинский ущерб составил 37,248 тыс. рублей, косвенный ущерб в связи с болезнью — 61,764 тыс. рублей. Расчёт прямого медицинского ущерба на один случай КИ рассчитывался с учётом темпов роста подушевого норматива в си-

стеме ОМС, косвенный подушевой ущерб — с учётом реальной величины подушевого ВРП в Москве в период 2017-2023 гг. В табл. 6 приведена динамика изменения подушевого норматива базовой и территориальной Программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи в Российской Федерации и в Москве в период 2017-2023 гг. Можно видеть, что нормативы в Москве стабильно превышают нормативы по стране более, чем в 2,3 раза.

Таблица 6. Подушевые нормативы финансирования Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи в РФ и в Москве, руб.

Подушевые нормативы	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Подушевой норматив базовой ПГГ в РФ	12384,6	14301,3	15288,8	16292,5	17490,9	18938,2	20854,6
Подушевой норматив территориальной ПГГ в Москве	25646,9	29487,8	33233,8	39214,7	40184,8	42584,6	47065,3
Соотношение подушевых нормативов в РФ и Москве	2,1	2,1	2,2	2,4	2,3	2,2	2,3

Итоговые расчёты экономического ущерба по методикам определения прямых и непрямых затрат [16] приведены в табл. 7. В этой же таблице для сопоставления приведены расчёты подушевого ущерба от коклюша, полученные из серии Государственных докладов РПН «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период 2017-2022 гг. Достаточно стабильное соотношение величин подушевого ущерба от коклюша в Москве и в РФ, сопоставимое с различиями в подушевых нормативах и подушевых ВРП в Москве в сравнении со среднероссийскими показателями, может служить свидетельством корректности произведённой актуализации экономической метрики.

Экстраполируя полученные результаты, можно получить расчётный подушевой ущерб от одного случая КИ в Москве, который составит в 2023 г. — 157,7 тыс. руб., а в 2027 году вырастет до 186 тыс. руб. Если учесть эпидемиологический выигрыш от ревакцинации, который измеряется в числе предотвращённых случаев болезни в каждый год действия поствакцинального иммунитета, то общий экономический эффект может быть получен путём умножения числа предотвращённых случаев болезни на подушевую стоимость ущерба от неё в соответствующий год.

Результаты расчёта экономических выгод от ревакцинации подростков приведены в табл. 8, а экономические выгоды от ревакцинации детей в 6 лет приведены в табл. 9.

Таблица 7. Расчёт подушевого ущерба от одного случая коклюша в Москве

Экономический ущерб на один случай коклюша, тыс. руб.	2017	2018	2019	2020	2021	2022
в Российской Федерации*	34,22	57,95	59,69	62,58	68,41	
в Москве	99,01	112,30	121,01	129,80	134,78	147,38
в том числе:						
прямой ущерб	37,25	42,83	48,27	56,95	58,36	61,85
косвенный ущерб	61,76	69,47	72,75	72,85	76,42	85,53
Соотношение величины суммарного ущерба в РФ и Москве	2,9	1,9	2,0	2,1	2,0	

Примечание: * — пересчёт на основе данных Государственных докладов Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», опубликованных в период 2017-2022 годов.
[Источник: сайт Роспотребнадзора <https://www.rospotrebnadzor.ru/>]

Таблица 8. Расчёт экономических выгод от предотвращённых случаев болезни подростков при ревакцинации в 14-летнем возрасте

Период после вакцинации	Возраст подростков в когорте вакцинированных при ревакцинации в 14-летнем возрасте, лет	Эпидемиологический выигрыш в метрике предотвращённых случаев болезни, случаев	Экономический выигрыш в метрике суммарной стоимости предотвращённых случаев болезни, тыс. руб.
первый год	14	332,1	52 369,9
второй год	15	149,6	24 613,2
третий год	16	136,2	23 292,5
четвертый год	17	85,7	15 247,4
пятый год	18	110,9	20 512,9
шестой год	19	74,7	14 376,0
седьмой год	20	24,9	4 973,5
ИТОГО		914,1	155 385,36

Таблица 9. Расчёт экономических выгод от предотвращённых случаев болезни дошкольников при ревакцинации в 6-летнем возрасте

Период после вакцинации	Возраст ребенка в когорте вакцинированных при ревакцинации в 6-летнем возрасте, лет	Эпидемиологический выигрыш в метрике предотвращённых случаев болезни, случаев	Экономический выигрыш в метрике суммарной стоимости предотвращённых случаев болезни, тыс. руб.
первый год	6	100,2	15 806,4
второй год	7	324,8	53 416,0
третий год	8	98,5	16 846,3
четвёртый год	9	62,0	11 028,6
пятый год	10	48,6	8 990,5
шестой год	11	98,3	18 920,2
седьмой год	12	10,9	2 180,50
восьмой год	13	0,1	25,17
ИТОГО		743,4	127 213,8

При расчётах исходили из научного предположения, что контакты подростков с детьми младшей возрастной когорты происходят с разной интенсивностью и в различных условиях. Были выделены три ситуации. В первой из них предполагалось, что подростки и младшие дети разных возрастов могли максимально часто контактировать. Во второй рассматриваемой ситуации исходили из того, что подросток живёт в семье, где есть ещё один ребёнок младшего возраста. При этом рассчитывали 7 вариантов этой ситуации, при которых подросток находился в семье, где второй ребёнок мог быть в возрасте от 0 до 6 лет в год ревакцинации. Прослеживалась динамика изменения потенциального экономического выигрыша в зависимости от риска заражения при снижении напряжённости поствакцинального иммунитета. В третьей из гипотетических ситуаций делалось предположение, что подросток единственный ребёнок в семье.

Суммарная макроэкономическая выгода в связи с потенциально предотвращёнными случаями КИ в условной когорте из 100 тысяч подростков, ревак-

цинированных рассматриваемой вакциной в 14 лет, за весь период действия поствакцинального иммунитета (за 7 лет) составил 155,39 млн. руб. Экономический выигрыш в связи с потенциально предотвращёнными случаями болезни в младших возрастных группах различался в зависимости от рассматриваемых вариантов коммуникации вакцинированных в 14 лет подростков с детьми до 5 лет и находился в диапазоне от 254,42 млн. руб. (ситуация, когда в семье с двумя детьми новорождённый появляется в год вакцинации подростка) до 470,5 млн. руб. (вариант с максимально частыми контактами подростков и детей младшего возраста).

Исходя из стоимости одной дозы вакцины затраты, необходимые для ревакцинации условной когорты из 100 тысяч подростков в 14 лет, должны составить 170 млн. руб. Сопоставление суммарных экономических выгод с затратами на ревакцинацию (условный показатель «возврата на инвестиции» (англ. Return On Investment; ROI) в этом случае будет также зависеть от варианта коммуникации подростков с младшими детьми (табл. 10).

Таблица 10. Суммарный экономический эффект ревакцинации подростков 14 лет за период сохранения иммунной защиты		
Наличие коммуникаций подростков с младшими детьми	Суммарные экономические выгоды от предотвращения болезни подростка и младших детей, тыс. руб.	Соотношение экономических выгод к затратам на ревакцинацию (ROI)
Ситуация 1 (высокий риск кросс-заражения)		
подростки и дети в возрасте 0-5 лет	625 888,01	3,68
Ситуация 2 (риск заражения ограниченный)		
кроме подростка, ещё в семье имеется:		
вариант «новорожденный»	409 807,21	2,41
вариант «ребёнок 1 года»	465 440,68	2,74
вариант «ребёнок 2 года»	470 922,55	2,77
вариант «ребёнок 3 года»	466 128,83	2,74
вариант «ребёнок 4 года»	455 525,04	2,68
вариант «ребёнок 5 лет»	454 548,69	2,67
вариант «ребёнок 6 лет»	437 959,38	2,58
Ситуация 3 (отсутствие коммуникаций детей и подростков)		
вариант «семья с одним подростком 14 лет, вакцинированным в 2023 году»	155 385,36	0,91

На 1 января 2022 года в Москве, по данным Росстат, зарегистрировано 109 729 подростков 13 лет. При учёте коэффициента уменьшения численности 14-летних по сравнению с 13-летними за предыдущие годы можно предположить, что в 2023 году численность 14-летних подростков может соста-

вить 107,6 тыс. человек. В этом случае для ревакцинации 95% из них потребуется 173,8 млн. руб. бюджетных вложений. При этом экономический эффект может быть достаточно значительным, особенно при условии предотвращения риска кросс-заражения детей младшего возраста. Необходимо

отметить, что представленные величины ROI получены в предположении, что уровень недооценки заболеваемости не превышает 3 раз, причём только в старших возрастах.

Анализ чувствительности

Для оценки чувствительности Модели исследовалось, какое влияние на потенциальные эконо-

номические выгоды от ревакцинации подростков в 14 лет оказывают изменения уровня недооценки выявляемости коклюша в разных возрастных группах населения. Кроме того, оценивался пороговый уровень недооценки, при котором ROI от ревакцинации подростков будет равен 1 даже без учёта потенциального их влияния на младшую группу детей (табл. 11).

Таблица 11. Влияние на экономическую эффективность ревакцинации подростков изменения уровня недооценки заболеваемости, начиная с возраста 8 лет

Цена 1 дозы 1,7 тыс. рублей / 2,6 тыс. рублей
Уровень недооценки заболеваемости
в возрасте 0–7 лет = 1
в возрасте 8–13 лет = 3
в возрасте 14+ лет = 5

Наличие коммуникаций подростков с младшими детьми	Базовое соотношение экономических выгод к затратам на ревакцинацию (ROI)	Измененное соотношение экономических выгод к затратам на ревакцинацию (ROI)
Ситуация 1 (высокий риск кросс-заражения)		
подростки и дети в возрасте 0–5 лет	3,68	4,29 / 2,81
Ситуация 2 (риск заражения ограниченный)		
кроме подростка, ещё в семье имеется:		
вариант «новорожденный»	2,41	3,63 / 2,37
вариант «ребенок 1 года»	2,74	3,70 / 2,42
вариант «ребенок 2 года»	2,77	3,97 / 2,60
вариант «ребенок 3 года»	2,74	4,09 / 2,68
вариант «ребенок 4 года»	2,68	4,14 / 2,71
вариант «ребенок 5 лет»	2,67	4,12 / 2,70
вариант «ребенок 6 лет»	2,58	4,04 / 2,64
Ситуация 3		
вариант «семья с одним подростком 14 лет»	0,91	1,52 / 1,00

Анализ чувствительности показал, что при различных уровнях недооценки заболеваемости ревакцинация подростков экономически целесообразна даже без учёта влияния на заболеваемость младших групп детей (вариант «семья с одним подростком 14 лет»), причём в этом случае ROI свидетельствует о сохранении экономической эффективности при увеличении цены одной дозы вакцины до 2,6 тыс. руб.

