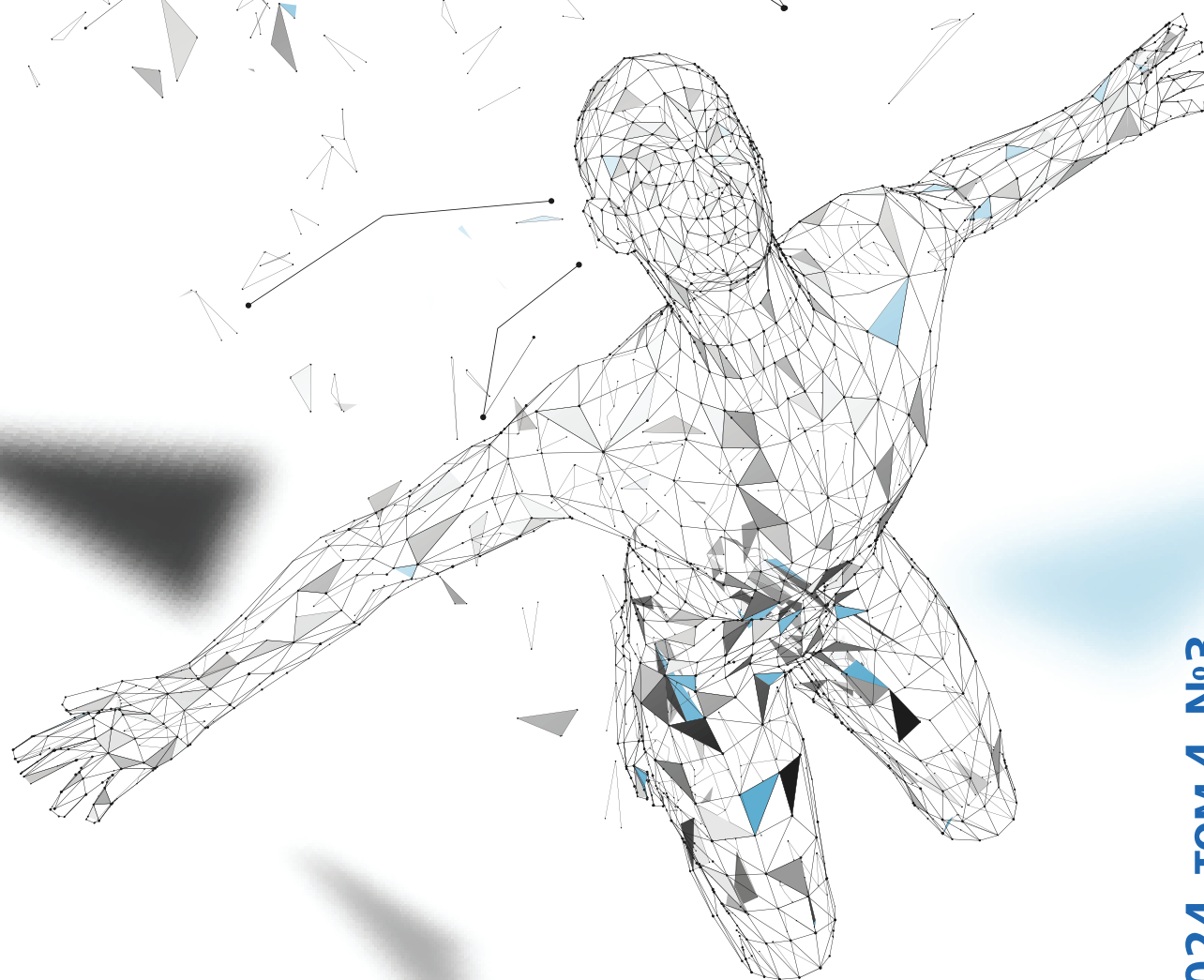


РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2024 том 4 №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. б. 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
Гомон Юлия Михайловна
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., проф., 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
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахстан
Резник Виталий Анатольевич
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. м. 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
д. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., доцент, г. Волгоград, Россия
Чжао Вэньлун
к. м. н., г. Пекин, Китай

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
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.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: 30.11.2024.
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 рекламных 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-Ok.ru



EDITORIAL BOARD

Anton Artyomov — Moscow, Russia
Yulia Balykina — PhD, St. Petersburg, Russia
Maria Borzova — Moscow, Russia
Elena Verbitskaya — MD, PhD, Associate Prof., St. Petersburg, Russia
Elena Volskaya — PhD, Moscow, Russia
Timur Galimov — St. Petersburg, Russia
Sergey Glagolev — Moscow, Russia
Alexander Gusev — PhD, Moscow, Russia
Yulia Gomon — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Yuri Zhulev — Moscow, Russia
Marina Zhuravleva — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Aida Zurdinova — MD, PhD, Associate Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Alexander Ivanov — Moscow, Russia
Oleg Karpov — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alexander Kostyuk — MD, PhD, Almaty, Kazakhstan
Aleksey Kurylev — PhD, St. Petersburg, Russia
Olga Loginovskaya — St. Petersburg, Russia
Vitaliy Omelyanovskiy — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vitaly Reznik — MD, PhD, St. Petersburg, Russia
Dmitry Rozhdestvensky — PhD, Moscow, Russia
Boris Romanov — MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Alla Rudakova — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Vasily Ryazhenov — PhD, Moscow, Russia
Mikhail Samsonov — PhD, Moscow, Russia
Maxim Frolov — PhD, Volgograd, Russia
Wenlong Zhao — PhD, Beijing, China

EDITOR-IN-CHIEF

Alexey Kolbin
MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey Zyryanov, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR

Dmitry Belousov, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Nikolay Belyakov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, St. Petersburg, Russia
Edvin Zvartau — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Leila Namazova-Baranova — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Roman Kozlov — MD, PhD, Prof., Corr. Member of the RAS, Smolensk, Russia
Vladimir Petrov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Volgograd, Russia
Kayrolla Rakhimov — MD, PhD, Prof., Acad. of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan
Dmitriy Sychev — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Alexander Khokhlov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PUBLISHING GROUP

Elena Afanasyeva — CEO of Publishing House OKI, LLC
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.ru

Design and layout: Milana Magomedova
Proofreader: Lyudmila Smirnova

Founders:

- Association of HTA Specialists
- Publishing House OKI, LLC

NEICON (laboratory Elpub) — website design and support

🏠 www.myRWD.ru on the platform PKP OJS

The issue was signed for printing: 30.11.2024.

ISSN 2782-3784 (Online)

Author's materials don't necessarily reflect the views of the editors. The editors are not responsible for the accuracy of the information contained in advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция по результатам работы V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное» <i>Колбин А. С., Борзова М. А., Белоусов Д. Ю., Калинин В. В.</i>	3
---	---

МЕТОДОЛОГИЯ

Особенности подготовки данных наблюдательных исследований к синтезу доказательств <i>Лазарев А. А., Сапожников К. В., Толкачева Д. Г., Саблева Н. А.</i>	13
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Возможность использования данных реальной клинической практики для мониторинга за антимикробной резистентностью возбудителей инфекций мочевыводящих путей <i>Цапкова А. А., Михайлова Л. В., Рафальский В. В., Корнев С. В., Крюкова Н. О.</i>	22
---	----

ФАРМАКОНАДЗОР

Компьютеризированные системы и базы данных для фармаконадзора в России <i>Романов Б. К., Сайкина Е. Н., Байдинова Е. Ю., Широкова У. М., Щукин Е. Д.</i>	33
---	----

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Социально-экономическое бремя менингококковой инфекции в Российской Федерации <i>Лобзин Ю. В., Колбин А. С., Вильниц А. А., Курьев А. А., Балькина Ю. Е., Проскурин М. А.</i>	43
--	----

CONTENTS

RESOLUTION

Resolution based on the results of the V annual scientific-practical conference "RWD/RWE. Possible and real" <i>Kolbin AS, Borzova MA, Belousov DYU, Kalinichenko VV</i>	3
---	---

METHODOLOGY

Key features of observational research data preparation for evidence synthesis <i>Lazarev AA, Sapozhnikov KV, Tolkacheva DG, Sableva NA</i>	13
--	----

CLINICAL PHARMACOLOGY

Real-world data for monitoring antimicrobial resistance to urinary tract infection pathogens <i>Tsapkova AA, Mikhailova LV, Rafalskiy VV, Korenev SV, Kryukova NO</i>	22
--	----

PHARMACOVIGILANCE

Computerized systems and databases for pharmacovigilance in Russia <i>Romanov BK, Saykina EN, Baidikova EYu, Shirokova UM, Shchukin ED</i>	33
---	----

HEALTHCARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

The socioeconomic burden of meningococcal infection in the Russian Federation <i>Lobzin YuV, Kolbin AS, Vilnits AA, Kurylev AA, Balykina YuE, Proskurin MA</i>	43
---	----



Резолюция по результатам работы V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное»

Колбин А. С.¹, Борзова М. А.², Белоусов Д. Ю.³, Калиниченко В. В.⁴

От имени рабочей группы по RWD/RWE в Российской Федерации

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

² Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Российская Федерация

³ ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

⁴ Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

19 сентября 2024 года была организована и проведена V ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное». Тема конференции объединила ведущих специалистов в области RWD/RWE. Участники конференции обсудили инструменты исследования реальной клинической практики, растущее значение RWE в современной медицине, законодательство, а также глобальные перспективы в мире, России и в ЕАЭС. Всего в конференции было заслушано 28 докладов. По итогам конференции была разработана Резолюция, с текстом которой мы вам предлагаем ознакомиться.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; данные реальной клинической практики; RWD; RWE; резолюция

Для цитирования: Колбин А. С., Борзова М. А., Белоусов Д. Ю., Калиниченко В. В. Резолюция по результатам работы V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):3-12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-57>. EDN: NDKLKI.

Поступила: 27.09.2024. В доработанном виде: 27.10.2024. Принята к печати: 11.11.2024. Опубликовано: 30.11.2024.

Resolution based on the results of the V annual scientific-practical conference "RWD/RWE. Possible and real"

Aleksey S. Kolbin¹, Maria A. Borzova², Dmitry Yu. Belousov³, Vadim V. Kalinichenko⁴

On behalf of the Working Group on RWD/RWE of the Russian Federation

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Law Firm "Trubor", Moscow, Russian Federation

³ Center for Pharmacoeconomic Research LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ Department for Regulation of Circulation of Medicines and Medical Devices, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

On September 19, 2024, in Moscow (Russian Federation), the V annual scientific-practical conference with international participation "RWD/RWE. Possible and Real" were organized and held. The theme of the conference brings together leading experts in RWD and RWE fields. The participants of the conference discussed the research tools of RWD/RWE, the confirmed value of RWE in modern medicine, legislation, and global perspectives worldwide, including the Russian Federation and the EAEU. A total of 28 reports were heard at the conference. Based on the results of the conference, a Resolution was developed, the text of which we offer you to familiarize yourself with.

Keywords: real-world data; real-world evidence; RWD; RWE; resolution; Russian Federation; EAEU

For citation: Kolbin AS, Borzova MA, Belousov DYU, Kalinichenko VV. Resolution based on the results of the V annual scientific-practical conference "RWD/RWE. Possible and real". *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):3-12. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-57>. EDN: NDKLKI.

Received: 27.09.2024. **Revision received:** 27.10.2024. **Accepted:** 11.11.2024. **Published:** 30.11.2024.

Введение / Introduction

19 сентября 2024 года Ассоциацией специалистов в области оценки технологии здравоохранения, Ассоциацией клинических фармакологов, Санкт-Петербургским подразделением международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа (ISPOR) была организована и проведена V ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное». Тема конференции объединила ведущих специалистов в области RWD/RWE.

В рамках Пленарного заседания с приветствием участникам конференции выступили: главный внештатный специалист клинический фармаколог Минздрава России, академик Петров В. И.; научный руководитель «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», академик Румянцев А. Г.; заместитель министра здравоохранения России Глаголев С. В.; директор ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения» Минздрава России, Максимкина Е. А.; председатель Ассоциации специалистов в области оценки технологии здравоохранения Колбин А. С.; ректор Ярославского государственного медицинского университета, академик Хохлов А. Л.; ректор Смоленского государственного медицинского университета, член-корр. Козлов Р. С.; исполнительный директор Ассоциации мировых инновационных фармацевтических компаний Кукава В. В.; исполнительный директор Ассоциации международных фармацевтических производителей Матвеева Л. В. Модератором Пленарного заседания выступила Елена Войцеховская, медицинский журналист, шеф-редактор, автор и ведущая медицинских программ.

В рамках 7 симпозиумов выступили ведущие российские и международные эксперты в области RWD/RWE: Guvenc Kockaya (ECONiX Research & Yeditepe University); Dr. Arun Bhatt (Consultant — Clinical Research & Drug Development); Давыдовская М. В. (РНИМУ им. Н. И. Пирогова); Самсонов М. Ю. (группа компаний «Р-Фарм»); Мусина Н. З. (Национальная ассоциация экспертов по редким заболеваниям); Рождественский Д. А. (Бразильская экономическая комиссия); Ниязов Р. Р. (Центр научного консультирования); Борзова М. А. (адвокатское бюро «Трубор»); Зингерман Б. В. (Ассоциация разработчиков и пользователей искус-

ственного интеллекта в медицине «Национальная база медицинских знаний»); Полторацкий А. Н. (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова); Колобова К. А. (VERBA Legal); Ахтямов Р. Р. (Napoleon IT); Муравьева И. Г. (ПГУ); Алашеев А. М. (Sciencefiles); Рогов Е. С.; Курьлев А. А. (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова); Щербакова Н. (Western New England University); Яковлев А. Ю. (Астон Консалтинг); Колбин А. С. (ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова); Журавлева М. В. (ПМГМУ им. И. М. Сеченова); Звартау Н. Э. (Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова); Солодовников А. Г. (Statandocs); Гусев А. В. (Webiomed); Фролов М. Ю. (ВолгГМУ); Зырянов С. К. (Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы); Решетько О. В. (Саратовский ГМУ); Кожанова И. Н. (БГМУ, Минск); Романова И. С. (БГМУ, Минск); Жиганова Т. А. (центр Династия); Сергеева Т. А. (СЗГМУ им. И. И. Мечникова); Орлова К. В. (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина).

Модераторами симпозиумов были: Ряженков В. В. (ПМГМУ им. И. М. Сеченова); Фролов М. Ю. (ВолгГМУ); Калинин В. В. (Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава России); Галимов Т. И. (Data Management 365); Горелов К. В. (Росздравнадзор), Жулев Ю. А. (Всероссийское общество гемофилии).

В рамках V конференции состоялся отдельный симпозиум «Цифровая трансформация в медицинских исследованиях: возможности Data Science, ИИ и инженерные подходы в RWE».

Участники конференции обсудили инструменты исследования реальной клинической практики, растущее значение RWE в современной медицине, законодательство, а также глобальные перспективы в мире, России и в ЕАЭС. Всего в конференции было заслушано 28 докладов.

Предлагаем Вам ознакомиться с Резолюцией конференции.