Выводы

Бустерная ревакцинация условной когорты в 100 тысяч детей в возрасте 14 лет вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточной), комбинированной, адсорбированной (МНН) позволит снизить заболеваемость коклюшем в период сохранения иммунной защиты (7 лет) на 53,7%

(с 1702,5 до 788,4 случая на 100 тысяч населения этих возрастов).

Этот эпидемиологический выигрыш будет сопровождаться экономической выгодой, рассчитанной в метрике суммарной стоимости предотвращённых случаев болезни, которая составит 155,4 млн. руб. для когорты в 100 тысяч ревакцинированных подростков 14 лет.

Экономические выгоды, сопровождающие потенциальное снижение заболеваемости малышей, могут составить от 254,4 до 470,5 млн. руб. в зависимости от характера и интенсивности контактов подростков с младшими детьми.

При заданных параметрах недооценки диагностики и стоимости вакцины у населения старше 14 лет в Москве ревакцинация подростков является экономически обоснованной мерой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Участие автора. Светличная С.В. — разработка дизайна исследования, расчёты, анализ, написание статьи; Мазанкова Л.Н. — анализ, написание статьи; Попович Л.Д. — концепция исследования, написание, редактирование статьи; Елагина Л.А. — расчёты.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светличная Светлана Валентиновна — Директор Независимого Института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Мазанкова Людмила Николаевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ЦФО РФ и Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

РИНЦ AuthorID: 373549

Попович Лариса Дмитриевна — к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

РИНЦ AuthorID: 976203

Елагина Любовь Александровна — эксперт Независимого Института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

Литература/References

1. Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):9-19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-27> [Svetlichnaya SV, Elagina LA, Popovich LD. Evaluation of the economic efficacy of vaccination against pertussis based on real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(1):9-19. (In Russ.)].
2. Федеральная служба государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/>. Дата обращения: 14.03.2023.
3. Приказ департамента здравоохранения города Москвы от 18.11.2019 № 975 «Об утверждении реги-

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare that there is no potential conflict of interest.

Participation of author. Svetlichnaya SV — research design development, calculations, analysis, writing of the article; Mazankova LN — analysis, writing of the article; Popovich LD — research concept, writing, editing of the article; Elagina LA — calculations

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Svetlichnaya — Head of Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3977-819X>

Lyudmila N. Mazankova — MD, PhD, DrSci, professor, Head of pediatric infectious diseases Dept. in The Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Chief specialist in infectious diseases in children of the Central Federal District of the Russian Federation and Dept. of Health of Moscow, Moscow, Russia

 <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

RSCI AuthorID: 373549

Larissa D. Popovich — PhD Biological Sci., Head of Institute of Health Care Economics in the National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russian Federation

e-mail: ldpopovich@hse.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4566-8704>

RSCI AuthorID: 976203

Lybov A. Elagina — Expert of the Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

e-mail: elaginaluba@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9692-4157>

онального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <https://base.garant.ru/73322997/>. Дата обращения: 10.03.2023.

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2021 году». Управление Роспотребнадзора по г. Москве. <https://77.rospotrebnadzor.ru/>. Дата обращения: 12.03.2023.
5. Статистическая Форма №2 Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. 2018, 2019 гг. <https://rospotrebnadzor.ru/>. Дата обращения: 16.08.2022.
6. Намазова Л.С., Геворкян А.К., Галеева Е.А. Является ли коклюш проблемой для российской педи-

- атрии, и можем ли мы его победить? *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3(4):6-9.
7. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1422-1427. DOI: 10.1542/peds.2004-2648. PMID: 15867059.
 8. Резолюция междисциплинарного совещания специалистов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(4):63-67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-63-67> [The interdisciplinary Meeting of Experts's Resolution «Unresolved Questions of Pertussis Epidemiology in the Russian Federation and the New Possibilities for Vaccination». *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):63-67. (In Russ.)].
 9. Михеева И.В., Михеева М.А. Оценка экономической эффективности ревакцинации против коклюша детей дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(6):470-477. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2068> [Mikheeva IV, Mikheeva MA. Cost-Effectiveness Analysis of Revaccination Against Pertussis in Preschool Children. *Current Pediatrics*. 2019;18(6):470-477. (In Russ.)].
 10. Forsyth KD, Tan T, von König CW, Heininger U, Chitkara AJ, Plotkin S. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: A Global Pertussis Initiative update. *Vaccine*. 2018 Nov 19;36(48):7270-7275. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.028. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30337176.
 11. Басов А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе. Автореф. дисс. канд. мед наук. М., 2016. 20 с. [https://www.crie.ru/pdf/diss1\(basov\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/diss1(basov).pdf).
 12. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2):78-82. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975> [Tatochenko VK. Pertussis — infection not under complete control. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):78-82. (In Russ.)].
 13. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Михеева И.В., Попович Л.Д., Ломоносова А.В. Моделирование потенциального эффекта ревакцинации против коклюша детей в 6–7 и 14 лет в рамках национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(5):4-20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-4-20> [Briko NI, Mindlina AY, Mikheeva IV, Popovich LD, Lomonosova AV. Modeling of the Potential Effect of Revaccination against Whooping Cough in Children Aged 6–7 and 14 years within the Framework of the National of preventive vaccinations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(5):4-20. (In Russ.)].
 14. Carlsson RM, von Segebaden K, Bergstrom J, Kling AM, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *Euro Surveill*. 2015 Feb 12;20(6):21032. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.6.21032. PMID: 25695476.
 15. Михеева И.В., Фомкина Н.Н., Михеева М.А. Современная эпидемиологическая и экономическая характеристика коклюша в Москве. *Журнал инфектологии*. 2019;11(1):84-91. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-84-91> [Mikheeva IV, Fomkina NN, Mikheeva MA. Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow. *Journal Infectology*. 2019;11(1):84-91. (In Russ.)].
 16. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005, 352 с. [myrwd](https://myrwd.ru)

Аналитический доклад Международного совета по гармонизации «Международная гармонизация терминологии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, и согласование общих принципов планирования и представления результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики с акцентом на эффективность лекарств»

Радаева К. С. ¹, Ниязов Р. Р. ²

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ООО «Центр научного консультирования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Данные реальной клинической практики и доказательства, получаемые на основе данных реальной клинической практики, играют всё более важную роль в разработке лекарственных средств и при принятии решений в здравоохранении. Для эффективного использования данных и получения надёжных доказательств они должны быть чётко определены и структурированы, должны быть семантически совместимы и согласованы между заинтересованными сторонами. 30 июня 2023 года Международный совет по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (International Council on Harmonisation Technical Requirements for Pharmaceuticals; ICH) представил на обсуждение аналитический доклад «Международная гармонизация терминологии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, и Согласование общих принципов планирования и представления результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики с акцентом на эффективность лекарств», в котором излагается их подход, направленный на обеспечение международной интеграции в этой сфере. В данной статье представлен обзор ключевых аспектов предложенного ICH стратегического плана.

Ключевые слова: аналитический доклад; RWD; RWE; ICH; данные реальной клинической практики; реальная клиническая практика

Для цитирования:

Радаева К. С., Ниязов Р. Р. Аналитический доклад Международной совета по гармонизации «Международная гармонизация терминологии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, и согласование общих принципов планирования и представления результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики с акцентом на эффективность лекарств». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):20–27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-38>

Поступила: 10 августа 2023 г. **Принята:** 20 августа 2023 г. **Опубликована:** 12 октября 2023 г.

ICH Reflection paper on proposed international harmonization of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of drugs

Ksenia S. Radaeva ¹, Ravil R. Niyazov ²

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

² — Center for Scientific Advice Ltd., Moscow, Russian Federation

Abstract

Real-world data and real-world evidence play an increasingly important role in clinical research and healthcare decision-making. To use data and generate robust evidence effectively, they must be clearly defined and structured, semantically compatible

and harmonized among stakeholders. On June 30, 2023, the International Council on Harmonization (ICH) presented for discussion a reflection paper on “International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines”, which outlines their approach to achieve international integration in this area. This article provides an overview of the key aspects of the strategic plan proposed by the ICH.

Keywords: reflection paper; RWD; RWE; ICH; real-world data; real-world evidence

For citations:

Radaeva KS, Niyazov RR. ICH Reflection paper on proposed international harmonization of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of drugs. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):20–27. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-38>

Received: August 10, 2023. **Accepted:** August 20, 2023. **Published:** October 12, 2023.

Введение

Возросший интерес к данным реальной клинической практики (РКП) и доказательствам, получаемым на основе данных реальной клинической практики, в поддержке принятия решений и оценке лекарственных средств и технологий здравоохранения на различных этапах разработки подчеркивает перед научным сообществом необходимость в стандартизации и согласовании на глобальном уровне терминологии и стратегических подходов, с целью облегчения и обеспечения международно-го сотрудничества.

Международная коалиция регуляторных органов в области лекарственных средств (*англ.* International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; ICMRA) в 2022 году заявила о своей поддержке укрепления международного сотрудничества в области деятельности, направленной на использование доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, при принятии регуляторных решений. В заявлении отмечается, что регуляторы по всему миру должны участвовать в устранении проблем, связанных с отсутствием стандартизации терминологии и форматов данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, неоднородностью качества данных в источниках данных РКП, а также различными дизайнами исследований, используемых в зависимости от типов заболеваний, лекарственных средств и регуляторного контекста. Решение этих проблем должно базироваться на общих определениях и лучших методах.

В аналитическом докладе Международный совет по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (*англ.* International Council on Harmonisation Technical Requirements for Pharmaceuticals; ICH) излагается стратегический подход к решению некоторых из этих проблем. Цель доклада состоит в том, чтобы обеспечить дальнейшую интеграцию доказательств, основанных на данных РКП, в регуляторные документы для своевременного принятия решений.

Основные технические вопросы, требующие решения

Признавая, что традиционные рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются основой для получения существенного доказательства безопасности и эффективности до получения разрешения на продажу; при соответствующих обстоятельствах другие подходы также могут обеспечивать получение доказательств, пригодных для принятия решений регуляторными органами. Например, доказательства, получаемые на основе данных РКП, могут быть получены с помощью данных РКП для определения конечных точек в РКИ или в качестве группы сравнения в исследованиях с внешним контролем (включая исследования с историческим контролем). Данные РКП также используются в неинтервенционных исследованиях, например для анализа использования одобренного лекарственного препарата в реальной клинической практике, а также для получения доказательств, подтверждающих решения регуляторных органов в отношении (долгосрочной) пострегистрационной безопасности и эффективности новых лекарственных средств. Данные РКП могут использоваться для лучшего понимания существующих схем лечения, сопутствующих заболеваний и прогноза развития болезни.

Тем не менее существует ряд проблем, включая неоднородность источников данных РКП (например, электронные медицинские карты, регистрационные данные, информация о претензиях, долгосрочные рецепты на лекарственные препараты, данные о выдаче или использовании других лекарственных препаратов, исходы, сообщаемые пациентами), условия оказания медицинской помощи (например, первичная/вторичная/третичная медицинская помощь, заболевания, поддающиеся самостоятельному лечению), характеристики источников данных (например, назначение, охват населения, элементы данных, терминология кодирования), уровни качества и достоверности данных, а также различные модели управления обменом данными

и доступом к ним, что подчёркивается наличием различных национальных/региональных законов и нормативных актов. В настоящее время для определения пригодности данных РКП для получения адекватных доказательств в поддержку регуляторных решений требуется анализ в индивидуальном порядке, который может быть обусловлен разными критериями, связанными с вышеупомянутыми факторами и зависящими от вопроса (вопросов) исследования.

В настоящее время не существует согласованных на международном уровне определений данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП.

В документе «Рамки для FDA, США, Программа доказательств, основанных на данных РКП» (2018 г.) данные РКП определяются как «данные, касающиеся состояния здоровья пациента и/или оказания медицинской помощи, регулярно собираемые из различных источников», а доказательства, получаемые на основе данных РКП — как «клинические доказательства использования и потенциальной пользы или риска медицинского продукта, получаемые на основе анализа данных РКП». Доказательства, получаемые на основе данных РКП, могут быть получены в ходе разных исследований или анализов, включая РКИ, в том числе большие упрощённые рандомизированные исследования, прагматические клинические исследования и наблюдательные исследования (проспективные и/или ретроспективные), но не ограничиваясь ими».

В публикации, подготовленной исследователями из Европейского Союза, данные РКП определяются как «регулярно собираемые данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента или оказанию медицинской помощи из различных источников, отличных от традиционных клинических исследований», а доказательства, получаемые на основе данных РКП, как «сведения, получаемые в результате анализа данных РКП».

Несмотря на схожесть этих определений (а также других, например от научных обществ, других регуляторных органов и т. д.), понятия «данные РКП» и «доказательства, получаемые на основе данных РКП» тем не менее используются непоследовательно и взаимозаменяемо. Применение разных определений ограничивает взаимодействие регуляторных органов в этой области.

В недавно опубликованных исследованиях была предпринята попытка определить частоту использования данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, при одобрении лекарственных средств и степень их использования для принятия решений. Различная интерпретация определений, неоднородные способы описания и характери-

ки источников данных РКП, а также различные методики, используемые в этих исследованиях, привели к разным оценкам количества заявлений на разрешение на продажу лекарственных средств, включающих данные РКП и доказательства, получаемые на основе данных РКП. Несмотря на то, что значительная и всё возрастающая доля разрешений на продажу содержит доказательства, получаемые на основе данных РКП, наблюдаемые расхождения могут приводить к различным уровням принятия того, что считается данными РКП и доказательствами, получаемыми на основе данных РКП в разных юрисдикциях.

В то время как вклад в мониторинг безопасности и эпидемиологии заболеваний на протяжении всего жизненного цикла лекарственных средств того, что сейчас называется данные РКП и доказательства, получаемые на основе данных РКП, давно признан, их использование для обоснования эффективности ещё только зарождается. Необходима дополнительная работа по углублённому анализу фактического вклада доказательств, основанных на данных РКП, в принятие регуляторных решений, причин, по которым в одних случаях такая информация не была признана надлежащей, а в других — способствовала одобрению. Эта работа также поможет дополнить существующие рекомендации разработчикам лекарственных средств в отношении предоставления доказательств, основанных на данных РКП (см. *Приложение*, включающее рекомендации регуляторных органов по данным РКП и доказательствам, получаемым на основе данных РКП, а также следующие публикации).

Национальные или региональные законы и нормативные акты могут препятствовать объединению и гармонизации терминологии и руководств, связанных с данными РКП и доказательствами, получаемыми на основе данных РКП. Однако достижение общего понимания на международном уровне терминологии и порядка применения данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, может сократить пробелы в знаниях о новых и существующих лекарственных средствах и будет способствовать расширению доступа к инновационным терапиям.

Цели и потенциальные выгоды

Цели аналитического доклада:

- привлечь ИСН к работе по согласованию терминологии данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, формата протоколов и отчётов о результатах исследований, представляемых в регуляторные органы на протяжении всего жизненного цикла лекарственных средств, а также к работе по содействию регистрации протоколов и отчётов;

- обосновать оценку данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, для регуляторных целей.

Ожидается, что конечным результатом этой работы станет более высокое качество доказательств, основанных на данных РКП, способное внести су-

щественный вклад в совокупность доказательств, подтверждающих принятие решений о пользе и риске лекарственного препарата.

Предлагается следующий поэтапный подход к гармонизации, при этом перед началом работы будет проведена переоценка объёма и направленности (см. табл. 1).

Таблица 1. Стратегический подход Международного совета по гармонизации

№	Предмет	Цель	Результаты работы	Ориентировочные сроки
1.	Терминология данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, метаданные и принципы оценки	Содействовать общему пониманию типов и сферы применения данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП Руководить обнаружением, идентификацией и описанием данных РКП Информировать об оценке данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, для регуляторных целей	Единые операционные определения данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, с чёткой сферой применения, широтой охвата потенциальных источников данных РКП и уровнем детализации (например, относящихся к РКП и неинтервенционным исследованиям) Основной перечень и использование метаданных Общие принципы оценки данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП	Представить новое предложение ИСН по теме в декабре 2023 г. или декабре 2024 г.
2.	Протоколы и форматы отчётов данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, и прозрачность исследований	Согласование общих принципов в отношении форматов протоколов данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, и отчётов о результатах исследований, представляемых в регулирующие органы Содействовать прозрачности, поощряя регистрацию протоколов и отчётов об исследованиях в общедоступных реестрах	Принципы структуры и содержания протоколов и отчётов (для разработчиков лекарственных средств) Рекомендуемые «передовые методы» регистрации протоколов/результатов исследований	Начало работы после того, как первое руководство достигнет 4-го этапа процедуры ИСН

Документ представляет собой начальный этап поэтапного подхода к гармонизации регуляторного руководства по доказательствам, получаемым на основе данных РКП. Следующие вопросы могут быть рассмотрены в качестве приоритетных для последующих руководств ИСН на основе мнений заинтересованных сторон:

- лучшие методы обеспечения качества данных;
- стандарты для данных РКП;
- надлежащее применение дизайна исследований и анализа данных.

Важные аспекты

Заинтересованные стороны и консультации.

Сложность использования и влияние данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, на регулирование лекарственных средств ставит множество проблем, поэтому мы признаём необходимость участия всех заинтересованных сторон. Если

документ будет одобрен ИСН, предлагается провести общественное обсуждение на основе опыта других руководств ИСН, таких как ИСН E6(R3), ИСН E8 и ИСН E17, чтобы обеспечить информирование всех заинтересованных сторон и предоставить им возможность высказать своё мнение по техническим и операционным аспектам, которые должны быть рассмотрены при гармонизации различных направлений, описанных выше. После проведения глобальных публичных обсуждений по документу и по мере продвижения работы над руководством в концептуальный документ и бизнес-план следует включить стратегию расширенных общественных обсуждений и вовлечения общественности.

Преимущества гармонизации ИСН. Данное предложение будет нацелено на то, чтобы принести пользу всем видам лекарственных средств на любом этапе их жизненного цикла, т. е. от разработки и предварительного утверждения до пострегистра-

ционного мониторинга безопасности. Руководство ICH может повысить эффективность использования ресурсов большим количеством заинтересованных сторон, согласовав ожидания органов регулирования лекарственных средств, разработчиков лекарственных средств или фармацевтической отрасли, групп защиты прав пациентов, контрактных исследовательских организаций, научных кругов и других заинтересованных сторон, использующих данные РКП для получения доказательной базы по лекарственным средствам.