РЕЗОЛЮЦИЯ

по результатам работы V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное», которая состоялась 19 сентября 2024 года. В тексте использовано сокраще-

ние термина «реальная клиническая практика» (РКП).

Участники конференции отметили существенный прогресс, который произошёл за период после проведения предыдущей конференции. Так, в рамках рабочей группы ЕАЭС, группой экспертов разработана целая серия руководств (дорожная карта) для ЕАЭС в области сбора, анализа и использования данных РКП. Распоряжением Коллегии ЕЭК № 155 приняты «Общие подходы к развитию регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза в части сбора, анализа и использования данных реальной клинической практики».

Вместе с тем, перед государством, экспертным сообществом, общественными организациями и индустрией стоит ряд системных вопросов, требующих безотлагательного решения, которые были вынесены на обсуждение участниками конференции.

1. В ходе проведения конференция были выявлены следующие ограничения для внедрения данных РКП и доказательств, полученных на их основе

В нормативно-правовом регулировании в России на национальном уровне:

1. Отсутствие на законодательном уровне норм, регулирующих процедуры сбора и анализа данных РКП, в том числе проработанных подходов к обеспечению качества получаемых данных и репрезентативности конечных выводов на основе собранных данных.
2. Отсутствие проработанных регуляторных подходов в отношении внедрения данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, и их использования совместно с результатами клинических исследований.
3. Отсутствие инструментов, позволяющих сопоставлять данные о конкретном лекарственном препарате с данными пациента, поскольку источники данных, в которых собирается (или из которых можно получить информацию) информация о пациентах не взаимодействуют с системами мониторинга.
4. Отсутствует возможность доступа к обезличенным данным с целью их повторного использования для организаций, ведущих научные и исследовательские работы, с учётом обеспечения защиты персональных данных.
5. Конфиденциальность информации остаётся наиболее острым вопросом, вызывающим дискуссии среди экспертного сообщества, а также этические аспекты проведения исследований.

В использовании данных и доказательств РКП при оценке технологий здравоохранения в России на национальном уровне:

1. Отсутствие нормативно-правовых конструкций, регулирующих порядок использования данных РКП, что не позволяет широко использовать данные при принятии решений при оценке технологий здравоохранения.
2. Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части шкалы оценки достоверности и убедительности доказательств, предоставление результатов исследований РКП приводит к получению более низкого балла, чем при отсутствии таковых.
3. В рамках процедуры комплексной оценки лекарственных препаратов при включении в перечень ЖНВЛП (и иные перечни) допускается предоставление результатов наблюдательных исследований, которые, по сути, выполняются в условиях РКП. Тем не менее отсутствие проработанных регуляторных подходов к проведению таких исследований усложняют процесс получения данных и доказательств и порождает недоверие к полученным результатам.

В использовании данных и доказательств РКП при разработке клинических рекомендаций в России на национальном уровне:

1. Отсутствует проработанный механизм учёта результатов исследований РКП при разработке / обновлении клинических рекомендаций.
2. Нет специальных норм, позволяющих использовать данные РКП, содержащиеся в информационных системах в сфере здравоохранения, профессиональными некоммерческими организациями при разработке / пересмотре клинических рекомендаций.

В использовании данных и доказательств РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения в России на национальном уровне:

1. Отсутствие парадигмы РКП в отечественной системе здравоохранения, что не позволяет внедрять ценностно-ориентированный подход и инновационные модели лекарственного обеспечения. В то же время для запуска пилотных проектов по внедрению инновационных моделей лекарственного обеспечения необходим,

в том числе, анализ данных о клинической эффективности лекарственного препарата для осуществления государственных закупок (например, по модели «разделение рисков»).

При использовании данных о состоянии здоровья и исходах, сообщаемых пациентами:

1. Остаются нерешёнными вопросы сбора и анализа данных об исходах, сообщаемых пациентами (*англ.* patient-reported outcome; PRO) — данных о состоянии здоровья, проводимом лечении и исходах, сообщаемых непосредственно пациентами, включая симптомы, функциональное состояние, качество жизни, связанное со здоровьем, удовлетворённость оказанной медицинской помощью и приверженность лечению, что приводит к недостаточному контролю заболевания и симптомов, снижению приверженности терапии, снижению качества жизни пациентов и выживаемости.
2. Неоспоримыми преимуществами изучения показателей исходов, сообщаемых пациентами (*англ.* patient-reported outcome measures; PROMs) являются улучшение коммуникации «врач-пациент» и «врач-врач», своевременное выявление симптомов прогрессирования заболевания и нежелательных явлений от терапии, вовлечение пациентов в процесс принятия клинических решений.

При внедрении информационных систем в качестве источника данных РКП в России на национальном уровне:

1. Низкое качество данных, собираемых медицинскими информационными системами медицинских организаций, включая клинические, статистические и другие данные, и их несовместимый формат не позволяют системно обрабатывать и использовать данные РКП при принятии решений в системе здравоохранения.
2. Отсутствует нормативно-правовое регулирование, позволяющее безопасно собирать и анализировать обезличенные данные из информационных систем в сфере здравоохранения, что замедляет исследования, разработки и в итоге доступность данных РКП.
3. Остаётся открытым вопрос объективности публикуемых медико-статистических данных и их соответствия данным РКП.
4. Нет урегулированного механизма доступа к данным РКП для медицинских специалистов, экспертов, учёных, негосударственных и коммерческих компаний, с учётом законодательных требований защиты и обработки персональных данных.

В получении данных РКП из регистров в России на национальном уровне:

1. Федеральный регистр объединяет данные по отдельным категориям пациентов (перечневые нозологии и лица, имеющие право на получение государственной социальной помощи).
2. Отсутствие единого регистра пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках государственной системы здравоохранения, т.е. регистр, который бы объединял все регистры.
3. Отмечается необходимость корректировки нормативно-правового регулирования в области обработки персональных данных и обеспечения доступа к ним со стороны третьих сторон.

В области защиты и обработки персональных данных:

1. Смешение понятий «обезличивание персональных данных» как обязанности оператора персональных данных при достижении цели обработки персональных данных, что разумно предполагает необратимость (п. 7 ст. 5 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ), и как действия, предполагающего обратимость и последующую защиту персональных данных, полученных в результате обезличивания («Требования и методы по обезличиванию персональных данных», утверждённые Приказом Роскомнадзора от 05.09.2013 № 996).
2. Отсутствие понятия «анонимизация персональных данных» и регулирования в отношении работы с анонимизированными данными и анонимизацией данных в упрощённом порядке по сравнению с персональными данными, полученными в результате обезличивания.
3. Отсутствие возможности взаимодействия организаций, осуществляющих научные и клинические исследования, разработку и реализацию медицинских препаратов, медицинского оборудования и медицинских изделий с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями, в том числе согласно Постановлению Правительства РФ от 12.04.2018 № 447, отсутствие единой системы, содержащей данные реальной клинической практики, доступной для использования вышеуказанными организациями.

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС:

1. Находятся на завершающей стадии разработки методологические подходы к получению данных об эффективности и безопасности на основе соответствующих данных реальной клинической практики.

2. Подготовлены для обсуждения с уполномоченными органами государств-членов ЕАЭС на площадке Евразийской экономической комиссии руководства: по биостатистике; проведению неинтервенционных исследований в условиях реальной клинической практики; обеспечению качества данных РКП и доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, для принятия регуляторных решений при регулировании обращения лекарственных препаратов.
3. Руководство по общим вопросам сбора, анализа данных и применения данных реальной клинической практике проходит процесс утверждения ЕЭК.

II. В ходе проведения конференции были предложены следующие решения для внедрения РКП

В нормативно-правовом регулировании в России на национальном уровне необходимы:

1. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» для включения в положения данного федерального закона терминов, принятых на уровне Евразийского экономического союза, в целях дальнейшего развития национальной нормативной базы в области сбора, анализа и использования данных РКП для решения вопросов, не урегулированных на уровне ЕАЭС.
2. Данные РКП и/или доказательства, полученные на основе анализа данных РКП, и их использование совместно с результатами клинических исследований должны в будущем (в среднесрочной или долгосрочной перспективе) получить возможность стать научным обоснованием для принятия регуляторных решений, относящихся к компетенции национальных федеральных уполномоченных органов, с учётом регуляторных требований, разработанных на уровне ЕАЭС.
3. Необходимость поддержки национального реестра наблюдательных и иных исследований как публичного источника информации об исследованиях РКП.
4. Создание органа (комитета), контролирующего качество методик и инструментов для сбора и обработки данных реальной клинической практики.
5. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической

отраслью подготовка изменений в статью 2 Закона №152-ФЗ определение термина «обезличенные персональные данные». Возможный подход: обезличенные персональные данные — совокупность структурированных и неструктурированных обезличенных (в том числе, посредством анонимизации и псевдонимизации) персональных данных больших объёмов, для которых характерна высокая скорость изменчивости, которые подвергаются автоматической обработке с использованием компьютерных алгоритмов с целью выявления определённых корреляций, тенденций и закономерностей.

6. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в пункт 2 статьи 3 Закона №152-ФЗ прямое исключение, указывающее, что не является оператором персональных данных лицо, которому передаются обезличенные персональные данные, касающиеся состояния здоровья, в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.
7. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в пункте 9.1 части 1 статьи 6 Закона №152-ФЗ указать, что не требуется согласие субъекта на обработку обезличенных персональных данных в научных и/или медицинских целях, связанных с созданием систем поддержки принятия врачебных решений.
8. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка корреспондирующих изменений в №323-ФЗ и другие законодательные и подзаконные акты, в т.ч. в части гармонизации с законодательством ЕАЭС.

В использовании данных РКП и доказательств, полученных на их основе, при оценке технологий здравоохранения в России на национальном уровне:

1. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в п. 55 ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «... анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, в том числе на основе данных реальной клинической практики».
2. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в Правила

формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части учёта доказательств реальной клинической практики проведения комплексной оценки лекарственных препаратов. В качестве базового варианта предлагается введение в шкалу оценки достоверности и убедительности доказательств дизайнов исследований РКП с присуждением им баллов, достаточных для набора порогового значения (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

3. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отрасли подготовка изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871, в части обеспечения возможности включения в перечни при условии заключения соглашений о разделении рисков / условного возмещения (со сбором данных и доказательств РКП) (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).
4. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отрасли подготовка проработать вопрос внесения изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утв. Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 по включению в Шкалу количественной оценки дополнительных данных о лекарственном препарате дополнительного критерия оценки «Наличие данных, свидетельствующих об эффективности применения лекарственного препарата в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации».
5. Необходимо создание отраслевых руководств, которые смогут обеспечить качество проведе-

ния исследований в условиях РКП и достоверность предоставляемых результатов в целях проведения комплексной оценки лекарственных препаратов.

В использовании результатов исследований РКП при разработке клинических рекомендаций в России на национальном уровне:

1. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отрасли подготовка изменений в Приложение 1 к Приказу Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» в части возможности расширения учёта данных РКП при формировании клинических рекомендаций, а также использования таких данных профессиональными некоммерческими организациями при разработке / пересмотре клинических рекомендаций (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

В использовании данных и доказательств РКП при внедрении инновационных моделей лекарственного обеспечения в России на национальном уровне:

1. Совершенствование антимонопольного законодательства для исключения рисков необоснованного применения существующих норм к инновационным моделям лекарственного обеспечения.
2. Внедрение механизма учёта данных РКП при оценке результативности лечения в модели соглашения о платеже по результатам терапии (в соответствии с общими требованиями, закреплёнными в нормативных актах ЕАЭС по получению и использованию данных реальной клинической практики, а также при условии формирования позитивной правоприменительной практики).

При получении данных РКП при эксплуатации информационных систем в сфере здравоохранения в России на национальном уровне необходимы:

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых / вводимых

в рамках информационных систем в сфере здравоохранения, включая медицинские информационные системы.

2. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка и разработка комплекса национальных стандартов и единой нормативно-справочной информации для кодирования медицинской информации и медицинских записей с целью обеспечения совместимости и повышения интероперабельности данных реальной клинической практики, собираемых из медицинских информационных систем.
3. Создание и использования национального регистра наблюдательных и иных исследований, который позволит публиковать данные об исследованиях и их результатах с целью повышения уровня доступности данных реальной клинической практики.

В использовании данных о состоянии здоровья и исходах, сообщаемых пациентами:

1. Разработка методологии сбора и анализа показателей исходов, сообщаемых пациентами (*англ.* patient-reported outcomes measures; PROMs) при заболеваниях и состояниях, при которых есть возможность коррекции симптома или состояния.
2. Разработка механизмов оперативной обратной связи собираемых данных.
3. Реализация программ обучения врачей по использованию показателей PROMs и их эффективному внедрению в клиническую практику.

При внедрении информационных систем в качестве источника данных РКИ:

1. Внедрение обеспечительных мер по контролю качества данных, собираемых / вводимых в рамках информационных систем в сфере здравоохранения, включая медицинские информационные и другие системы, включая клинические данные, информацию об оказании и оплате медицинской помощи и иные данные характеризующие, способы и объёмы оказания и оплаты медицинской помощи, статистические данные.
2. Гармонизация деятельности экспертов и экспертных институтов, участвующих в разработке методологии РКИ и в разработке структурированных электронных медицинских документов и справочников.
3. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью проработка вопроса регламентации

доступа к данным третьих сторон, при условии обеспечения защиты персональных данных, в т. ч. в качестве одного из решений возможно было бы рассмотреть введение регулируемого института дата-посредников.

При получении данных РКИ при анализе / ведении регистров в России на национальном уровне необходимы:

1. Пересмотр подходов к ведению регистров в целях повышения качества и доступности источников достоверной научной информации о популяции больных, о назначаемой и применяемой терапии, об исходах лечения и т. д.
2. Разработка и внедрение единого регистра по всем нозологиям, включая порядок межведомственного взаимодействия с целью ведения и обработки данных такого регистра, а также возможность предоставления ограниченного доступа для формирования данных РКИ со стороны медицинского и научного сообщества, некоммерческих и коммерческих организаций.
3. Установка обязательности использования регистров в клинической практике, а также в рамках оценки технологий здравоохранения.
4. В рамках постановления Правительства РФ «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», целесообразно предусмотреть порядок сбора, хранения и доступа к данным РКИ, а также организацию системы доступа к данным РКИ (а не к отдельным его подсистемам) медицинским специалистам, экспертам, учёным, негосударственным и коммерческим компаниям (IT-сектору, фармацевтической индустрии, производителям медицинского и диагностического оборудования) путём проработки отдельного механизма, предоставляющего такой доступ, и обеспечивающего эффективную защиту персональных данных.

В отношении совершенствования защиты и обработки персональных данных необходимо:

1. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в статью 2 Закона № 152-ФЗ определение термина «анонимизация персональных данных» и «анонимизированные данные», разделить понятия «анонимизация» и «обезличивание». Возможный подход: «анонимизация персональных данных» — способ обработки данных, результатом которого является агрегирование данных, исключающее их соотнесение с прямо или косвенно опреде-

лёнными или определяемыми физическими лицами, «анонимизированные данные» — данные, полученные в результате анонимизации персональных данных.

2. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в пункт 2 статьи 1 Закона № 152-ФЗ прямое исключение действия Закона № 152-ФЗ в отношении анонимизированных данных. Возможный подход: «Действие настоящего Федерального закона не распространяется на отношения, возникающие при обработке анонимизированных данных или данных, полученных в результате анонимизации».
3. Упростить доступ к информационным системам в сфере здравоохранения для операторов, не являющихся медицинскими или фармацевтически организациями, но ведущих разработку и поставку лекарственных препаратов и медицинских изделий (оборудования), научные и клинические исследования в сфере медицины и фармакологии.
4. Совместно с уполномоченными органами исполнительной власти и фармацевтической отраслью подготовка изменений в Закон № 152-ФЗ конкретный порядок обезличивания персональных данных о состоянии здоровья и составляющих врачебную тайну, предусматривающее указание категорий сведений, подлежащих обязательному обезличиванию, позволяющий без ограничений использовать полученные данные операторами в статистических, научных и исследовательских целях, в том числе в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.
5. Расширить круг возможностей обработки персональных данных специальной категории без получения согласия субъекта (п. 2 ст. 10 Закона № 152-ФЗ), предусмотрев возможность такой обработки операторами, не являющимися медицинскими или фармацевтически организациями, но ведущих разработку и поставку медицинских препаратов и изделий (оборудования), научные и клинические исследования в сфере медицины и фармакологии, в статистических, научных и исследовательских целях, в том числе в целях обработки в рамках функционирования систем поддержки принятия врачебных решений.

В нормативно-правовом регулировании на уровне ЕАЭС необходимо:

1. Вынести на рассмотрение на Рабочую группу по формированию общих подходов к регули-

рованию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предложения о определении понятия «исследование РКП», чтобы установить водораздел между «опорными» регистрационными исследованиями и исследованиями в условиях РКП, так как требования и область применения отличаются, а также создавать регуляторные требования к проведению исследований в условиях РКП, получению качественных данных, формированию доказательств и их использованию для принятия регуляторных решений.

2. Вынести на рассмотрение на Рабочую группу по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предложения о стандартизации подходов в отношении внедрения данных реальной клинической практики и/или доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики, и их использования совместно с результатами клинических исследований для научного обоснования и принятия соответствующих регуляторных решений.
3. Вынести на рассмотрение на Рабочую группу по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предложения об унифицированном подходе к сбору, анализу и использованию данных реальной клинической практики, разработав на уровне ЕАЭС дополнительно релевантные руководства, касающиеся использования электронных медицинских записей как источника данных реальной клинической практики, качества и трансформации данных реальной клинической практики, применения принципов биостатистики в исследованиях, проведения исследований на основе данных реальной клинической практики и их дизайнов, использования данных реальной клинической практики для принятия решений в системе здравоохранения.
4. Необходимо содействие в ускорении принятия международных требований правил надлежащей клинической практики ICH GCP E6. В настоящее время Решение Совета ЕЭК от 3.10.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» соответствует ICH GCP E6 R1. Изменения соответствующие версии R2 находятся на рассмотрении.
5. Вынести на рассмотрение на Рабочую группу по формированию общих подходов к регули-

рованию обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предложения о необходимости разработать специальные подходы в отношении использования данных РКП и/или доказательств, полученных на основе анализа данных РКП, при проведении пострегистрационных клинических исследований и/или при организации фармаконадзора. Необходимо разработать регулирующие требования к проведению и публикации неинтервенционных исследований. В рамках проведения пострегистрационных исследований эффективности (PAES, ПРИЭ) и пострегистрационных исследований безопасности (PASS, ПРИБ) необходимо соответствие «лучших практик» для сбора, управления и анализа данных с высоким уровнем качества и прозрачности. Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов следует продолжать на всём пути жизненного цикла лекарственного препарата. PASS и PAES являются важным инструментом выявления любых дополнительных рисков или оценки

неопределённости в отношении пользы/риска лекарственных препаратов.

Рекомендации для пациентских сообществ:

Принимать непосредственное участие в разработке рекомендаций относительно новых и эффективных методов сбора доказательств из РКП.

В организации межведомственного и экспертного взаимодействия необходимо:

1. Создать рабочие группы по решению вышеуказанных вопросов с целью скорейшего внедрения подхода РКП и реализации мер по повышению уровня применения данных РКП.
2. Организовать взаимодействие экспертов и экспертных институтов в части гармонизации разрабатываемой методологии РКП с подходами электронного медицинского документооборота, сбора и обработки данных в рамках цифровой трансформации.

19.09.2024 г., Москва

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы выражаем благодарность всем экспертам, принимавшим участие в подготовке этой Резолюции, выступивших в рамках конференции, а также Ассоциация специалистов в области оценки технологии здравоохранения; Ассоциации клинических фармакологов; Санкт-Петербургскому подразделению международного общества фармакоэкономических исследований и научного анализа.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

RSCI SPIN-code: 7966–0845

Борзова Мария Анатольевна — советник, Адвокатское бюро «Трубор», Москва, Российская Федерация

e-mail: maria.borzova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

RSCI SPIN-code: 6988–1689

ADDITIONAL INFORMATION

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to all experts who participated in the preparation of this Resolution, who spoke at the conference, as well as the Association of Specialists in Health Technology Assessment; the Association of Clinical Pharmacologists; the St. Petersburg branch of the International Society for Pharmacoeconomic Research.

ABOUT THE AUTHORS

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

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

RSCI SPIN-code: 7966–0845

Maria A. Borzova — counsel, Trubor Law Firm, Moscow, Russian Federation

e-mail: maria.borzova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6448-6973>

RSCI SPIN-code: 6988–1689

Белоусов Дмитрий Юрьевич — Генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: clinvest@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

RSCI SPIN-code: 6067–9067

Калининченко Вадим Валентинович — Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: kalinichenkovv@minzdrav.gov.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7996-6953>

Dmitry Yu. Belousov — General Director, Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

e-mail: clinvest@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

RSCI SPIN-code: 6067–9067

Vadim V. Kalinichenko — Department of Regulation of Circulation of Medicines and Medical Devices of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

e-mail: kalinichenkovv@minzdrav.gov.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7996-6953>



Особенности подготовки данных наблюдательных исследований к синтезу доказательств

Лазарев А. А.¹, Сапожников К. В.², Толкачева Д. Г.³, Саблева Н. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Наблюдательные (обсервационные) исследования (НИ) играют ключевую роль в медицине, так как они предоставляют данные о реальной клинической практике (РКП). В отличие от рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), НИ могут лучше отразить, как медицинские вмешательства применяются на практике, что делает их особенно ценными для принятия решения в области улучшения качества и доступности медицинской помощи.

Цель. Целью данной статьи является анализ и обобщение ключевых моментов подготовки данных НИ для синтеза доказательств, полученных на основе данных РКП (ДРКП). Данная работа была проведена в рамках систематического обзора по бессимптомной гиперурикемии (БГ), который помог сформировать среди врачей консенсус по ведению пациентов с БГ среди ревматологов в Российской Федерации.

Материалы и методы. В рамках данной статьи был рассмотрен и описан процесс подготовки данных НИ к синтезу доказательств.

Результаты. В процессе анализа данных РКП были выделены значимые показатели эффективности и безопасности медицинских вмешательств, а также ключевые особенности подготовки данных НИ для дальнейшего синтеза доказательств. Для преодоления различий в представлении данных включённых НИ использовались такие инструменты, как пулирование подгрупп, выгрузка средних и стандартных отклонений из медиан и квартилей, а также синтез средних значений в квартилях из логнормального распределения путём многократного повторения. Был проведён синтез эстиматором Хантер-Шмидта значений мочевой кислоты (МК) из имеющихся НИ. Изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по квартилям были пулированы в соответствии с последовательным подходом Кокрейновского сообщества или пересчитаны по уравнениям выгрузки дельт сообщества в случае значений СКФ на границах времени наблюдения.

Выводы. Проведённая работа подтверждает важность правильной подготовки данных НИ для синтеза доказательств. НИ предоставляют ценные данные для практического использования, учитывая широкий спектр клинических факторов и оценивая долгосрочные результаты лечения.

Заключение. Таким образом, НИ и их подготовка обеспечивают более полное и точное понимание эффективности медицинских вмешательств, способствуя повышению качества и доступности медицинской помощи для всех пациентов.

Ключевые слова: систематический обзор; метаанализ; метарегрессия; многоуровневый метаанализ; бивариативный метаанализ; наблюдательное исследование; обсервационное исследование; реальная клиническая практика; случайный эффект; фиксированный эффект; эстиматор Хантер-Шмидта

Для цитирования: Лазарев А. А., Сапожников К. В., Толкачева Д. Г., Саблева Н. А. Особенности подготовки данных наблюдательных исследований к синтезу доказательств. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):13-21. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-58>. EDN: KKSAEJ.

Поступила: 27.09.2024. В доработанном виде: 30.10.2024. Принята к печати: 10.11.2024. Опубликовано: 30.11.2024.

Key features of observational research data preparation for evidence synthesis

Andrei A. Lazarev¹, Kirill V. Sapozhnikov², Daria G. Tolkacheva³, Natalia A. Sableva³

¹ Saint Petersburg State University of Telecommunications, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Observational studies (OS) play a key role in the healthcare system because they provide real-world data (RWD). Unlike randomized controlled trials (RCTs), such studies better reflect routine medical practice. This makes them especially valuable for decision-making aimed at improving the quality and accessibility of medical care.

The objective of this article was to analyze key points related to OS data preparation derived from RWD for further evidence synthesis. This work was conducted within a review of asymptomatic hyperuricemia (AH) and was intended to lead to the consensus among rheumatologists on the management patterns of patients with AH in the Russian Federation.

Materials and methods. This article examined and described the process of preparing OS data for evidence synthesis.

Results. The data analysis revealed significant measures of the efficacy and safety of the medical interventions and pivotal aspects of preparing OS data for subsequent evidence synthesis. We employed a number of techniques to overcome discrepancies in the presentation of the included OS data, including subgroup pooling, unloading of mean and standard deviations from medians and quartiles, and the synthesis of mean values in quartiles from a lognormal distribution via multiple replications. Urinary acid levels based on available OS were calculated using the Hunter-Schmidt estimator. Changes in glomerular filtration rate (GFR) across quartiles were pooled in accordance with the sequential Cochrane community approach or recalculated using community delta unloading equations in instances where GFR values fell within the observation time boundaries.

Findings. The results confirmed the importance of preparing appropriate OS data for evidence synthesis. OS provides valuable data for practical use when considering clinical factors and evaluating long-term treatment outcomes.

Conclusions. Consequently, observational studies and their preparations can provide a more comprehensive and precise understanding of the efficacy of medical interventions and enhance the quality and accessibility of care for all patients.

Keywords: systematic review; meta-analysis; meta-regression; multilevel meta-analysis; bivariate meta-analysis; observational study; real-world data; random effect; fixed effect; Hunter-Schmidt estimator

For citation: Lazarev AA, Sapozhnikov KV, Tolkacheva DG, Sableva NA. Key features of observational research data preparation for evidence synthesis. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):13-21. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-58>. EDN: KKSAEJ.

Received: 27.09.2024. Revision received: 30.10.2024. Accepted: 10.11.2024. Published: 30.11.2024.

Введение / Introduction

Наблюдательные (обсервационные) исследования (НИ) — это метод научного исследования, в котором исследователи наблюдают за субъектами в естественных условиях, не вмешиваясь в их лечение. Такой подход позволяет собирать данные, которые отражают реальные условия жизни и поведения людей, что делает его особенно ценным в области медицины и здравоохранения [1].

НИ позволяют исследователям изучать сложные клинические проблемы, когда проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) может быть неэтичным. Например, неэтично проводить исследование, чтобы изучить влияние курения на здоровье. Поэтому, НИ можно классифицировать как исследования с использованием доказательств, полученных на основе данных РКИ (ДРКИ) [1, 2].

За последние пять лет количество НИ значительно увеличилось. Этот рост можно объяснить растущим спросом на аналитические данные в здравоохранении, особенно в контексте персонализированной медицины. НИ стали предпочтительным методом изучения эффективности методов лечения. Поиск в PubMed по фразе «observational study» (обсервационное исследование) позволил найти чуть более 114 тысяч статей в период с 2019 по 2023 годы. За 2019 г. было опубликовано 25187 рукописей, за 2020 г. — 28492, за 2021 г. — 29905, за 2022 г. — 24324, за 2023 г. — 22628 [3]. В течение первых трёх лет наблюдался устойчи-

вый рост числа публикаций по НИ, однако затем пошёл спад:

- 2019–2020 гг.: увеличение на 3305 публикаций (примерно на 13,12%);
- 2020–2021 гг.: увеличение на 1413 публикаций (примерно на 4,96%);
- 2021–2022 гг.: уменьшение на 5581 публикацию (примерно на 18,66%);
- 2022–2023 гг.: уменьшение на 1696 публикаций (примерно на 6,97%).

Поиск по базе записей исследований ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov/>) среди наблюдательных (обсервационных) исследований показал, что количество инициированных исследований (по дате включения первого пациента) в период с 2019 по 2023 годы составило 44832 исследования. За 2019 год было инициировано 7963 НИ, за 2020 г. — 9679, за 2021 г. — 9691, за 2022 г. — 8871, за 2023 г. — 8628 [4].

Среди числа инициированных НИ наблюдается примерно такой же тренд, как и среди публикаций по НИ:

- 2019–2020 гг.: увеличение на 1716 исследований (примерно на 21,55%);
- 2020–2021 гг.: увеличение на 12 исследований (стагнация);
- 2021–2022 гг.: уменьшение на 820 исследований (примерно на 8,46%);
- 2022–2023 гг.: уменьшение на 242 исследования (примерно на 2,73%).

Сокращение числа публикаций по НИ в 2022–2023 годах можно объяснить пандемией COVID-19, которая оказала существенное влияние на проведение клинических и наблюдательных исследований в 2020–2021 годах, что могло затруднить сбор данных и привело к сокращению числа новых исследований, а перенаправление ресурсов в медицинской сфере на изучение и борьбу с COVID-19 могло снизить количество исследований в других областях.

Тренд на увеличение публикаций и инициированных НИ с 2019 по 2021 годы можно объяснить растущим интересом к данным реальной клинической практики в системе здравоохранения, и, следовательно, возможным увеличением финансирования. Стагнация в 2020–2021 годах показывает, что пандемия могла затронуть ресурсы и возможности для проведения новых исследований. Снижение в числе публикаций с 2021 года можно связать как со стагнацией в числе новых НИ, так и с возросшими требованиями как к качеству исследований, так и публикаций.

НИ позволяют получить данные РКИ, которые часто не достижимы в рамках РКИ из-за этических, логистических или финансовых ограничений. Исследования затрагивают следующие клинические проблемы: изучение этиологии заболеваний, эффективность и безопасность лечения пациентов [5].

НИ особенно полезны при оценке распространённости и частоты заболеваний, а также при изучении факторов риска, связанных с заболеваниями. Это может помочь выявить закономерности и потенциальные причинно-следственные связи, которые служат основой для клинической практики [1]. Например, Фрамингемское исследование сердца внесло значительный вклад в выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония и курение [6]. Также НИ предоставляют важные данные о долгосрочной эффективности и безопасности медицинских вмешательств в естественных условиях. В отличие от РКИ, которые могут иметь строгие критерии включения, НИ отражают реальную клиническую практику, позволяя лучше понять эффективность и безопасность лечения среди разных когорт пациентов, в том числе среди тех, которые не были охвачены РКИ. В добавок НИ ценно для изучения редких заболеваний или исходов, которые невозможно изучить с помощью РКИ из-за ограниченного числа подходящих пациентов [1].

Несмотря на свои преимущества, условия, в которых проводится НИ, могут ограничивать возможность обобщения данных. Если выборка не является репрезентативной для целевой популяции, выводы могут быть не применимы к другим группам, при этом выделение относительно небольших

подгрупп приводит к снижению мощности статистического вывода [2, 7]. Достоверность результатов для принятия решений снижается из-за риска систематической ошибки при их выборочной публикации. Кроме того, отсутствие заслепления и рандомизации, различное время наблюдения за пациентами может привести к большему смещению итогов по сравнению с РКИ [8]. Без контролируемых условий выделение влияния представляющих интерес прогностических переменных может оказаться сложной задачей, но при этом НИ несут важную информацию об эффективности и безопасности лекарственных препаратов, и также могут быть обобщены для получения всеобъемлющей картины действия препаратов на широкую популяцию пациентов. Методы синтеза доказательств, такие как метаанализ и скорректированные непрямые сравнения, могут быть использованы для объединения данных из различных исследований, что позволяет компенсировать отдельные ограничения и повысить надёжность выводов. Синтез данных множества НИ поможет дать всестороннюю эффективность и безопасность препарата в реальной клинической практике.

Целью данной работы является анализ ключевых аспектов подготовки данных наблюдательных исследований для синтеза доказательств с целью улучшения репрезентативности выборки и минимизации систематических ошибок. Для этого будет рассмотрен систематический поиск и подготовка данных больных бессимптомной гиперурикемией (БГ) для изучения влияния уратснижающей терапии (УСТ) на течение хронической болезни почек (ХБП), опубликованные в статье *Мазурова В. И. и соавт.* «Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований» [9].

Материалы и методы / Materials and methods

В рамках упомянутой работы был выполнен систематический обзор, поиск литературных источников осуществлялся в следующих базах данных: Embase, PubMed, Cochrane Library, Elibrary.

Подробное описание методов поиска и отбора литературных источников представлено в оригинальной публикации *Мазурова В. И. и соавт.* [9]. В рамках анализа проблем, связанных с обработкой и интерпретацией данных в области наблюдательных исследований, на примере исследования *Мазурова В. И. и соавт.* [9] были определены ключевые вопросы: изучено влияние БГ на функцию почек оценивалась у пациентов без ХБП и с ХБП в нетерминальной стадии (вопрос 1), а также оце-

нено влияние УСТ на функцию почек у пациентов с БГ (вопрос 2). Для каждой выявленной проблемы предлагались и тестировались различные варианты решений, после чего был выбран наилучший подход.

В рамках работы применялась частотная парадигма метаанализа. Подготовка и анализ данных проводились в среде R 4.3.0, пакет metafor.

Результаты / Results

Всего в анализ было включено 30 исследований, 23 из которых являются наблюдательными. НИ имели среднюю продолжительность наблюдения 5 лет с минимальным сроком 2 года, и максимальным — 10 лет. Суммарное количество пациентов в исследованиях составило 216479 человек, процент лиц женского пола — 43,9%, средневзвешенный возраст — 56,9 лет.

Для синтеза в зависимости от задачи планировался сбор следующих данных:

- оценка степени скорости клубочковой фильтрации на фоне БГ: дельты по исследованиям. Синтез — метаанализ средних изменений;

- оценка связи между скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и величиной мочевой кислоты (МК): средние значения СКФ в подгруппах по заданным квантилям МК¹ в исследованиях. Синтез — метаанализ среднего СКФ по подгруппам МК.

По результатам оценки отобранных публикаций в количестве 23 было выявлено, что во всех исследованиях деление было на разное количество квантилей (от двух до пяти) с разными границами, а также разные формулы расчёта СКФ. Это потребовало смены инструментария для решения второй задачи, т.к. разнородные квантили невозможно было разнести по подгруппам, поэтому вместо парного метаанализа была применена метарегрессия с фиксированными эффектами средней концентрации МК в каждом квантиле и формулы расчёта СКФ. Код исследования (или фамилия автора) были использованы в качестве случайного эффекта. Процесс синтеза в данном случае описывался моделью трёхуровневого метаанализа (см. рисунок) [10].

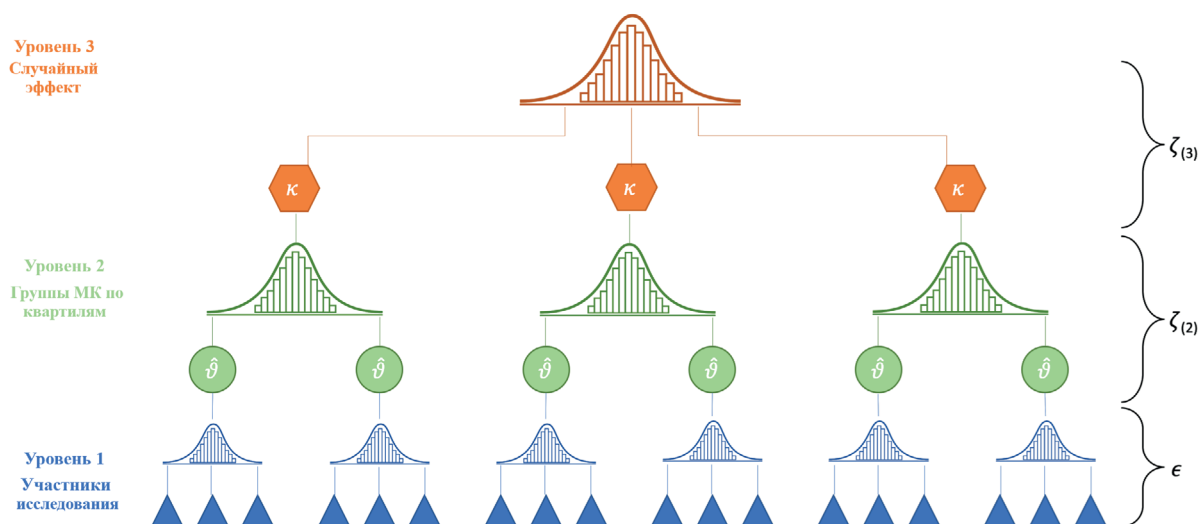


Рис. Многоуровневый метаанализ [10]

Fig. Multilevel meta-analysis [10]

Трёхуровневая модель содержит следующие уровни синтеза данных [10]:

- на первом уровне проводится синтез результатов по отдельным участникам в исследованиях, которые даются в публикациях в виде агрегированного размера эффекта;
- на втором уровне данные размеры эффекта вкладываются в несколько кластеров, которые могут состоять как из отдельных иссле-

дований, так и состоять из подгрупп исследований;

- на третьем уровне при синтезе агрегированных эффектов кластеров находится общий истинный размер эффекта.

Формулы для модели определены следующим образом для первого уровня (формула 1), для второго уровня (формула 2) и для третьего уровня (формула 3):

¹ Q1: МК ≤ 368,90 мкмоль/л; Q2: 368,90 < МК ≤ 446,25 мкмоль/л; Q3: 446,25 < МК ≤ 495,85 мкмоль/л; Q4: МК > 495,85 мкмоль/л

$$\hat{\theta}_{ij} = \theta_{ij} + \epsilon_{ij}, \quad (1)$$

где $\hat{\theta}_{ij}$ — оценка истинного размера эффекта θ_{ij} ,
 ϵ_{ij} — ошибка выборки.

$$\theta_{ij} = \kappa_j + \zeta_{(2)ij}, \quad (2)$$

где κ_j — средний размер эффекта в кластере θ_{ij} ,
 $\zeta_{(2)ij}$ — внутрикластерная гетерогенность.

$$\kappa_j = \mu + \zeta_{(3)ij}, \quad (3)$$

μ — общий средний эффект популяции,
 $\zeta_{(3)ij}$ — межкластерная гетерогенность.

Помимо необходимости смены инструмента синтеза для одной из задач требовался большой объём дополнительной подготовки по одной или нескольким проблемам представления данных в 17 из 23 наблюдательных исследований [11]:

1. отсутствие размеров квартилей МК при наличии размера всей выборки — 1 исследование;
2. по квартилям представлены медианные значения МК и/или СКФ — 2 исследования;
3. данные представлены отдельно для мужчин и женщин — 8 исследований;
4. отсутствуют средние значения МК в квартилях, но есть среднее и СКО по общей группе — 6 исследований;
5. отсутствуют средние значения МК в квартилях, но есть медиана и квартили по общей группе — 4 исследования;
6. отсутствуют средние значения МК как в квартилях, так и по общей выборке — 1 исследование;
7. есть данные исходного статуса и на контрольной точке — 2 исследования;
8. дельты представлены по квартилям — 2 исследования;
9. есть данные исходного статуса и на контрольной точке по квартилям мочевой кислоты — 1 исследование.

Для задачи по оценке изменения СКФ во времени имелся готовый инструментарий получения нужных для синтеза данных. Указанные по квартилям дельты были пулированы в соответствии с последовательным подходом Кокрейновского сообщества, а в тех публикациях, где вместо дельт были представлены значения СКФ на начало и конец наблюдения, были использованы соответствующие уравнения выгрузки дельт, предоставленных Кокрейновским сообществом [12]. Дальнейший синтез проводился в запланированном объёме. Для данного вопроса с учётом риска систематической ошибки, значительного публикационного смещения, значительной методологической, популяционной и статистической гетерогенности была выбрана модель случайных эффектов: эстиматор Хантер-Шмидта с коррекцией на малый размер выборок

исследований. Процесс подробно описан в публикации *Мазурова В. И. и соавт.* [11].

Часть данных для решения второй задачи также были получены на основании общепринятых подходов [12]: пулирование подгрупп, выгрузка средних и стандартных отклонений из медиан и квартилей. Вместе с тем оставалась проблема отсутствия средних значений МК в квартилях при наличии данных за всю популяцию, которая решалась следующим образом:

- моделирование логнормального распределения МК $\sim \text{Lognorm}(\ln(\bar{X}), \ln(sd))$, где $\bar{X}$ — среднее значение МК в общей выборке, sd — её стандартное квадратическое отклонение;
- деление сгенерированной выборки на квартили согласно границам, указанным в публикации;
- расчёт среднего значения каждого из квартилей.

После большого числа повторений (1 000 раз) фиксировали средние результаты по каждому квартилю.

В одном из исследований отсутствовали не только средние значения МК в квартилях, но данные по МК за всю популяцию исследования. Для их получения проведён синтез (эстиматор Хантер-Шмидта) по другим отобранным наблюдательным исследованиям (всего 11), у которых такие данные были представлены. Обобщённые статистики были использованы в моделировании, как было указано выше.

Для дальнейшего синтеза данных по методологии многоуровневого метаанализа факт трансформации был внесён в модель, как дополнительный фиксированный эффект. Дополнительно с учётом различного числа квартилей и неоднородности их границ была выбрана модель трёхуровневого метаанализа с эстиматором Хантер-Шмидта для синтеза данных СКФ.

Обсуждение / Discussion

Полученные ДРКП и их опубликованные результаты [9, 11] проделали сложный путь от этапа сбора данных до обоснованного научного консенсуса по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией, принятого ревматологами РФ [13]. Этот процесс является ярким примером применения имплементационной науки на практике, что позволяет трансформировать научные данные в клинические рекомендации.

Путь от старта исследования до формулировки консенсуса занял около года. В этот период были предприняты многочисленные усилия по сбору, обработке и анализу данных наблюдательных исследований. Работа с такими данными требует особого внимания к деталям и многоступенчатого подхода, чтобы обеспечить их достоверность и ре-

презентативность. Важно, чтобы на каждом этапе исследования соблюдать объективность, прозрачность и воспроизводимость работы, что позволяет минимизировать вероятность ошибок и получение некорректных результатов.

Первым этапом является тщательный сбор данных. Важно, чтобы данные были максимально полными и репрезентативными, что позволит избежать систематических ошибок и обеспечить надёжную базу для анализа. Следующий шаг включает в себя очистку и проверку данных на наличие ошибок и пропусков. Затем данные должны быть правильно закодированы и категоризированы, что упрощает дальнейший анализ. После тщательной подготовки и анализа данных, результаты должны быть интерпретированы в контексте существующих знаний и практики. В данном случае процесс перехода от старта исследования до получения данных, на основании которых был сформирован консенсус среди ревматологов РФ, иллюстрирует важность мультидисциплинарного подхода и взаимодействия специалистов на каждом этапе.

Имплементационная наука играет ключевую роль в этом процессе. Она позволяет трансформировать результаты НИ в практические рекомендации и клинические руководства, которые впоследствии могут быть приняты медицинскими сообществами и внедрены в клиническую практику. Эта междисциплинарная область включает в себя анализ барьеров и факторов, влияющих на интеграцию научных данных в реальную клиническую практику, и способствует более быстрому и эффективному внедрению инноваций.

ДРКП позволяют оценить, как технологии (лекарства, медицинские вмешательства и т.д.) работают в повседневной клинической практике с участием более разнообразных пациентов, чем в РКИ, а также позволяют оценить долгосрочную эффективность и безопасность технологий [14]. ДРКП могут использоваться для ответа на вопросы, которые невозможно или неэтично изучать при проведении РКИ [15].

Полученные и тщательно проанализированные данные НИ легли в основу нового консенсуса ревматологов РФ. Этот консенсус отражает актуальные научные достижения и обеспечивает основу для улучшения качества медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями в России.

Сложность анализа результатов НИ заключается в присущих им методологических проблемах, поскольку они подвержены предвзятости, которая возникает из-за способов отбора пациентов в исследование и сбора данных, а также из-за различий между группами пациентов. В РКИ данные проблемы устраняются за счёт рандомизации, которая

помогает обеспечить сопоставимость групп на начальном этапе [7].

Также при проведении НИ часто не используют стандартизированные протоколы, затрудняющее извлечение необходимых данных для анализа, что приводит к проблемам при проведении метаанализа из-за несогласованности данных в разных исследованиях.

В РКИ стандартизированные протоколы часто приводят к повышению качества данных. STROBE и рекомендации по надлежащей эпидемиологической практике являются инструментами повышения качества НИ, соблюдение требований которых, однако, не является обязательным для большинства научных журналов, что приводит к различиям в качестве исследований [16].

STROBE представляет собой основу для отчётности об исследованиях, проводимых с помощью наблюдений, с целью повышения прозрачности и последовательности в разработке исследований и отчётности [16].

В рекомендациях по надлежащей эпидемиологической практике уделяется внимание тщательному планированию и оценке НИ для минимизации предвзятости [17].