Поддерживая создание регуляторной системы, способной более гармонично интегрировать доказательства, получаемые на основе данных РКП, в заявления на одобрение лекарственных средств и принятие решений, предложение может способствовать принятию своевременных решений по разработке инновационных методов лечения, удовлетворению неудовлетворённых медицинских потребностей и обеспечению безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

Взаимодействие с существующими и разрабатываемыми руководствами. В различных регионах, включая Европу, США и Канаду, но не ограничиваясь ими, был запущен ряд инициатив, направленных на оценку и обеспечение возможности использования доказательств, основанных на данных РКП, во всём спектре регуляторных сценариев использования, которые в конечном итоге приведут к разработке и применению лекарственных средств в интересах пациентов. В декабре 2018 г. FDA (США) опубликовала документ RWE Framework, призванный решить текущие проблемы, связанные с использованием данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП. После этого в 2021 г. опубликованы проекты указаний по данным РКП и доказательствам, получаемым на основе данных РКП, в 2022 г. — окончательные указания по предоставлению документов с использованием данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, а в 2023 г. — проект указаний по исследованиям с внешним контролем. Health Canada (Здоровье Канады) также работает над оптимизацией использования доказательств, основанных на данных РКП, для обоснования принятия регуляторных решений, о чём говорится в уведомлении Сектора медицинских товаров и продуктов питания, впервые опубликованном в апреле 2019 г. В 2020 г. Целевая группа по большим данным HMA/EMA выпустила десять приоритетных рекомендаций, связанных с лекарственными препаратами для медицинского применения и относящихся к DARWIN-EU, включая разработку стратегии стандартизации данных Европейской сети регулирования лекарственных средств для обеспечения сближения с партнёрами

по стандартам и руководствам, связанным с большими данными и доказательствами, получаемыми на основе данных РКП. Все эти инициативы будут способствовать разработке предлагаемых новых руководств ICH.

Предусматривается взаимодействие и взаимодополняемость с другими руководствами ICH, например, E6(R3) и Приложением II к нему, ICH M14, а также с разрабатываемым в настоящее время ICH M11. Руководство ICH M14 «Общие принципы планирования и проведения фармакоэпидемиологических исследований с использованием данных РКП для оценки безопасности лекарственных препаратов» направлено на сближение рекомендаций и лучших методов в разных юрисдикциях по планированию и проведению исследований безопасности с использованием данных РКП, при этом потенциал доказательств, основанных на данных РКП, может быть расширен до оценки эффективности лекарственных средств и анализа использования имеющихся на рынке лекарственных препаратов, применяемых в реальной клинической практике. Руководство ICH M11 «Клинический электронный структурированный гармонизированный протокол (CeSHarP)» описывает общие принципы построения протокола и подход к разработке отдельных сопутствующих документов — шаблона клинического электронного структурированного гармонизированного протокола ICH M11 и технической спецификации, которые приемлемы для всех регуляторных органов регионов ICH. Область применения руководства M11 распространяется только на протоколы клинических исследований, в то время как данные РКП используются в основном в неинтервенционных исследованиях. Предлагаемое руководство предусматривает согласование структуры отчётов об исследованиях в дополнение к протоколам исследований.

Потребуется приложить усилия для того, чтобы свести к минимуму дублирование и максимально использовать знания, полученные в рамках существующих проектов.

Учитывая, что для реализации этой инициативы необходимо задействовать соответствующий опыт (например, в области фармакоэпидемиологии, биостатистики, регуляторных наук) регуляторных органов и разработчиков лекарственных средств, а также оставить достаточно времени для доработки разрабатываемых руководств, предлагается долгосрочный план с поэтапным подходом. Такая стратегия поможет эффективно продвигаться к гармонизации терминологии, связанной с данными РКП и доказательствами, получаемыми на основе данных РКП, и передовых методов, обеспечивая при этом взаимодополняемость новых и существующих руководств.

Приложение

Регуляторные инициативы и руководства, относящиеся к данным РКП и доказательствам, получаемым на основе данных РКП

В следующей табл. 2 приведены примеры существующих регуляторных инициатив и руководств, связанных с данными РКП и доказательствами, получаемыми на основе данных РКП. Она

не является полным перечнем планируемых или текущих мероприятий в различных юрисдикциях. Кроме того, существует множество других инициатив и руководств, не являющихся регуляторными, которые будут рассматриваться по мере выполнения данной работы (например, от научных обществ и других соответствующих проектов и заинтересованных сторон).

Таблица 2. Регуляторные инициативы и руководства, относящиеся к данным РКП и доказательствам, получаемым на основе данных РКП

Юрисдикции	Регуляторные инициативы и Руководства
Европейская комиссия/ Европа, (ЕМА (Европейское агентство по лекарствам))	Совместные инициативы HMA/EMA по созданию больших данных, включая: • DARWIN EU • Модель качества данных для регулирования лекарственных средств в ЕС • Список метаданных, описывающих источники данных РКП и исследования РКП • Руководство по надлежащей практике использования каталога метаданных источников данных РКП • Стратегия стандартизации данных Другие руководства: • Руководство CHMP по исследованиям на основе регистров • Кодекс поведения ENCePP • Руководство ENCePP по методологическим стандартам в фармакоэпидемиологии • Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) Модуль VIII пострегистрационные исследования безопасности • Научное руководство по пострегистрационным исследованиям эффективности
FDA (Администрация по продуктам питания и лекарствам), США	Рамки для FDA, США «Программа доказательств, основанных на данных РКП» (2018) Индивидуальные руководства: • Оценка электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений по лекарственным и биологическим продуктам • Оценка реестров для поддержки принятия решений по регулированию лекарственных и биологических продуктов • Соображения по использованию данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, для поддержки принятия решений о регулировании лекарственных и биологических продуктов • Стандарты данных для заявок на лекарственные и биологические продукты, содержащих данные РКП • Представление документов с использованием данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП, в FDA для лекарственных и биологических продуктов • Использование электронных медицинских карт в клинических исследованиях • Использование доказательств, основанных на данных РКП, для поддержки принятия решений в области регулирования медицинских изделий • Соображения по разработке и проведению внешне контролируемых исследований лекарственных и биологических продуктов
Health Canada, Канада	Оптимизация использования данных РКП для обоснования принятия регуляторных решений Элементы качества данных РКП и доказательств, основанных на данных РКП на протяжении всего жизненного цикла рецептурного препарата Проект руководства CADTH по представлению данных РКП
Агентство по регулированию лекарственных средств и медицинских товаров (MHRA), Соединённое Королевство	Руководство по использованию данных РКП в клинических исследованиях для поддержки регуляторных решений Руководство по проведению рандомизированных контролируемых исследований с использованием данных РКП для поддержки регуляторных решений

Таблица 2. Регуляторные инициативы и руководства, относящиеся к данным РКП и доказательствам, получаемым на основе данных РКП

Юрисдикции	Регуляторные инициативы и Руководства
Государственное управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами Королевства Саудовская Аравия (SFDA), Саудовская Аравия	Данные РКП в Саудовской Аравии: текущая ситуация и проблемы принятия регуляторных решений
"Свиссмедик", Швейцария	Позиционный документ Швейцарии по использованию доказательств, основанных на данных РКП
Управление здравоохранения (HSA), Сингапур	Цифровое здравоохранение — Понимание продукции цифрового здравоохранения и нормативных актов
Национальное агентство по медицинским продуктам назначения (NMPA), Китай	- Руководство по использованию данных РКП для получения доказательств, основанных на данных РКП - Руководство по использованию доказательств, основанных на данных РКП, для поддержки разработки лекарственных средств и принятия регуляторных решений - Руководство по взаимодействию с регулирующими органами в отношении исследований РКП для поддержки регистрации продукта - Руководство по проектированию и разработке протоколов исследований РКП
Орган по контролю лекарственных средств и здравоохранения Дании (DKMA), Дания	Датские медицинские данные и регистры
Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии / Агентство по лекарствам и медицинским изделиям (MHLW/PMDA), Япония	- Рабочая группа для решения нормативных вопросов, связанных с данными РКП: - Основные принципы использования реестра для прикладных целей - Основные принципы использования баз данных медицинской информации в пострегистрационной фармаконадзорной деятельности - Принципы обеспечения надежности использования данных реестра в прикладных целях - Руководство по проведению фармакоэпидемиологических исследований при оценке безопасности лекарственных средств с использованием баз данных медицинской информации
Министерство безопасности продуктов питания и лекарств (MFDS), Республика Корея	Руководство по использованию баз данных медицинской информации (данных РКП) в фармакоэпидемиологических исследованиях
Международные	Руководства ICH: - ICH M14 «Общие принципы планирования и проведения фармакоэпидемиологических исследований, использующих данные РКП для оценки безопасности лекарств» - ICH M11 «Клинический электронный структурированный гармонизированный протокол (CeSPAR)» - ICH E6(R3) «Надлежащая клиническая практика (GCP)» и Приложение II по использованию данных РКП - ICH E8 «Общие положения для клинических исследований» - ICH E9 (R1) (дополнение по оценкам) «Статистические принципы для клинических исследований» - ICH E10 «Выбор контрольной группы и связанные с этим вопросы в клинических исследованиях» - ICH E11A «Экстраполяция в педиатрии» Инициативы ISPE/ISPOR (список неполный): - HARPER (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5507) - EQUATOR (https://www.equator-network.org/) - Руководство ISPE по надлежащей фармакоэпидемиологической практике (https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/) - Рабочая группа XIII CIOMS — Данные РКП и доказательства, полученные на основе данных РКП, при принятии решений в сфере регулирования

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Радаева К.С. декларирует отсутствие конфликта интересов; Ниязов Р.Р. консультирует фармацевтические компании по вопросу вывода лекарственных препаратов на рынок ЕАЭС.

Участие автора. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Радаева К. С. — перевод оригинального материала; Ниязов Р. Р. — доработка перевода и редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

Ниязов Равиль Рашидович — ООО «Центр научного консультирования», Москва, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>

РИНЦ AuthorID: 591827

Литература/References

1. ICMRA Summit 2022. Dublin, Ireland, Tuesday 8th of November 2022. Интернет-ресурс. https://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2023-01/icmra_summit_2022_summary_report.pdf (Режим доступа: 03.09.2023).
2. ICH Reflection paper on proposed international harmonisation of real-world evidence terminology and convergence of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of medicines. EMA/CHMP/

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

Radaeva KS declares no conflict of interest; Niyazov RR advises pharmaceutical companies on bringing medicines to the EAEU market.

Participation of author. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version. Radaeva KS — translation of the original material; Niyazov RR — finalization of translation and editing.

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia S. Radaeva — First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

Ravil R. Niyazov — Center for Scientific Advice Ltd., Moscow, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>

RSCI AuthorID: 591827

3. ICH/295401/2023. Committee for Human Medicinal Products. 30 June 2023. Интернет-ресурс. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-reflection-paper-proposed-international-harmonisation-real-world-evidence-terminology_en.pdf (Режим доступа: 03.09.2023).
3. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. Интернет-ресурс. <https://www.fda.gov/media/120060/download> (Режим доступа: 03.09.2023). 

Анализ подходов FDA по использованию данных электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений

Радаева К. С. , Пчелинцев М. В. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В 2021 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) выпустило проект руководства по использованию электронных медицинских карт (ЭМК) и данных о медицинских претензиях для принятия регуляторных решений. В проекте руководства даются рекомендации спонсорам в отношении использования данных реальной клинической практики при проведении исследований. Также в нём рассматриваются проблемы и ограничения, связанные с использованием этих данных, и даются рекомендации по их преодолению. Целью данной статьи является представить краткий обзор ключевых аспектов рекомендаций FDA по использованию данных ЭМК при принятии регуляторных решений.

Ключевые слова: рекомендации; данные реальной клинической практики; электронные медицинские карты; ЭМК; RWD; FDA

Для цитирования:

Радаева К. С., Пчелинцев М. В. Оценка данных электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):28–35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-39>

Поступила: 09 октября 2023 г. **Принята:** 10 августа 2023 г. **Опубликована:** 12 октября 2023 г.

Analyzing FDA's approaches to using electronic health record and medical claims data to support regulatory decision making

Ksenia S. Radaeva , Mikhail V. Pchelintsev 

First St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

In 2021, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued draft guidance on the use of electronic health records and medical claims data for regulatory decisions. The draft guidance provides recommendations for sponsors regarding the use of real-world data in conducting studies. It also addresses the challenges and limitations associated with the use of these data and provides recommendations to overcome them. The purpose of this article is to provide a brief overview of key aspects of the FDA's guidance on the use of electronic health record data in regulatory decision making.

Keywords: guidelines; real-world data; electronic health records; EHR; RWD; FDA

For citation:

Radaeva KS, Pchelintsev MV. ICH Analyzing FDA's approaches to using electronic health record and medical claims data to support regulatory decision making. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):28–35. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-39>

Received: October 9, 2023. **Accepted:** October 10, 2023. **Published:** October 12, 2023.

Введение

Данные реальной клинической практики (РКП) могут быть полезны, как при оценке эффективности и безопасности лекарств в течение всего цикла их «жизни», так и при принятии регуляторных

решений. Однако, использование данных РКП сопровождается определёнными сложностями. К ним относятся следующие:

- неполные данные;

- сопоставимость и практическая реализуемость данных;
- неоднородность баз данных и отсутствие единого методологического подхода к сбору и анализу медицинских записей;
- наличие различий между традиционными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и обсервационными исследованиями, с использованием данных РКИ.

Тем не менее, несмотря на указанные сложности, данные РКИ являются ценным дополнением к результатам проведённых клинических исследований, так как они отражают реальную практику применения лекарственных средств у большого количества пациентов. Также следует подчеркнуть важность использования этих данных, в тех случаях, когда проведение традиционных клинических исследований не представляется возможным или этичным.

В 2021 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. Food and Drug Administration; FDA) выпустило проект руководства по использованию электронных медицинских карт (ЭМК) и данных о медицинских претензиях для принятия регуляторных решений. Согласно проекту руководства, FDA рекомендует спонсорам клинических исследований, использующих данные РКИ, учитывать адекватность и релевантность источника данных, недостающие данные, связь данных, а также подтверждение и валидацию переменных исследования наряду с обеспечением качества. В руководстве также обсуждаются конкретные вопросы, вызывающие обеспокоенность FDA. Например, достаточно ли последующего наблюдения в источниках данных РКИ для установления исходов и не ограничивают ли недостающие данные интерпретацию результатов. FDA рекомендует спонсорам обсуждать конкретные вопросы с соответствующим отделом экспертизы, однако процесс и сроки проведения таких обсуждений требуют чёткого определения [1].

Далее мы сосредоточим внимание на ключевых компонентах руководства, которое обеспечивает методологическую основу для ответа на контрольные вопросы регуляторных органов при оценке качества данных РКИ: качество источника данных (его адекватность и релевантность), полнота и сопоставимость данных, элементы дизайна исследования (характеристика и валидация воздействий, выбор конечных точек, популяции и учёт ковариат), контроль и оценка качества.

Адекватность, релевантность и качество данных реальной клинической практики

До начала проведения исследования спонсоры, проводящие исследования с использованием

электронных медицинских карт (ЭМК) или данных о медицинских претензиях и намеревающиеся представить их результаты в FDA для принятия регуляторного решения, должны предоставить FDA подробные планы с описанием дизайна исследования и методов статистического анализа. Если спонсоры хотят получить отзывы или рекомендации от FDA до начала исследования, им следует запросить комментарии или встречу с отделом FDA, отвечающим за оценку исследования. Это позволит спонсорам обсудить с FDA план исследования и все возникающие у них проблемы и вопросы. Для спонсоров важно определить и описать все ключевые аспекты своего исследования, включая план исследования, методы анализа данных, порядок проведения исследования и представления результатов. В протоколе и окончательном отчёте об исследовании необходимо объяснить, как каждый из этих элементов был определён с помощью выбранного источника данных РКИ, включая все проведённые валидационные исследования.

Исследования РКИ по применению, эффективности и безопасности медицинских изделий сталкиваются с проблемами, связанными с недостаточной детализацией и неоднозначностью сложных вариантов разработки и анализа. Для решения этой проблемы в рамках государственно-частного сотрудничества был разработан структурированный шаблон под названием STaRT-RWE [2]. Этот шаблон призван помочь в разработке, проведении и рецензировании исследований, предоставляя рекомендации и общую структуру для исследователей, спонсоров, рецензентов и лиц, принимающих решения. Он дополняет существующие контрольные списки и сводит к минимуму двусмысленные формулировки за счёт использования табличных и визуальных форматов. STaRT-RWE совместим с различными схемами исследований и реальными источниками данных, а также соответствует предыдущим рекомендациям и инструментам оценки смещения. Шаблон включает таблицы параметров исследования и рисунок для представления методов и результатов исследования. Он разработан с учётом гибкости и может быть включён в существующие процессы разработки протоколов и отчётности. Ожидается, что практика использования шаблона станет рутинной, а для облегчения его применения могут быть разработаны программные решения. Тем не менее шаблон STaRT-RWE имеет ряд ограничений. Во-первых, структура, заложенная в таблицах, может не подойти для некоторых случаев использования. В зависимости от исследования может оказаться актуальной только часть таблиц в STaRT-RWE. Во-вторых, использование шаблона для планирования исследования и принятия решений не гарантирует объективности результатов. Од-

нако чёткая и недвусмысленная информация о том, как были получены результаты и какие стратегии использовались для смягчения предвзятости, может значительно облегчить интерпретацию результатов исследования. В-третьих, хотя шаблон включает раздел, посвящённый источникам данных, в нём не отражена вся необходимая информация для оценки пригодности данных. Соответствие источников данных должно быть документировано, включая описание доступных полей данных и полноту их сбора. Кроме того, должны быть представлены чёткие сведения о происхождении данных, задокументированы все преобразования, выполненные в потоках данных, использованных для создания исследовательской базы данных [2].

Основными ограничениями для использования данных РКП являются [3, 4]:

- **качество данных** — ключевой фактор, определяющий целесообразность и полезность использования источника данных. Если качество источника вызывает подозрения, следует отказаться от использования данного источника;
- **адекватность сбора данных** — источники могут не содержать достаточного количества данных для целей исследования, для ответа на конкретный исследовательский вопрос могут потребоваться исследования различной продолжительности;
- **отсутствующие данные** — некоторые данные могут быть некорректно закодированы или отсутствовать в источниках, например, при смене пациентом поставщика услуг или страхового плана данные о прошлых эпизодах обращения за медицинской помощью могут отсутствовать;
- **размер выборки** — размер выборки должен быть достаточным для обеспечения аналитической точности с учётом ожидаемого эффекта лечения или статистической дисперсии, для ответа на этот запрос может понадобиться использование альтернативных источников данных;
- **потенциальные смещения и ошибки измерения**, в том числе неизмеряемые сопутствующие факторы, должны быть учтены. Интерпретация данных РКП может быть сложной, особенно если ожидаемый эффект лечения невелик. Даже при большом объёме выборки потенциальная погрешность может перевесить значимость результатов. Поэтому важно включать количественную оценку смещения или анализ чувствительности для учёта небольших изменений в алгоритмах, устойчивости предположений и влияния отсутствующих данных.

В руководстве также подчёркивается, что в разных странах мира существуют различия в медицинской практике и системах здравоохранения, что

может повлиять на соответствие источников данных вопросу исследования и целесообразность их использования. Пациенты, участвующие в различных программах оплаты медицинских услуг, могут иметь различные характеристики. Такие факторы, как распределение лекарственных препаратов по уровням, формулярные решения и охват пациентов, также могут влиять на различия в тяжести заболевания или других характеристиках болезни у пациентов, получающих одну и ту же терапию в разных системах здравоохранения. Важно убедиться, что источники данных охватывают все популяции, имеющие отношение к исследованию. FDA рекомендует указывать причину выбора конкретных источников данных, справочную информацию о системе здравоохранения, а также описание практики назначения и использования препаратов. Для источников данных, не относящихся к США, следует дать объяснение того, как эти факторы могут повлиять на обобщение результатов исследования на американскую популяцию.

Одним из инструментов при оценке целесообразности использования источников данных из формуляров и электронных медицинских карт для решения конкретных исследовательских задач является система PICOT [3]. Данная система включает в себя оценку по следующим параметрам:

- **P (population)**, популяция — исследователи должны оценить включает ли источник данных интересующую популяцию пациентов и может ли эта популяция быть достоверно и надёжно определена;
- **I (intervention)**, вмешательство — в источнике данных должны содержаться данные об изучаемом вмешательстве или лекарстве-компараторе и, исследователи должны оценить, есть ли возможность точно определить эти данные;
- **C (comparison)**, сравнение — по сравнению с каким воздействием оцениваются преимущества;
- **O (outcome)**, результаты — источник данных должен содержать информацию об интересующих исходах;
- **T (time)**, сроки — источник должен предоставлять данные за желаемый период исследования, и исследователи должны определить, имеются ли данные за требуемый им период времени.