Сложные статистические методы необходимы для корректировки на конфаундеры. Такие методы, как *propensity score matching* и *instrumental variable analysis*, используются для установления причинно-следственных связей, но имеют свои собственные допущения и ограничения. В РКИ обычно используются более простые статистические анализы из-за их контролируемого характера [7].

Заключение / Conclusion

Наблюдательные исследования являются одним из центральных видов ДРКП исследований, которые играют важную роль в улучшении качества и доступности медицинской помощи. Данные исследования предоставляют ценные данные о действительном применении медицинских вмешательств в повседневной практике, что позволяет глубже понять их эффективность и безопасность вне рамок строго контролируемых клинических исследований.

Хотя наблюдательные исследования играют решающую роль в обеспечении данными о действии лекарственных препаратов на пациентов, они страдают от ряда проблем. К основным проблемам относятся подверженность предвзятости, проблемы с качеством данных и отчётностью из-за отсутствия широкого применения существующих гайдлайнов, а также трудности с установлением причинно-следственной связи между конфаундерами и исходами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Толкачева Д. Г. — концепция статьи и редактирование текста; Сапожников К. В. — написание и редактирование статьи; Лазарев А. А. — написание статьи; Саблева Н. А. — поиск литературы и оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарев Андрей Анатольевич — аспирант в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Andrey.05.03.ru@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>

РИНЦ SPIN-код: 9715–2124

Сапожников Кирилл Викторович — к. м. н., преподаватель кафедры автоматизации управления медицинской службой (с военно-медицинской статистикой) в ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: marinheira@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

РИНЦ SPIN-код: 2707–0339

Толкачева Дарья Георгиевна — независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

e-mail: tolkacheva.d@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

РИНЦ SPIN-код: 4186–5243

Саблева Наталья Александровна — независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления в ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

e-mail: sablevana@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Tolkacheva DG — the concept of article and text editing; Sapozhnikov KV — writing and editing; Lazarev AA — writing; Sableva NA — literature search and article design.

ABOUT THE AUTHORS

Andrei A. Lazarev — post-graduate student in Saint Petersburg State University of Telecommunications, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: Andrey.05.03.ru@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>

RSCI SPIN-code: 9715–2124

Kirill V. Sapozhnikov — Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Automation of Medical Service Management (with military medical statistics) in Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

e-mail: marinheira@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

RSCI SPIN-code: 2707–0339

Daria G. Tolkacheva — Independent Expert of Research Projects, Project Office of Northwestern Institute of Management in Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

e-mail: tolkacheva.d@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

RSCI SPIN-code: 4186–5243

Natalia A. Sableva — Independent Expert of Research Projects, Project Office of Northwestern Institute of Management in Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

e-mail: sablevana@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Литература/References

1. Gilmartin-Thomas JF, Liew D, Hopper I. Observational studies and their utility for practice. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):82-85. doi: 10.18773/aust-prescr.2018.017.
2. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):56-63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63> [Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56-63. (In Russ.)].
3. PubMed [Электронный ресурс]: National Library of Medicine / с2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 12.08.24)
4. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]: National Library of Medicine / с2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/> (дата обращения: 12.08.24)
5. Paul M, Maglaras L, Ferrag MA, Almomani I. Digitization of healthcare sector: A study on privacy and security concerns. *ICT Express*. 2023;(9)4:571-588. doi: 10.1016/j.icte.2023.02.007.
6. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015 Dec;44(6):1800-13. doi: 10.1093/ije/dyv337.
7. Boyko EJ. Observational research--opportunities and limitations. *J Diabetes Complications*. 2013 Nov-Dec;27(6):642-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.
8. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapie*. 2019 Apr;74(2):181-185. doi: 10.1016/j.therap.2018.11.001.
9. Мазуров ВИ, Сайганов СА, Мартынов АИ, Башкинов РА, Гайдукова ИЗ, Сапожников КВ, Толкачева ДГ, Саблева НА, Цинзерлинг АЮ. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024;15(4):5-18. doi: 10.17816/mechnikov604850. [Mazurov VI, Sayganov SA, Martynov AI, Bashkinov RA, Gaydukova IZ, Sapozhnikov KV, Tolkacheva DG, Sableva NA, Tsinszerling AY. Impact of urate-lowering therapy on the course of chronic kidney disease in patients with asymptomatic hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;15(4):5-18. (In Russ.)].
10. Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press. ISBN 978-0-367-61007-4.
11. Мазуров В.И., Драпкина О.М., Мартынов А.И., Сайганов С.А., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Саблева Н.А., Цинзерлинг А.Ю. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек. *Терапия*. 2023;(9)10:21-39. doi: 10.18565/therapy.2023.10.21-39. [Mazurov VI, Drapkina OM, Martynov AI, Sayganov SA, Bashkinov RA, Gaydukova IZ, Sapozhnikov KV, Tolkacheva DG, Sableva NA, Tsinszerling, A. Y. Meta-analysis of observational cohort studies on the relationships of asymptomatic hyperuricemia with chronic kidney disease. *Therapy*. 2023;9(10):21-39. doi: 10.18565/therapy.2023.10.21-39 (In Russ.)].
12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. [Электронный ресурс]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (дата обращения: 07.08.24).
13. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Сайганов С.А., Лиля А.М., Башкинов Р.А., Бобкова И.Н., Баймухамедов Ч.Т., Гайдукова И.З., Гусейнов Н.И., Дупляков Д.В., Елисеев М.С., Мамасаидов А.Т., Мартусевич Н.А., Мирахмедова Х.Т., Муркамилов И.Т., Набиева Д.А., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Салухов В.В., Тогизбаев Г.А., Трофимов Е.А., Халимов Ю.Ш., Чесникова А.И., Якушин С.С. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>. EDN: WXKMIG. [Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Nasonov E.L., Saiganov S.A., Lila A.M., Bashkinov R.A., Bobkova I.N., Baimukhamedov Ch.T., Gaidukova I.Z., Guseinov N.I., Duplyakov D.V., Eliseev M.S., Mamasaidov A.T., Martusevich N.A., Mirakhmedova Kh.T., Murkamilov I.T., Nabieva D.A., Nevzorova V.A., Ostroumova O.D., Salukhov V.V., Togizbaev G.A., Trofimov E.A., Khalimov Yu.Sh., Chesnikova A.I., Yakushin S.S. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3737. (In Russ.)].
14. Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Значение исследований реальной клинической практики в оценке технологий здравоохранения. *ФАРМА*

- КОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(3):380-389. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmako-ekonomika.2022.120> [Novoderezhkina E.A., Zyryanov S.K. The role of real world data and real world evidence in health technology assessment. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(3):380-389. (In Russ.)].
15. Курьлёв А.А., Журавков А.А., Колбин А.С. Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(4):1-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-21> [Kurylev A.A., Zhuravkov A.A., Kolbin A.S. Real-world clinical practice in health technology assessment: state of the art for 2022. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(4):1-9. (In Russ.)].
 16. Metelli S, Chaimani A. Challenges in meta-analyses with observational studies. *Evid Based Ment Health*. 2020 May;23(2):83-87. doi: 10.1136/ebmental-2019-300129.
 17. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Oct;106(41):664-8. doi: 10.3238/arztebl.2009.0664.



Возможность использования данных реальной клинической практики для мониторинга за антимикробной резистентностью возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Цапкова А. А., Михайлова Л. В., Рафальский В. В., Корнев С. В., Крюкова Н. О.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Выбор антимикробного препарата для лечения инфекций мочевыводящих путей чаще всего проводится эмпирически, на основании локальных эпидемиологических данных. В последние годы активно развивается новый источник данных по резистентности к антимикробному препарату, основанный на анализе данных, полученных в условиях реальной клинической практики.

Цель. Изучить распространённость и структуру антимикробной резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Калининградской области в условиях реальной клинической практики.

Методы. Проанализированы результаты бактериологических исследований мочи жителей Калининградской области, выполненные в лаборатории коммерческой сети Инвитро. Количество исследований в 2020 году составило — 2251, в 2021—2765, в 2022—2544 и в 2023—2373. Все образцы мочи были собраны на уровне амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

Результаты. Обследованные пациенты в основном женщины (80,0–89,9%). Инфекционный возбудитель был обнаружен у 26,8–29,3% пациентов. Наиболее часто выделяемым возбудителем была *Escherichia coli* (58,7–63,1%). Другие бактерии порядка *Enterobacterales* выделяли значительно реже — *Klebsiella pneumoniae* (6,4–9,7%), *Enterobacter* spp. (0,9–2,4%), *Proteus* spp. (0,3–2,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (0,7–3,7%). Из числа грамположительных бактерий чаще выделяли энтерококки (6,3–7,8%), *Streptococcus agalactiae* (1,6–3,6%) и *Staphylococcus saprophyticus* (1,4–2,8%). Отмечен рост устойчивости возбудителей практически ко всем антибактериальным препаратам. При этом самыми активными препаратами в отношении *E. coli* остаются фосфомицин (2,9% штаммов резистентны), нитрофурантоин (4,3%) и амикацин (4,0%).

Заключение. Использование данных реальной клинической практики для оценки локальной антимикробной резистентности может быть ценным источником информации, отражающим истинную картину антимикробной резистентности в определённом регионе и дополняющим информацию, полученную другими способами.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; антимикробные препараты; антимикробная резистентность; антимикробная терапия; реальная клиническая практика

Для цитирования: Цапкова А. А., Михайлова Л. В., Рафальский В. В., Корнев С. В., Крюкова Н. О. Возможность использования данных реальной клинической практики для мониторинга за антимикробной резистентностью возбудителей инфекций мочевыводящих путей. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):22–32. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-59>. EDN: HKAUVM.

Поступила: 26.10.2024. В доработанном виде: 27.11.2024. Принята к печати: 29.11.2024. Опубликовано: 30.11.2024.

Real-world data for monitoring antimicrobial resistance to urinary tract infection pathogens

Alina A. Tsapkova, Larisa V. Mikhailova, Vladimir V. Rafalskiy, Sergey V. Korenev, Nadezhda O. Kryukova

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract

Relevance. The main treatment option for urinary tract infections is antimicrobials, which are selected empirically according to local epidemiologic data. In recent years, a new source of data on antimicrobial resistance, which is based on real-world data (RWD) analysis.

Objective. To study the distribution and structure of antimicrobial resistance of urinary infection pathogens in the Kaliningrad region according to RWD.

Methods. The results of bacteriological studies on urine samples collected from inhabitants of the Kaliningrad region, which were performed in the INVITRO laboratory, were analyzed. The total number of bacteriologic studies in 2020 was 2251, in 2021–2765, in 2022–2544 and in 2023–2373 samples. Urine samples were collected from the outpatient clinic.

Results. The study population was predominantly female (80.0% to 89.9%). The suspected causative agent was detected in 26.8% — 29.3% of patients. The most frequently isolated pathogen was *E. coli* (58.7%–63.1%). Other bacteria of the order *Enterobacterales* were isolated much less frequently: *Klebsiella pneumoniae* (6.4%–9.7%), *Enterobacter* spp. (0.9%–2.4%), *Proteus* spp. (0.3%–2.9%), and *Pseudomonas aeruginosa* (0.7%–3.7%). Among Gram-positive bacteria, *Enterococci* (6.3%–7.8%), *Streptococcus agalactiae* (1.6%–3.6%), and *Staphylococcus saprophyticus* (1.4%–2.8%) were most frequently isolated. Growth of resistance to almost all antimicrobial agents was noted. At the same time, fosfomycin (2.9% of strains are resistant), nitrofurantoin (4.3%), and amikacin (4.0%) remain the most active *E. coli*-resistant drugs.

Conclusion. The use of RWD to assess local antimicrobial resistance can be a valuable source of information, reflecting the true picture of antimicrobial resistance in a certain region and complementing the available information provided by other methods.

Keywords: urinary tract infections; antimicrobial drugs; antimicrobial resistance; antimicrobial therapy; real-world data

For citation: Tsapkova AA, Mikhailova LV, Rafalskiy VV, Korenev SV, Kryukova NO. Real-world data for monitoring antimicrobial resistance to urinary tract infection pathogens. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):22-32. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-59>. EDN: HKAUVM.

Received: 26.10.2024. Revision received: 27.11.2024. Accepted: 29.11.2024. Published: 30.11.2024.

Введение / Introduction

В современной медицине не теряет своей актуальности проблема широкого распространения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у амбулаторных пациентов [1]. Как известно, наиболее часто встречающейся нозологической формой ИМП является острый неосложнённый цистит (ОНЦ), который чаще всего развивается у женщин репродуктивного возраста. К примеру, в США ежегодное число обращений по поводу ОНЦ составляет более 7 млн, а в России выявляется от 26 млн до 36 млн случаев ОНЦ в год [2–5]. По данным опроса, который был проведён среди молодых женщин, частота возникновения острого цистита в течение жизни составляет около 20%, примерно 30% опрошенных отмечают 3 и более эпизодов в течение года. Также было установлено, что при ОНЦ клинические симптомы сохранялись в течение 2–3 дней, при этом респондентки отсутствовали на работе или учёбе 1–2 дня [4].

Основными средствами лечения цистита в амбулаторных условиях являются антимикробные препараты (АП), частота назначения которых значительно увеличивается из года в год. Так, исследователями в США было выявлено, что с лечением ИМП связано около 15% назначений АП в амбулаторной практике [5]. При этом в большинстве случаев выбор антимикробного препарата проводится эмпирически, исходя из имеющихся локальных данных о чувствительности основных возбудителей ИМП к АП [6]. В связи с этим получение и регулярное обновление данных по устойчивости уропатогенов к антимикробным препаратам является обязательным условием успешного проведения эмпирической терапии ИМП [6–8]. В то же время, проводившиеся в России микробиологические ис-

следования проводились только в части регионов, что не позволяет иметь объективную информацию по антимикробной резистентности для отдельных областей РФ.

Цель настоящего исследования / Objective — изучить распространённость и структуру антимикробной резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Калининградской области в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы / Materials and methods

Проанализированы результаты бактериологических исследований мочи жителей Калининградской области, которые были выполнены в лаборатории Инвитро (<https://www.invitro.ru/>) за период с 2020 по 2023 год включительно. «Сырые» лабораторные данные были выгружены из лабораторной информационной системы (ЛИС) в csv формате, обработаны при помощи оригинального программного обеспечения для последующего анализа в программе Excel. Общее число бактериологических исследований, включённых в исследование в 2020 году, составило 2251, в 2021–2765, в 2022–2544 и в 2023–2373 образцов. Все образцы мочи были собраны на уровне амбулаторного звена оказания медицинской помощи. Согласие пациентов на обработку их медицинских данных получалось в соответствии с рутинной процедурой лаборатории Инвитро во время сдачи биоматериала.