Чтобы оценить целесообразность использования конкретного источника данных РКП, исследователи должны рассмотреть, можно ли идентифицировать каждый элемент PICOT в источнике, надёжно ли закодированы данные, имеются ли проверенные алгоритмы или структурированные данные для определения этих элементов. Кроме того, следует оценить доступность данных последующего наблюдения и адекватность их сбора.

FDA признаёт, что ни один источник данных не подходит для решения всех исследовательских вопросов, и все источники данных имеют свои ограничения [1, 4]. Исследователи должны рассмотреть адекватность сбора данных для каждого элемента конкретного вопроса исследования. Потенциальные ограничения часто можно устранить с помощью дизайна исследования, анализа чувствительности или ссылкой на дополнительные данные. Однако такие проблемы, как качество данных, практика медицинского кодирования и полнота сбора данных, могут привести к получению не интерпретируемых результатов [3, 5]. В руководстве FDA выражает озабоченность по поводу отсутствия в источниках важных для анализа данных. Агентство считает, что привязка к источникам данных может повысить эффективность сбора информации и уменьшить количество отсутствующих элементов [1]. *Girman CJ et al.* (2022 г.) считают, что должно поощряться использование дополнительных анализов чувствительности, аналогичных тем, что используются при анализе данных полученных в ходе классических РКИ в случае отсутствия данных о воздействии или исходе, с целью понять, изменились бы результаты при наличии этих недостающих данных [5]. Также в проекте руководства описана важная информация, учитываемая при анализе фармакоэпидемиологами, которая отсутствует в ЭМК [1]. К такой информации относятся формулярные ограничения, данные о ступенчатой терапии, предварительные разрешения. Ещё одним важным фактором, обуславливающим отсутствие данных в США, является особенность системы страхования здоровья граждан страны. Граждане США часто меняют медицинскую страховку при смене работодателя, что нарушает непрерывность данных о случаях медицинского обслуживания пациента. Для решения этой проблемы FDA предлагает использовать данные из других источников. Однако использование других источников не всегда представляется возможным, в связи с частым отсутствием достаточной связи между различными источниками данных, с юридическими аспектами обмена данных и вопросами конфиденциальности [1]. В руководстве FDA признаётся, что информация о некоторых элементах данных может содержаться в неструктурированных полях внутри ЭМК (например, в клинических записях), и рекомендуется тщательно описывать процесс извлечения и проверки таких данных, будь то извлечение вручную или с использованием автоматизированной технологий [1]. Однако этот процесс не детализирован в руководстве.

Использование таких связей позволяет увеличить объём и глубину данных об отдельных пациентах с течением времени и получить дополнительные данные для целей валидации. В исследованиях,

предусматривающих установление новых связей между внутренними или внешними источниками данных, в протоколе должны быть описаны каждый источник данных, информация, которая будет получена, методы установления связей, а также точность и полнота связей с течением времени. Если исследование предполагает получение дополнительных данных с помощью различных методов, таких как интервью, опросы или цифровые медицинские технологии, в протоколе также должны быть описаны методы сбора данных и их интеграции с электронными медицинскими данными. Для установления связи между данными могут использоваться различные подходы, такие как вероятностный и детерминированный, каждый из которых имеет свои преимущества в зависимости от сценария. При использовании вероятностного подхода план анализа должен включать проверку влияния степени совпадения и устойчивости полученных результатов. Для исследований, требующих объединения данных из нескольких источников или сайтов, важно продемонстрировать, как можно получить и интегрировать данные из разных источников с приемлемым качеством, учитывая возможную неоднородность характеристик населения, клинической практики и кодирования в разных источниках данных. Внимание к курированию данных и понимание сценариев связывания данных имеет решающее значение для обеспечения уместности новых связей данных. Необходимо документировать тип обработки данных для решения проблем дублирования или фрагментации, а также подходы, применяемые для решения проблем, которые не могут быть полностью устранены путём обработки [1].

Значительные объёмы клинических данных в ЭМК являются неструктурированными, включая текстовые поля данных, например, заметки врача, и нестандартизированную информацию в компьютерных документах, например, радиологических отчётах в формате PDF. Преобразование неструктурированных данных с целью повышения эффективности абстрагирования данных используются различные подходы, как существующие, так и разрабатываемые технологии, позволяющие преобразовывать неструктурированные данные в пригодный для вычислений формат.

Для извлечения данных из ЭМК могут быть использованы современные технологии искусственного интеллекта (ИИ). ИИ может обрабатывать неструктурированные документы, такие как записи врача или отчёты о лабораторных исследованиях, для выявления и извлечения необходимой информации. Это помогает создавать структурированные наборы данных с клинически значимыми переменными, необходимыми для анализа. ИИ может повысить реалистичность и адекватность данных из ЭМК за

счёт автоматизации процесса извлечения данных. Традиционные методы, такие как ручной просмотр карт пациентов, требуют много времени и ресурсов, что ограничивает число пациентов, доступных для исследования. ИИ может эффективно обрабатывать большие объёмы данных, позволяя исследователям получить доступ к более широкой популяции пациентов и более эффективно генерировать доказательства, полученные на основе данных РКИ [6].

Плюсы использования ИИ для оценки и извлечения данных ЭМК [6]:

- **Эффективность и масштабируемость:** методы ИИ позволяют быстро и точно обрабатывать большие объёмы неструктурированных данных, обеспечивая эффективное извлечение клинически значимой информации. Такая масштабируемость позволяет исследователям анализировать данные большего числа пациентов, что ведёт к получению более надёжных и репрезентативных доказательств.
- **Повышенная точность:** модели ИИ могут достигать высокой производительности при извлечении переменных из неструктурированных документов ЭМК, часто сравнимой с человеческим абстрагированием или даже превосходящей его. Такая точность снижает риск ошибок и несоответствий, которые могут возникнуть при ручном сборе данных, обеспечивая надёжность извлечённых данных для целей исследования.
- **Доступ к большему количеству клинической информации:** данные ЭМК часто содержат ценную клиническую информацию, записанную в виде примечаний или резюме в свободном формате. Модели ИИ, особенно основанные на архитектуре глубокого обучения, способны улавливать нюансы естественного языка и извлекать важнейшие клинические детали, которые могут быть упущены при использовании традиционных структурированных элементов данных. Такой доступ к клиническим деталям повышает глубину и детализацию извлекаемых данных.

Ограничения использования методов ИИ [6]:

- **Качество данных:** неточности в обучающих данных могут привести к необъективным или неточным результатам в извлекаемых переменных. Важно обеспечить репрезентативность и разнообразие обучающих данных, чтобы свести к минимуму предвзятость и улучшить обобщаемость моделей.
- **Отсутствие понимания контекста:** модели ИИ могут с трудом понимать контекст и нюансы клинической информации, особенно в сложных случаях или при работе с неоднозначными или неполными данными. Это ограничение может повлиять на точность и надёжность извлекаемых переменных, что подчёркивает необходимость постоянного человеческого контроля и валидации.

- **Прозрачность и объяснимость:** использование ИИ для извлечения данных из ЭМК вызывает озабоченность по поводу прозрачности и воспроизводимости. Для обеспечения прозрачности и воспроизводимости важно чётко описать методы и процессы, используемые при извлечении данных на основе ИИ. Такая прозрачность необходима для того, чтобы исследователи, регулирующие органы и медицинские учреждения понимали и доверяли результатам, полученным в результате анализа с помощью ИИ.

В целом использование ИИ для оценки и извлечения данных из ЭМК даёт значительные преимущества с точки зрения эффективности, точности и доступа к богатой клинической информации. Однако для обеспечения надёжности и валидности извлечённых переменных в исследовательских целях важно решить проблемы, связанные с качеством данных, предвзятостью, пониманием контекста и прозрачностью.

Валидация воздействий, результатов и контроль качества

В проекте руководства FDA отметило, что алгоритмы определения воздействия, исходов и важных ковариат должны быть определены на основе таких данных, как медицинские диагнозы, коды процедур или отпущенные лекарственные препараты [1]. Как и в случае клинических оценок в РКИ, алгоритмы не всегда могут быть точными, что может привести к неправильной классификации, а неправильная классификация может привести к смещённым оценкам эффекта лечения. Для предотвращения этой проблемы следует поощрять проведение анализа чувствительности и количественный анализ систематических ошибок (*англ.* Quantitative Bias Analysis; QBA) для информирования о потенциальном влиянии таких смещений, особенно когда размер эффекта незначителен [7, 8].

Оперативные определения разрабатываются на основе концептуальных определений для извлечения точных и полных данных из источника данных. В исследованиях, использующих ЭМК или данные о медицинских претензиях, оперативные определения часто представляют собой электронные алгоритмы на основе кодов, использующие структурированные элементы данных. В других исследованиях оперативные определения могут быть получены в результате извлечения релевантной информации из неструктурированных данных или комбинирования структурированных и неструктурированных элементов данных. Оперативные определения могут также включать дополнительные методы сбора данных, например опросы пациентов, если это целесообразно [1].

Оперативные определения, как правило, не совершенны и могут приводить к неправильной классификации интересующей переменной, что приводит к ложноположительным и ложноотрицательным результатам. Такая неправильная классификация может исказить ассоциацию между воздействием и исходом в определённом направлении и степени. Хотя полная верификация переменной сводит к минимуму неправильную классификацию и максимизирует внутреннюю валидность исследования, понимание последствий потенциальной неправильной классификации имеет решающее значение для определения того, какие переменные требуют валидации и в каком объёме. В некоторых исследованиях допустимая ошибка классификации может не оказывать существенного влияния на интерпретацию результатов, особенно если размер гипотетического эффекта велик [1].