Для сбора, обработки, транспортировки и хранения образцов до момента анализа были использованы протоколы, основанные на стандартных операционных процедурах лаборатории Инвитро. Образ-

цы средней порции мочи собирались в любое время суток, спустя 2–3 часа после предыдущего мочеиспускания. С целью избежать возможной контаминации, соблюдалась единая процедура гигиены половых органов. Образцы собирались в стерильные пластиковые транспортные контейнеры Uri-swab (COPAN Diagnostics Inc.) и доставлялись в местные офисы и лаборатории коммерческой сети Инвитро в течение 2 часов при температуре окружающей среды или в течение 24 часов при охлаждении. Образцы с бактериальной нагрузкой ≥ 104 КОЕ/мл подвергались идентификации возбудителей с последующим определением их чувствительности к антимикробным препаратам. Преаналитическая обработка клинических образцов проводилась с использованием автоматизированного процессора WASP (COPAN, Италия). Пробирки E-swab обрабатывались системой WASP (стандартное культивирование и приготовление препаратов для микроскопии с окрашиванием по Граму). Для стандартного культивирования использовали метод четырёхсекторного штриха с помощью системы WASP на CLED-агаре (bioMérieux, Франция) или Колумбийском агаре с 5% овечьей кровью (Becton Dickinson, США). Идентификацию микроорганизмов проводили полуавтоматическим методом с использованием систем VITEK2 (bioMérieux, Франция) и MALDI Biotyper Microflex (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Чувствительность к антимикробным препаратам определяли автоматизированным методом с использованием анализатора VITEK2 (bioMérieux, Франция) в соответствии с рекомендациями производителя. Для обеспечения контроля качества не реже двух раз в год проводились процедуры внутреннего и внешнего контроля. Для внешнего контроля использовались процедуры Центра внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК, РФ, www.fsvok.ru). В качестве внутреннего контроля качества не реже одного раза в месяц для идентификации патогенов и тестирования чувствительности к противомикробным препаратам использовались контрольные штаммы.

Результаты / Results

Популяция обследованных пациентов была в основном представлена женщинами — от 80,0 до 89,9% в разные периоды наблюдения. При этом с 2020 по 2023 год отмечается тенденция к росту количества проводимых бактериологических исследований в мужской популяции, с достижением максимального значения 20,0% к 2023 году. Средний возраст пациентов значительно не варьировал и составил 35,9 ($\pm 0,4$) лет в 2020 году, 37,7 ($\pm 0,3$) лет в 2021 году, 39,0 ($\pm 0,4$) лет в 2022 году и 40,9 ($\pm 0,4$) лет в 2023 году. Доля пациентов младше 18 лет составила 8,6% в 2020 году и снизилась до 7,4% к 2023 году.

Полученные результаты бактериологического исследования мочи показали, что в большинстве выполненных исследований роста микрофлоры не было выявлено — 66,7–70,2% от всех исследованных образцов. Предполагаемый возбудитель был обнаружен у 26,8% пациентов в 2020 году, у 27,2% в 2021 году, у 29,0% в 2022 году и у 29,3% в 2023 году. Стоит отметить, что доля случаев контаминации составила 3,0% всех включённых пациентов в 2020 году, 7,3% в 2021 году, 3,5% в 2022 году и 4,0% в 2023 году.

При изучении структуры выявленных микроорганизмов обнаружено, что наиболее часто выделяемым возбудителем во все исследуемые временные периоды была *Escherichia coli* (от 58,7 до 63,1%). Другие бактерии порядка *Enterobacterales* выделяли значительно реже — *Klebsiella pneumoniae* (от 6,4 до 9,7%), *Enterobacter* spp. (от 0,9 до 2,4%), *Proteus* spp. (от 0,3 до 2,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (от 0,7 до 3,7%). Из числа грам (+) бактерий наиболее часто выделяли энтерококки (от 6,3 до 7,8%), *Streptococcus agalactiae* (от 1,6 до 3,6%) и *Staphylococcus saprophyticus* (от 1,4 до 2,8%) (рис. 1).

При изучении чувствительности *E. coli* можно выделить несколько антимикробных препаратов, к которым в течение всего периода наблюдения сохранялась высокая чувствительность — амикацин (96,0–100,0%), гентамицин (90,5–93,5%), фосфомицин (97,1–99,4%) и нитрофурантоин (95,8–98,2%) (рис. 2). При этом для каждого из упомянутых препаратов отмечается рост антимикробной резистентности возбудителя за исследуемый период. Для амикацина рост составил 4,0% (с 0,0% в 2020 году до 4,0% в 2023 году), для фосфомицина — 2,3% (с 0,6 до 2,9%), для нитрофурантоина — 2,0% (с 2,3 до 4,3%) и для гентамицина — 1,6% (с 6,5 до 8,1%). Сохраняется также тенденция к увеличению количества штаммов *E. coli*, резистентных к цефалоспорином II–III поколения: для цефуроксима с 14,0 до 27,4%, для цефотаксима с 14,0 до 26,6%. Более выраженный рост резистентности отмечается в группе фторхинолонов: для ципрофлоксацина с 23,0 до 37,6%, для норфлоксацина с 21,0 до 38,0%. Для ко-тримоксазола показатель антимикробной резистентности за весь период оставался в пределах 27,0–30,2%, с ростом на 3,2%.

При анализе чувствительности к АП штаммов *K. pneumoniae* (рис. 3), можно отметить, что высокая активность сохраняется только у аминогликозидов — частота выделения резистентных к амикацину штаммов составила 4,0–15,4%, а к гентамицину — 6,0–18,5% в разные периоды наблюдений. При этом отмечается чёткая тенденция к росту доли изолятов, устойчивых к этому классу АП, с 2020 по 2023 год. К концу исследуемого периода можно от-

метить значительный рост доли микроорганизмов, резистентных к фторхинолонам (50,8% — ципрофлоксацин и 53,0% — норфлоксацин), цефалоспорином II–III поколения (36,4% — цефотаксим, 45,5% — цефуросим). Обращает на себя внима-

ние резкий рост резистентности к фосфомицину (с 4,0 до 87,9%) и нитрофурантоину (с 34 до 100%). Для ко-тримоксазола показатель антимикробной резистентности составил 28% в 2020 году и достиг 32,3% в 2023 году.

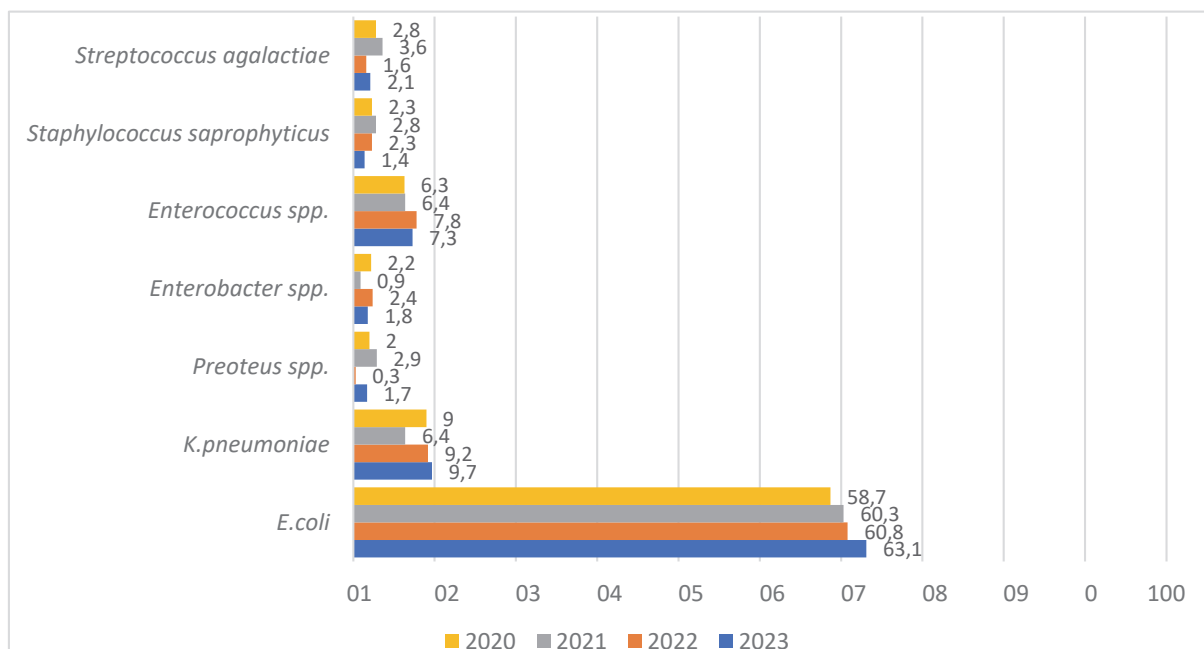


Рис. 1. Структура возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Калининградской области, 2020–2023 года, %

Fig. 1. Structure of pathogens of urinary tract infections in the Kaliningrad region, 2020–2023, %

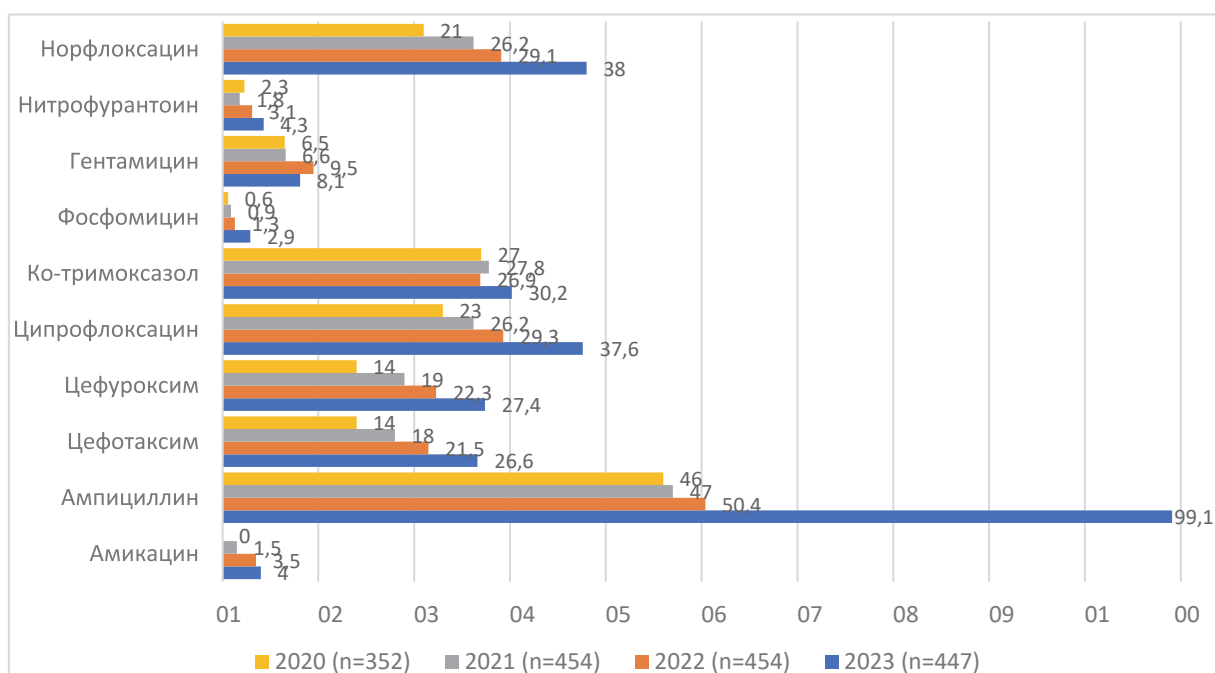


Рис. 2. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Калининградской области с 2020 по 2023 год, %

Fig. 2. Antimicrobial resistance of *E. coli* strains isolated from patients with urinary tract infections in the Kaliningrad region from 2020 to 2023, %

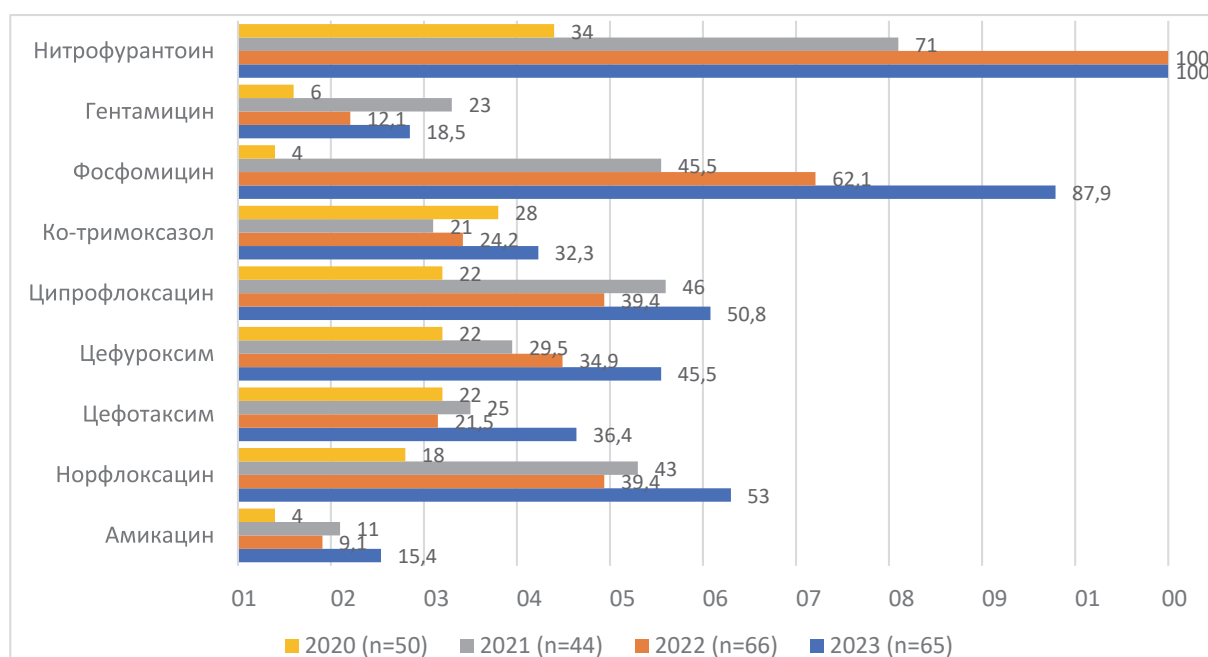


Рис. 3. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Калининградской области с 2020 по 2023 год, %

Fig. 3. Antimicrobial resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from patients with urinary tract infections in the Kaliningrad region from 2020 to 2023, %