При оценке влияния потенциальной ошибки классификации на величину ассоциации и интерпретацию результатов спонсоры должны учитывать несколько факторов. К ним относятся степень неправильной классификации, её дифференциальный или недифференциальный характер (например, неправильная классификация результата по воздействию), зависимый или независимый характер (например, коррелирующие неправильные классификации воздействия и результата), а также направление смещения связи между воздействием и результатом [1].

Хотя полная верификация переменной исследования считается наиболее строгим подходом, существуют сценарии, в которых она может оказаться невыполнимой, например, в больших популяциях или при отсутствии данных о референтных стандартах для всех испытуемых. В таких случаях может быть достаточно оценить эффективность операционного определения. Это предполагает оценку точности и полноты операционного определения при выявлении случаев и не случаев интересующей переменной.

В руководстве указывается на необходимость документирования всех процедур контроля качества в процессе сбора, обработки и преобразования данных в окончательный аналитический набор данных [1]. Несмотря на важность валидации происхождения данных, при использовании коммерческих баз данных спонсорам крайне сложно получить подробную документацию и сверить данные с первоисточниками. Руководство должно быть направлено на обеспечение качества, которое спонсоры могут легко контролировать и документировать с момента получения данных, а процедуры обеспечения качества должны определяться тем, как потенциальная неправильная классификация, ошибки и предвзятость могут повлиять на выводы исследо-

вания. С другой стороны, слишком жёсткие требования к контролю качества значительно повышают неэффективность, что противоречит поставленным FDA целям. Вместо этого следует использовать риск-ориентированный мониторинг с учётом рисков и поощрять прозрачность процедур контроля качества и воспроизведение анализов [9].

В проекте руководства описываются процессы контроля качества при сборе и обработке данных, которые аналогичны или превосходят требования к сбору первичных данных в РКИ. Рекомендации по оценке качества ЭМК и данных о медицинских претензиях в первую очередь ориентированы на распределённые сети данных, которые объединяют, связывают и обрабатывают разрозненные источники данных для создания комплексного хранилища данных. Исследователи должны оценивать полноту, точность и правдоподобность данных, сверять их с первоисточником и соответствовать стандартам данных, принятым на основе консенсуса. В протоколе исследования и плане анализа необходимо указать происхождение данных и описать, как процедуры сбора, обработки и преобразования данных могут повлиять на целостность данных и достоверность исследования. В руководстве FDA ссылается на полную валидацию всех переменных исследования с использованием данных ЭМК, признавая, что не может быть выполнено для всех переменных в любом исследовании РКП. В руководстве рекомендуется «ослеплять» референта для уменьшения предвзятости и использовать стандартизированные и воспроизводимые процессы реферирования и вынесения решений для минимизации внутри- и межреферентных ошибок.

Однако в руководстве не уточнены, какие подходы к валидации следует использовать. Не проводится различие между критическими переменными и не устанавливается их приоритет при составлении рекомендаций по валидации [1]. Для обеспечения качества данных спонсоры должны обосновать адекватность критических элементов исследования и провести анализ чувствительности результатов к различной степени потенциальной неправильной классификации [5]. В руководстве также говорится о том, что алгоритмы или операционные определения для ключевых переменных должны быть продемонстрированы с использованием достаточно больших выборок, соответствующих методов отбора проб и разумных эталонов. Однако проект не содержит конкретных указаний относительно того, как определить достаточно большую выборку или соответствующие методы формирования выборки. В нём также отсутствуют рекомендации по использованию конкретных эталонных методов для того или иного этапа оценки качества. FDA утверждает, что можно проводить

исследования для подтверждения интересующих результатов, а также использовать результаты предыдущих исследований или публикаций, если они проводились на аналогичной популяции или приводились в аналогичном источнике данных. Однако точность алгоритмов идентификации случаев может варьироваться в разных популяциях, медицинских учреждениях, системах кодирования или календарных периодах времени, что может повлиять на их эффективность и переносимость в другие базы данных здравоохранения. Поэтому при применении алгоритмов в других условиях или базах данных исследователи должны учитывать, различается ли распространённость исходов и сопоставимы ли ограничения в доступе к лекарственным препаратам между валидируемой и исследуемой популяциями [1].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Радаева К.С. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Пчелинцев М.В. — редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

РИНЦ AuthorID: 1214830

Пчелинцев Михаил Владимирович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

РИНЦ AuthorID: 417217

Литература/References

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and Oncology Center for Excellence (OCE). Real-World Data: Assessing electronic health records and medical claims to support reg-

Выводы

Проект руководства отражает подходы FDA к стандартизации использования данных РКИ для принятия регуляторных решений и является необходимым и полезным инструментом для этого. Однако есть опасения, что рекомендуемые методы могут ограничить использование данных РКИ и не решить проблему неэффективности стандартных РКИ.

В руководстве предлагается применять риск-ориентированный подход к валидации и обеспечению качества, а также обеспечить большую прозрачность процедур использования данных. Также рекомендуется обосновывать адекватность неструктурированных данных в исследованиях РКИ. Это соответствует цели FDA по более эффективному и результативному использованию этих данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interests.

Participation of authors. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Radaeva KS — text writing, editing; article design; Pchelintsev MV — editing; article design.

ABOUT THE AUTHORS

Kseniia S. Radaeva — First St. Petersburg State Medical University, named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: xenrada@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

RSCI AuthorID: 1214830

Mikhail V. Pchelintsev — Cand. Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

RSCI AuthorID: 417217

- ulatory decision- making for drug and biological products: Guidance for Industry, Draft Guidance. Sept 2021. (<https://www.fda.gov/media/152503/download>)
2. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, Bartels DB, Kahler KH, Bessette LG, Schneeweiss S. STaRT-RWE: structured template for

- planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021 Jan 12;372:m4856. doi: 10.1136/bmj.m4856. PMID: 33436424; PMCID: PMC8489282.
3. Ritchey ME, Girman CJ. Evaluating the Feasibility of Electronic Health Records and Claims Data Sources for Specific Research Purposes. *Ther Innov Regul Sci*. 2020 Nov;54(6):1296-1302. doi: 10.1007/s43441-020-00139-x. Epub 2020 May 7. PMID: 33258098.
4. Dreyer NA. Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable. *Ther Innov Regul Sci*. 2018 May;52(3):362-368. doi: 10.1177/2168479018763591. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29714575; PMCID: PMC5944086.
5. Girman CJ, Ritchey ME, Lo Re V 3rd. Real-world data: Assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision-making for drug and biological products. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022 Jul;31(7):717-720. doi: 10.1002/pds.5444. Epub 2022 May 3. PMID: 35471704; PMCID: PMC9320939.
6. Adamson B, Waskom M, Blarre A, et al. Approach to machine learning for extraction of real-world data variables from electronic health records. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1180962. DOI: 10.3389/fphar.2023.1180962. PMID: 37781703; PMCID: PMC10541019.
7. Howe CJ, Cole SR. Applying Quantitative Bias Analysis to Epidemiologic Data. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(10):1316–1317. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp317>
8. Funk MJ, Landi SN. Misclassification in administrative claims data: quantifying the impact on treatment effect estimates. *Curr Epidemiol Rep*. 2014 Dec;1(4):175-185. doi: 10.1007/s40471-014-0027-z. PMID: 26085977; PMCID: PMC4465810.
9. Hurley C, Shiely F, Power J, Clarke M, Eustace JA, Flanagan E, Kearney PM. Risk based monitoring (RBM) tools for clinical trials: A systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2016 Nov;51:15-27. doi: 10.1016/j.cct.2016.09.003. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641969. [myRWD](#)

Возможности машинного обучения для диагностики орфанных заболеваний

Дмитриева Н. Ю. 

АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Редкие или орфанные заболевания относятся к одним из наиболее тяжёлых групп заболеваний. При этом ранняя и точная диагностика таких заболеваний является серьёзной проблемой для врачей общей практики, педиатров и терапевтов. В статье рассмотрены возможности применения методов машинного обучения, в том числе искусственного интеллекта, для улучшения диагностики редких болезней. Приводится информация о различных моделях, разработанных, как международными специалистами, так и российскими исследователями.

Ключевые слова: орфанные заболевания; машинное обучение; редкие болезни; клинические регистры; наблюдательные программы; данные реальной клинической практики; RWD; RWE

Для цитирования:

Дмитриева Н. Ю. Возможности машинного обучения для диагностики орфанных заболеваний. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):36–39. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-40>

Поступила: 20 августа 2023 г. **Принята:** 30 августа 2023 г. **Опубликована:** 12 октября 2023 г.

Machine learning capabilities for the diagnosis of orphan diseases

Nataliya Yu. Dmitrieva 

АО "Aston Consulting", Moscow, Russian Federation

Abstract

Rare or orphan diseases belong to one of the most severe groups of diseases. At the same time, early and accurate diagnosis of such diseases is a serious problem for general practitioners, pediatricians and therapists. The article discusses the possibilities of using machine learning methods, including artificial intelligence, to improve the diagnosis of rare diseases. Information is provided on various models developed by both international experts and Russian researchers.

Keywords: orphan diseases; machine learning; rare diseases; clinical registries; observation programs; real-world data; RWD; RWE

For citation:

Dmitrieva NYu. Machine learning capabilities for the diagnosis of orphan diseases. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):36–39. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-40>

Received: August 20, 2023. **Accepted:** August 30, 2023. **Published:** October 12, 2023.

Введение

К одним из наиболее тяжёлых групп заболеваний относятся редкие или орфанные заболевания. Хотя они затрагивают небольшую часть популяции: в России считаются заболеваниями, которые имеют распространённость не более 10 случаев на 100 тысяч населения, без вовремя начатого лечения в большинстве своём они приводят к ранней инвалидизации пациента. Что значительно ухудшает жизнь пациента, сказывается на физическом и эмоциональном состоянии как его самого, так и его близких, а также накладывает большую экономическую нагрузку на государство.

Орфанные заболевания в основном являются генетическими, и, сопровождают пациента в течение всей жизни, при этом симптомы могут проявляться не сразу. Для врачей общей практики, педиатров и терапевтов, которые не имеют достаточных знаний для их выявления, ранняя и точная диагностика таких заболеваний является серьёзной проблемой [1]. Кроме того, редкие заболевания обычно показывают самые разнообразные проявления, что может сделать диагностику ещё более сложной. Доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н. П. Боч-

кова» Сергей Куцев отмечает: «Классический пример — болезнь Фабри, где от первых симптомов до корректного диагноза проходит 7–10 критических для жизни пациента лет» [2].

В связи с описанными выше проблемами показало интересным рассмотреть вопрос о возможностях применения методов машинного обучения, в том числе искусственного интеллекта, для улучшения диагностики редких болезней.

С одной стороны, небольшое число таких пациентов ставит под сомнение такую возможность, но изучение литературы показало, что такие задачи решаются и весьма успешно.

Международный опыт

Анализ проведён на основе запроса «Orphan diseases machine learning Rare diseases» к базе PUBMED. В анализ были включены публикации 2022–2023 гг. на английском языке с возможностью доступа к полному тексту статьи.

Отобранные работы посвящены различным орфанным нозологиям.

Так в статье [4] показано, что искусственный интеллект продемонстрировал высокую эффективность в выявлении пациентов с болезнью Фабри. Набор данных содержал 4978 пациентов с подтверждённой болезнью Фабри и 1 000 000 пациентов без указанного диагноза. При испытаниях он достиг площади под кривой рабочих характеристик приемника (AUROC) 0,82. Высокие показатели были сохранены при тестировании на когортах только для мужчин и женщин, с AUROC 0,83 и 0,82 соответственно. Как пишут авторы, алгоритм использовал сотни фенотипических сигналов для прогнозирования и включал как знакомые симптомы, связанные с болезнью Фабри, такие как почечные проявления, так и менее изученные характеристики.

В работе [5] сообщается о создании модели машинного обучения на 205571 полной электронной медицинской карте из одного медицинского центра для диагностики острой печёночной порфирии на основе 30 известных случаев. В результате были идентифицированы 22 пациента с классическими симптомами заболевания. Из них у 7 человек был взят анализ мочи на порфобилиногенин, но ни один не был положительным. Как указывают авторы, это заставляет их работать над алгоритмом дальше, улучшая его.

В [6] указывается на возможности вычислительного извлечения смысла из естественного человеческого языка. Эти алгоритмы принимают в качестве входных данных документ и выводят полезное преобразование документа, например, позволяя выделять признаки более высокого уровня из электронных медицинских карт и проводить на основе их диагностику.

Учёные из Китая [7], использовали методы машинного обучения для диагностики фенилкетонурии. В большинстве случаев скрининг заболевания проводится путём оценки уровней фенилаланина (PHE) и тирозина (TYR) в неонатальных сухих кровяных пятнах, но он приносит высокий уровень ложноположительных результатов. А это в свою очередь, как пишут авторы, приводит к потере большого количества медицинских ресурсов и может вызвать панику в вовлечённых семьях. Таким образом, существует большая клиническая ценность для повышения точности скрининга фенилкетонурии. В данном исследовании учёные применили «алгоритм случайного леса» для улучшения модели скрининга, что позволило уменьшить уровень ложноположительных результатов.

В работе [8] приводятся факторы которые важны, для того, чтобы врачи и пациенты смогли доверять результатам полученным с помощью искусственного интеллекта. На основе опроса специалистов делаются следующие выводы: инструменты, используемые для диагностики редких заболеваний, могут восприниматься как более надёжные, если пользователь может поручиться за надёжность и точность технологии, а человек, использующий и/или разрабатывающий их, заслуживает доверия.

Опыт Российской Федерации

В России данное направление тоже развивается, так в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU представлена информация о нескольких грантах, посвящённых данной теме, но пока доступных результатов работ мало.

В статье [3] сообщается, о возможностях перепрофилирования лекарственных средств для помощи пациентам с орфанными заболеваниями. В данном случае с помощью методов глубокого обучения (глубинных нейронных сетей) проанализированы данные профиля экспрессии генов для предсказания терапевтических категорий препаратов.

По информации из Internet одной из компаний, занимающейся разработками в области выявления редких (генетических) заболеваний с помощью искусственного интеллекта, является Платформа прогнозной аналитики Webiomed компании ООО «К-СКАЙ» [9]. Как указано на сайте компании (<https://webiomed.ru/>), созданы алгоритмы для выявления болезни Фабри, синдрома Хантера и болезни Гоше. Для обучения системы взяты данные из электронных медицинских карт (ЭМК) медицинских учреждений.

Компания АО «Астон Консалтинг» с 2016 года является техническим оператором проекта «Аудит орфанных заболеваний» и ведёт проекты по управлению регистрами пациентов по 20 орфанным заболеваниям: онкологическим, онкогематологи-

ческим, аутоиммунным, лизосомным болезням накопления [10]. За время ведения проекта накоплена информация более чем по 15 000 орфанных пациентов. Важной характеристикой собранных данных является их структурированность, т. е. информация собирается не как текстовая выписка из ЭМК, а сразу разносится по необходимым полям. При этом структура карты близкая между различными нозологиями, что позволяет собирать в единый датасет информацию по различным орфанным нозологиям и выявлять совокупность фенотипических и клинических факторов, позволяющих проводить дифференцирование между близкими по симптоматике заболеваниями и верификацию поставленных диагнозов.

Динамическое наблюдение за пациентами, а также информация о терапии и оперативных вмешательствах позволяет отследить возникновение различных событий, таких как прогрессирование заболевания в течение определённого периода наблюдения, осложнения, нежелательные явления и другие, а методы машинного обучения позволяют выявить факторы, влияющие на их развитие у таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Юрьевна — к. б. н., начальник отдела информационных систем АО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

e-mail: n.dmitrieva@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1072-243X>

Литература/References

1. Segura-Bedmar I, Camino-Perdones D, Guerrero-Aspizua S. Exploring deep learning methods for recognizing rare diseases and their clinical manifestations from texts. *BMC Bioinformatics*. 2022 Jul 6;23(1):263. doi: 10.1186/s12859-022-04810-y. PMID: 35794528; PMCID: PMC9258216.
2. «Такеда» и «Фармимэкс» будут развивать диагностику редких заболеваний в России. *PHARM-PROM*. Интернет-ресурс. <https://pharmprom.ru/takeda-i-farmimeks-budut-razvivat-diagnostiku-redkix-zabolevanij-v-rossii/?ysclid=lf5p34sow569226820>. (Режим доступа: 02.09.2023)
3. Мирошниченко И.И., Вальдман Е.А., Кузьмин И.И. Новое предназначение старых лекарств (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(1):182-190. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-1-182-190> [Miroshnichenko I.I., Valdman E.A., Kuz'min I.I. Old Drugs, New Indica-

tions (Review). *Drug development & registration*. 2023;12(1):182-190. (In Russ.)].- 4. Jefferies JL, Spencer AK, Lau HA, Nelson MW, Giuliano JD, Zabinski JW, Boussios C, Curhan G, Gliklich RE, Warnock DG. A new approach to identifying patients with elevated risk for Fabry disease using a machine learning algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 20;16(1):518. doi: 10.1186/s13023-021-02150-3. PMID: 34930374; PMCID: PMC8686369.
- 5. Hersh WR, Cohen AM, Nguyen MM, Benschling KL, Deloughery TG. Clinical study applying machine learning to detect a rare disease: results and lessons learned. *JAMIA Open*. 2022 Jun 30;5(2):ooac053. doi: 10.1093/jamiaopen/ooac053. PMID: 35783073; PMCID: PMC9243401.
- 6. Dias R, Torkamani A. Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics. *Genome Med*. 2019 Nov 19;11(1):70. doi: 10.1186/s13073-019-0689-8. PMID: 31744524; PMCID: PMC6865045.

Заключение

Таким образом, мы видим, что методы машинного обучения, в том числе и искусственный интеллект, активно используются для диагностики орфанных заболеваний во всём мире. Но, при этом существующие модели не решают всех проблем в данной области и остаётся много направлений для применения возможностей машинного обучения, как дополнительного средства для обработки данных реальной клинической практики (RWD) и доказательств из реальной клинической практики (RWE), для помощи пациентам с орфанными заболеваниями.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interests.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia Y. Dmitrieva — Ph.D. Sc., Head of Information Systems Department, Aston Consulting JSC, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: n.dmitrieva@aston-health.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1072-243X>

7. Song Y, Yin Z, Zhang C, Hao S, Li H, Wang S, Yang X, Li Q, Zhuang D, Zhang X, Cao Z, Ma X. Random forest classifier improving phenylketonuria screening performance in two Chinese populations. *Front Mol Biosci.* 2022 Oct 11;9:986556. doi: 10.3389/fmolb.2022.986556. PMID: 36304929; PMCID: PMC9592754
8. Hallowell N, Badger S, Sauerbrei A, Nellåker C, Kerasidou A. "I don't think people are ready to trust these algorithms at face value": trust and the use of machine learning algorithms in the diagnosis of rare disease. *BMC Med Ethics.* 2022 Nov 16;23(1):112. doi: 10.1186/s12910-022-00842-4. PMID: 36384545; PMCID: PMC9670402
9. Выявление редких (генетических) заболеваний с помощью искусственного интеллекта. Интернет-ресурс. <https://webiomed.ru/novosti/zapuskaiut-proekt-elektronnaia-dispanserizatsiia/?ysclid=1f5tjhu-fyd561951251> (Режим доступа: 02.09.2023).
10. Орфанные заболевания. Интернет-ресурс. <https://aston-health.com/terapevticheskie-oblasti/orfannyye-zabolevaniya.html> (Режим доступа: 02.09.2023).
11. Диагностика болезней: МПС I, Фабри, Помпе, Ниманна-Пика типа A/B. <https://docsfera.ru/dbsccontent/> (Режим доступа: 02.09.2023).
12. Программа диагностики НАО и ЛБН. Интернет-ресурс. <https://gendisease.aston-health.com/Home/About> (Режим доступа: 02.09.2023). 