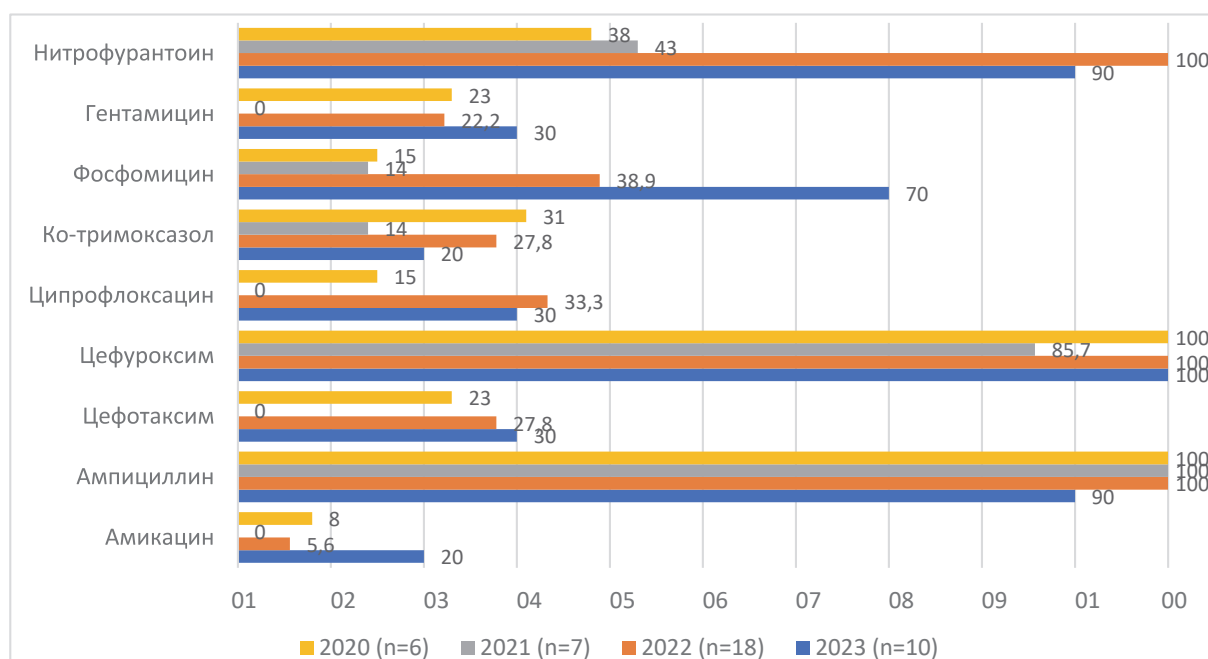


Рис. 4. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Enterobacter spp.*, выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Калининградской области с 2020 по 2023 год, %

Fig. 4. Antimicrobial resistance of *Enterobacter spp.* strains isolated from patients with urinary tract infections in Kaliningrad region from 2020 to 2023, %

При анализе чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *Enterobacter spp.* (рис. 4) отмечается высокий уровень резистентности практически ко всем изученным препара-

там — к ампициллину (90,0–100,0%), цефалоспорином (цефуроксим — 85,7–100,0%, цефотаксим — 23,0–30,0%), нитрофурантоину — 38,0–100,0%, фосфомицину — 14,0–70,0%. Несколько

ниже был уровень устойчивости к фторхинолонам (ципрофлоксацин — 15,0–30,0%), аминогликозидам (амикацин — 0,0–20,0%, гентамицин — 22,2–30,0%), ко-тримоксазолу — 14,0–31,0%.

Выявлен резкий рост устойчивости за период наблюдения к нитрофурантоину и фосфомицину с 38,0 до 90,0–100,0% и с 15,0 до 70,0%, соответственно.

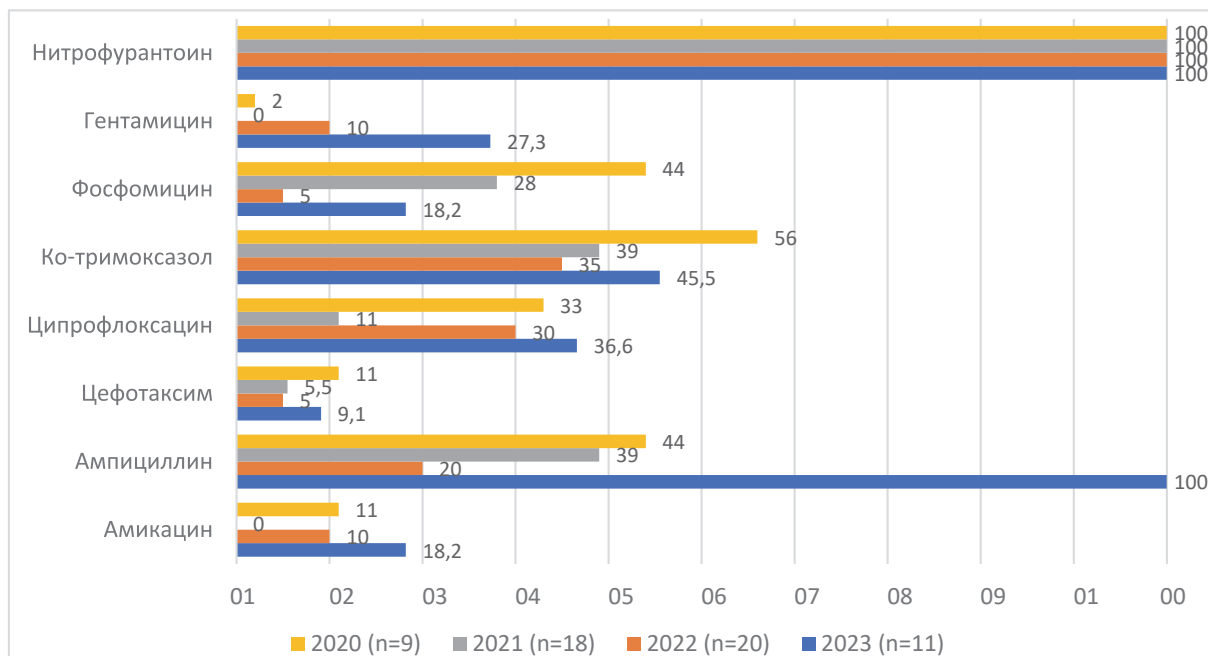


Рис. 5. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *P. mirabilis*, выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Калининградской области с 2020 по 2023,

Fig. 5. Antimicrobial resistance of *P. mirabilis* strains isolated from patients with urinary tract infections in the Kaliningrad region from 2020 to 2023, %

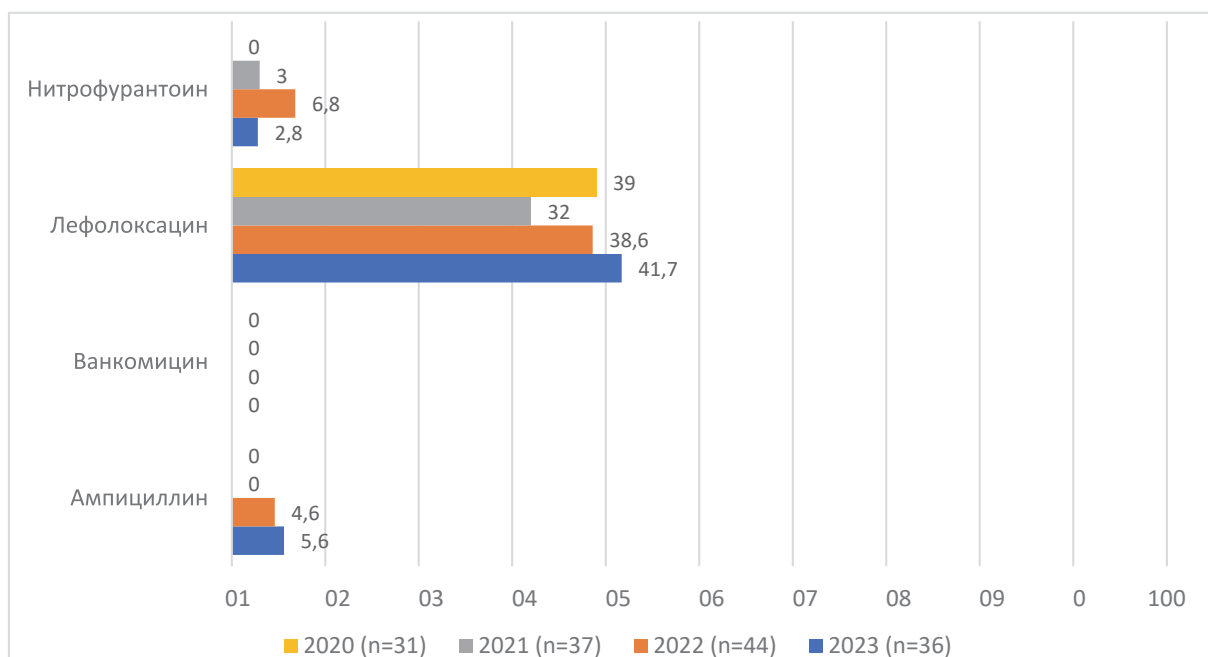


Рис. 6. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *E. faecalis*, выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Калининградской области с 2020 по 2023 год, %

Fig. 6. Antimicrobial resistance of *E. faecalis* strains isolated from patients with urinary tract infections in the Kaliningrad region from 2020 to 2023, %

При анализе чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *Proteus mirabilis* (рис. 5) отмечается высокий уровень резистентности в 2023 году к нитрофурантоину — 100,0%, ампициллину — 100,0%, ципрофлоксацину — 36,6%, ко-тримоксазолу — 45,5%. В 2023 году реже выделяли изоляты, устойчивые к аминогликозидам: амикацин — 18,2%, гентамицин — 27,3%. В то же время, за период наблюдения сформировалась выраженная тенденция к росту устойчивости *P. mirabilis* к аминогликозидам, доля резистентных штаммов к амикацину выросла с 11,0 до 18,2%, к гентамицину — с 2,0 до 27,3%. Сохранили свою активность цефалоспорины III поколения, частота выделения в 2023 году устойчивых к цефотаксиму штаммов составила 9,1%.

Для *Enterococcus faecalis* (рис. 6) существенного роста резистентности за период наблюдения выявлено не было. Сохраняется полная чувствительность возбудителя к ванкомицину и высокая чувствительность к ампициллину (94,4–100,0%) и нитрофурантоину (93,2–100,0%, с наибольшим ростом резистентности в 2022 году — до 6,8%). Высокий показатель резистентности в течение всего периода наблюдения отмечен для фторхинолонов (32,0–41,7% для левофлоксацина).

Обсуждения / Discussions

В настоящее время данные о резистентности возбудителей к АП являются одним из важнейших критериев, который необходимо учитывать при назначении антимикробной терапии. Считается, что антимикробный препарат не рекомендуется использовать при выявленном уровне резистентности к нему более 10–20% [6, 7]. С целью контроля за антимикробной резистентностью возбудителей ИМП, а также получения данных о популяционном уровне резистентности, проводят несколько видов микробиологических исследований. Это могут быть моноцентровые либо многоцентровые исследования, такие как DARMIS, UTIAP-1, UTIAP-2, UTIAP-3, выполняемые на территории Российской Федерации или в нескольких странах. [8] Нередко проводятся или более масштабные, международные многоцентровые микробиологические исследования. Примерами таких исследований могут быть проекты ECO-SENS, ARESC, SENTRY [9, 10, 11]. Однако такой тип исследований, несмотря на неоспоримые преимущества, имеет ряд существенных недостатков. Важнейшим из них является ограниченное вовлечение в исследование регионов РФ: как правило, в исследование вовлекается 20–30 регионов. Поэтому складывается ситуация, когда есть регионы, в которых никогда не проводились подобные исследования.

В последние годы активно развивается новый источник получения эпидемиологических данных

по резистентности к АП, основанный на анализе данных, полученных в условиях реальной клинической практики (RWD/RWE) — ДРКП. Актуальность подобных данных обусловлена тем, что цифровизация систем здравоохранения существенно повышает возможности исследователей использовать реальные клинические данные, такие как электронные медицинские записи, реестры, данные лабораторий [12]. В европейских странах этот вид исследований набирает широкую популярность, и на сегодняшний день проводится несколько проектов, в рамках которых собираются и анализируются такие данные. Одним из известных проектов является ARDIG (Antimicrobial Resistance Dynamics the Influence of Geographic origin), задачей которого является получение актуальных данных по использованию и резистентности антимикробных препаратов как в медицинском, так и в ветеринарном секторе [13]. В настоящее время с использованием ДРКП выполняется несколько исследований, направленных на изучение антимикробной резистентности возбудителей ИМП. Так, коллегами из Германии были получены данные антимикробной резистентности возбудителей семейства *Enterobacterales*, выделенных в моче 201 152 пациентов за период с 2016 по 2021 год [14]. Похожее исследование проводили другие учёные, они оценивали антимикробную резистентность основных возбудителей ИМП у мужчин, на основании полученных лабораторных данных с 2015 по 2020 год [15]. Аналогичные исследования были проведены и в Румынии (Бухарест), Канаде (Квебек) и Китае (Джиакиннг). Все они изучали данные антимикробной резистентности возбудителей ИМП, полученные от микробиологических лабораторий, и включали от 32 до 54 тысяч пациентов, за период от двух до пяти лет [16–18].

В России изучение антимикробной резистентности ИМП на основании ДРКП проводилось московскими исследователями, которые изучали данные по Западному и Северо-западному административному округам г. Москвы [19]. Также в 2017 году большой группой исследователей был реализован крупный проект RESOURCE, который охватил данные антимикробной резистентности из 520 городов РФ и 84 тысячи пациентов [20].

Результаты проведённого нами исследования с использованием ДРКП могут быть сопоставимы с данными, полученными ранее в одном из самых крупных проектов в РФ по изучению антимикробной резистентности — ДАРМИС. В данном исследовании за период с 2017 по 2018 год резистентность микроорганизмов, выделенных в моче у амбулаторных пациентов, находилась на таком же уровне, что и в нашем исследовании в самый ближайший к этому временному периоду — 2020 год, за некоторыми исключениями. К примеру, в исследовании ДАРМИС-2018 показатель резистентности *E. coli* к ни-

трофурантоину составил 2,4%, к ко-тримоксазолу 31,5%, к ципрофлоксацину 29,5%, к цефотаксиму 15,9%, к амикацину 1,5% [21]. В нашем исследовании данный показатель в 2020 году составил 2,3%, 27%, 23%, 14,0% и 0,0%, соответственно. Значительно выше был процент резистентных штаммов в проекте ДАРМИС к гентамицину (12,2%) и фосфомицину (8,1%), в сравнении с нашими результатами за 2020 год — 6,5 и 0,6%, соответственно [21]. Таким образом, сравнение данных ДРКП и микробиологических проектов показывает получение достаточно сходных данных, определённые различия могут быть обусловлены как различиями в методологии определения чувствительности бактерий, так и наличием региональных особенностей.

Анализ ДРКП в нашем исследовании позволил выявить ограничения в их использовании. В частности, избыточность «сырых» данных, наличие повторов, неоднородность, то есть разные форматы введения, несогласованность, необходимость предварительной обработки данных. Это согласуется с мнением других исследователей [22]. При сборе ДРКП можно столкнуться с тем фактом, что в разных исследовательских центрах могут отличаться методы регистрации данных и их качество. Кроме того, в источниках ДРКП часто может не хватать некоторых данных. Именно поэтому ДРКП нуждаются в правильной подготовке перед проведением анализа, что имеет большое влияние на конечный результат расчетов [23].

Ограничения исследования / Study limitations

В нашем исследовании мы столкнулись с тем, что при обработке данных, выгруженных из лабораторной информационной системы (ЛИС), выявляется дефицит клинической информации, который не позволяет чётко дифференцировать разные формы ИМП. В частности, было невозможно уточнить подробности диагноза, детали клинической картины ИМП (симптомы, длительность, сопутствующая терапия, результаты других проведённых исследований). Кроме того, в ЛИС не было информации о том, первичный или повторный был анализ, а также не было возможности провести оценку всех принимаемых пациентом ранее или в настоящее время антимикробных препаратов.

Исходя из этого, важной задачей является дальнейшее совершенствование методологии исследо-

ваний реальной клинической практики, определение аспектов их качества и создание надлежащих практик таких исследований [23]. Значимость результатов, полученных в исследованиях ДРКП, будет продолжать расти с повышением качества методологии, применяемой для данных исследований, а также с увеличением доступности более качественных и обширных баз данных [24].

Выводы / Conclusions

Использование данных реальной клинической практики для оценки локальной антимикробной резистентности может быть ценным источником информации, отражающим истинную картину антимикробной резистентности в определённом регионе и дополняющим имеющуюся информацию, полученную другими способами. Такие исследования вызывают всё больший интерес и являются перспективным направлением в науке, которое будет непременно совершенствоваться вслед за развитием цифровых технологий.

Наиболее часто выделяемым возбудителем ИМП в Калининградской области была *E. coli* (от 58,7 до 63,1%). Значительно реже встречались другие бактерии, среди которых были *Klebsiella pneumoniae* (от 6,4 до 9,7%), *Enterobacter* spp. (от 0,9 до 2,4%), *Proteus* spp. (от 0,3 до 2,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (от 0,7 до 3,7%), а также грам (+) бактерии — энтерококки (от 6,3 до 7,8%), *Streptococcus agalactiae* (от 1,6 до 3,6%) и *Staphylococcus saprophyticus* (от 1,4 до 2,8%). Анализ динамики антимикробной резистентности показал рост устойчивости практически ко всем антимикробным препаратам. При этом самыми активными препаратами в отношении *E. coli* остаются фосфомицин (2,9% штаммов резистентны), амикацин (4,0%) и нитрофурантоин (4,3%). В отношении *K. pneumoniae* препаратами, сохранившими в 2023 году уровень резистентности меньше 20,0%, были амикацин (15,4%) и гентамицин (18,5%). *E. fecalis* остаётся чувствительным к нитрофурантоину (2,8%) и ампициллину (5,6%). Сложная ситуация складывается с представителями рода *Enterobacter* spp., среди которых выросла доля резистентных штаммов к амикацину (до 20,0%), гентамицину (30,0%) и фосфомицину (70,0%). Оценка антимикробной резистентности *P. mirabilis* показывает высокую чувствительность к цефотаксиму (9,1%) и амикацину (18,2%).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Цапкова А. А. — разработка идеи и проведение работы, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста, создание графиков, редактирование, обработка литературы; Михайлова Л. В. — проведение работы, обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Коренев С. В. — проведение работы, анализ и интерпретация результатов; Крюкова Н. О. — проведение работы, анализ и интерпретация результатов, редактирование, обработка литературы; Рафальский В. В. — разработка идеи, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цапкова Алина Андреевна — врач-клинический фармаколог, аспирант, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alina.tsapkova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2701-9719>

РИНЦ SPIN-код: 9641–9319

Михайлова Лариса Викторовна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой терапии онк «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

e-mail: mihalysa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>

РИНЦ SPIN-код: 4991–9875

Коренев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, директор Высшей школы медицины, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

e-mail: SKorenev@kantiana.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>

РИНЦ SPIN-код: 5257–4476

Крюкова Надежда Олеговна — к. м. н., доцент кафедры фундаментальной медицины онк «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

e-mail: krukovano@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2379-6764>

РИНЦ SPIN-код: 3938–2027

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Tsapkova A. A. — idea development and work conduction, data processing, analysis and interpretation of results, text writing, creation of graphs, editing, literature processing; Mikhailova L. V. — work conduction, data processing, analysis and interpretation of results; Korenev S. V. — work conduction, analysis and interpretation of results; Kryukova N. O. — work conduction, analysis and interpretation of results, editing, literature processing; Rafalsky V. V. — developing the idea, analyzing and interpreting the results, writing the text, editing, final approval of the manuscript.

ABOUT THE AUTHORS

Alina A. Tsapkova — Clinical pharmacologist, postgraduate student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alina.tsapkova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2701-9719>

RSCI SPIN-code: 9641–9319

Larisa V. Mikhailova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor, Head of the Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

e-mail: mihalysa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>

RSCI SPIN-code: 4991–9875

Sergey V. Korenev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Higher School of Medicine, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

e-mail: SKorenev@kantiana.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>

RSCI SPIN-code: 5257–4476

Nadezhda O. Kryukova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor, Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

e-mail: krukovano@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2379-6764>

RSCI SPIN-code: 3938–2027

Рафальский Владимир Витальевич — д. м. н., профессор кафедры терапии онк «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

РИНЦ SPIN-код: 9424–2840

Vladimir V. Rafalskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

RSCI SPIN-code: 9424–2840

Литература/References

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010 Dec;7(12):653-60. doi: 10.1038/nrurol.
2. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Feb;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
3. Лоран О. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных» М. 1999:5-8. [Loran O. Epidemiologicheskie aspekty infektsii mochevyvodyashchikh putei. Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma «Infektsii mochevyvodyashchikh putei u ambulatornykh bol'nykh» М. 1999:5-8.]
4. Rafalsky V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. *European Urology Supplements.* 2008;7(3):267-.DOI:10.1016/S1569-9056(08)60781-2
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9.
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 1;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
7. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner FME, Bausch K, Devlies W, Horváth J, Leitner L, Mantica G, Mezei T, Smith EJ, Bonkat G. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol.* 2024 Jul; 86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
8. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации. *Вестник урологии.* 2018;6(3):50-56. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56> [Rafalsky V.V. Antibiotic resistance of pathogens causing uncomplicated urinary tract infections in Russian Federation. *Urology Herald.* 2018;6(3):50-56. (In Russ.)].
9. Kahlmeter G, Åhman J, Matuschek E. Antimicrobial Resistance of Escherichia coli Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther.* 2015 Dec;4(4):417-23. doi: 10.1007/s40121-015-0095-5.
10. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Nov;34(5):407-13. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012.
11. Fuhrmeister AS, Jones RN. The Importance of Antimicrobial Resistance Monitoring Worldwide and the Origins of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Mar 15;6(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.1093/ofid/ofy346.
12. Taur SR. Observational designs for real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2022 Jan-Mar;13(1):12-16. doi: 10.4103/picr.picr_217_21.
13. Pandey RP, Mukherjee R, Chang CM. Antimicrobial resistance surveillance system mapping in different countries. *Drug Target Insights.* 2022 Nov 30;16:36-48. doi: 10.33393/dti.2022.2482.
14. Stoltidis-Claus C, Rosenberger KD, Mandraka F, Quante X, Gielen J, Hoffmann D, Wisplinghoff H, Jazmati N. Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021. *Euro Surveill.* 2023 May;28(19):2200568. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.19.2200568.
15. Salm J, Salm F, Arendarski P, Kramer TS. High antimicrobial resistance in urinary tract infections in male outpatients in routine laboratory data, Germany, 2015 to 2020. *Euro Surveill.* 2022

- Jul;27(30):2101012. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.30.2101012. Erratum in: Euro Surveill. 2022 Aug;27(31). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.31.220804e.
16. Borcan AM, Radu G, Simoiu M, Costea EL, Răfăla A. A Five-Year Analysis of Antibiotic Resistance Trends among Bacteria Identified in Positive Urine Samples in a Tertiary Care Hospital from Bucharest, Romania. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 6;13(2):160. doi: 10.3390/antibiotics13020160.
17. Delisle G, Quach C, Domingo MC, Boudreault AA, Gourdeau M, Bernatchez H, Lavallée C. Escherichia coli antimicrobial susceptibility profile and cumulative antibiogram to guide empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in women in the province of Québec, 2010-15. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec;71(12):3562-3567. doi: 10.1093/jac/dkw302.
18. Niu X, Hou B, Yang L, Wang W, Yu Q, Mao M, et al. Patterns of drug resistance and bacterial pathogen distribution in patients with urinary tract infections in the Jiaxing region from 2020 to 2022. *Infection and Drug Resistance*. 2023;5911-21. DOI: 10.2147/IDR.S424158.
19. Геворкян А, Орлова О. Изучение спектра возбудителей неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в поликлиниках Западного и Северо-Западного округов г. Москвы. *PMЖ*. 2023(8):24-30. [Gevorkyan A.R., Orlova O.E. Study of the pathogen spectrum concerning uncomplicated lower urinary tract infections and their sensitivity to antibacterial drugs in outpatient clinics of the Western and North-Western districts in Moscow. *RMJ*. 2023;8:24–30. (In Russ.)].
20. Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, Epstein O, Putilovskiy M, Tarasov S, Glazunov A, Korenev S, Moiseeva E, Gorelysheva N. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Jun;21:188-194. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.008.
21. Открытая база данных: Набор данных: ДАРМИС 2009-2011, 2017-2018 [Open database: Dataset: DARMIS 2009-2011, 2017-2018]. Available from: <https://app.amrcloud.net/rus/?id=darmis&public=T>
22. Денисов Н, Каменских Е, Федорова О. Тренды популяционных исследований: молекулярная и цифровая эпидемиология (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022;14(4):60-72. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.4.07> [Denisov N.S., Kamenskikh E.M., Fedorova O.S. Trends in population-based studies: molecular and digital epidemiology (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2022;14(4):60 (In Russ.)].
23. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(4):1-8. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-41>. [Kolbin A.S. Resolution based on the results of the IV annual scientific-practical conference "Real clinical practice. Modernity and the future". *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(4):1-8. (In Russ.)].
24. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018 Nov;35(11):1763-1774. doi: 10.1007/s12325-018-0805-y.



Компьютеризированные системы и базы данных для фармаконадзора в России

Романов Б. К., Сайкина Е. Н., Байдикова Е. Ю., Широкова У. М., Щукин Е. Д.

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

Аннотация

Представлены результаты выявления новых рисков для компьютеризированных систем и баз данных для фармаконадзора в России, включая систему Росздравнадзора «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС». Отмечено отсутствие информации в единой базе данных по фармаконадзору Евразийского экономического союза и проблемы с обновлением программ и использованием альтернативных систем. Показаны изменения RWD/RWE-информации в глобальном фармаконадзоре за последние 5 лет.

Цель работы: установить наличие новых рисков для компьютеризированных систем и баз данных для фармаконадзора в России.

Материалы и методы. Материалы получены при опросе 138 специалистов по фармаконадзору и из нормативных правовых актов, публикаций, компьютеризированных систем и баз данных через открытые и авторизованные доступы. Использован социологический метод: опрос в Telegram-группе «Фармаконадзор СНГ» в октябре 2024 г. и информационно-аналитические методы: пользовательское тестирование, обзор и анализ российских и зарубежных систем и программ, включая базы данных для фармаконадзора, нормативную документацию и библиографию.

Результаты. 17% специалистов по фармаконадзору используют в компьютеризированных системах и базах данных исключительно российское программное обеспечение, 29% используют только зарубежные программы, 35% используют одновременно российские и зарубежные программы, а 19% затруднились с отнесением своих систем и программ к отечественным и иностранным. Результаты пользовательского тестирования указывают на наличие проблем и рисков с доступом к веб-системе фармаконадзора Росздравнадзора через зарубежные браузеры в актуальных версиях операционных систем Windows, Android, MacOS, iOS и Unix. В единой базе данных по фармаконадзору Евразийского экономического союза на 11.11.2024 г. нет сообщений в открытом доступе. За 5 лет изменился состав данных в EudraVigilance и VigiBase: наибольшее количество кейсов относится к ковидным вакцинам, а российские данные не включаются в EudraVigilance и VigiBase с 01.10.2020 г., что не позволяет учитывать их в глобальном анализе и работе с сигналами.

Заключение. Установлены новые потенциальные риски для компьютеризированных систем и баз данных для российского фармаконадзора — несоответствие требованиям пригодности, хранения данных и качества проведения их анализа.

Ключевые слова: фармаконадзор; компьютеризированные системы; базы данных; АИС; ЕАЭС; EudraVigilance; VigiBase; VigiLyze; RWD; RWE

Для цитирования: Романов Б. К., Сайкина Е. Н., Байдикова Е. Ю., Широкова У. М., Щукин Е. Д. Компьютеризированные системы и базы данных для фармаконадзора в России. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):33-42. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-60>. EDN: KYAGES.

Поступила: 11.11.2024. В доработанном виде: 15.11.2024. Принята к печати: 21.11.2024. Опубликовано: 30.11.2024.

Computerized systems and databases for pharmacovigilance in Russia

Boris K. Romanov, Ekaterina N. Saykina, Elizaveta Yu. Baidikova, Ulyana M. Shirokova, Egor D. Shchukin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

The results of identifying new risks for pharmacovigilance systems and databases in Russia, including the Roszdravnadzor's web-based pharmacovigilance system, are presented. The lack of information in the database on pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union and problems with updating programs and using alternative systems were noted. Changes in RWD/RWE information in global pharmacovigilance over the past 5 years.

Objectives. Identification of new risks associated with pharmacovigilance systems and databases in Russia.

Materials and methods. The materials were obtained by interviewing 138 pharmacovigilance specialists and from regulatory legal acts, publications, computerized systems, and databases through open and authorized access. Sociological methods were used: survey in Telegram-group «Pharmacovigilance CIS» in October 2024 and information-analytical methods: user testing, review, and analysis of Russian and foreign systems and programs, including databases for pharmacovigilance, regulatory documentation, and bibliography.

Results. 17% of pharmacovigilance specialists use exclusively Russian software in their computerized systems and databases, 29% use only foreign software, 35% use both Russian and foreign software, and 19% find it difficult to classify their systems and programs as domestic or foreign. The results of user testing indicate that there are problems and risks with accessing Roszdravnadzor's web-based pharmacovigilance system via foreign browsers in current versions of Windows, Android, MacOS, iOS, and Unix operating systems. The unified pharmacovigilance database of the Eurasian Economic Union as of November 5, 2024, contains no public access notifications. The composition of data in the global database, VigiBase, has changed over 5 years: the largest number of cases now relates to COVID-19 vaccines. Russian data were not included in EudraVigilance and VigiBase (from October 10, 2020), which does not allow them to be considered in the global analysis.

Conclusion. New potential risks for computerized systems and databases for pharmacovigilance in Russia have been identified — loss of data and reduction in the quality of analysis.

Keywords: pharmacovigilance; computerized systems; databases; AIS; EAEU; EudraVigilance; VigiBase; VigiLyze; RWD; RWE

For citation: Romanov BK, Saykina EN, Baidikova EYu, Shirokova UM, Shchukin ED. Computerized systems and databases for pharmacovigilance in Russia. 2024;4(3):33-42. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-60>. EDN: KYAGES.

Received: 11.11.2024. **Revision received:** 15.11.2024. **Accepted:** 21.11.2024. **Published:** 30.11.2024.

Актуальность / Relevance

Фармаконадзор (англ. pharmacovigilance; PV) — значимый источник данных из реальной клинической практики, но санкции ограничивают использование электронных систем [1], в том числе использование программного обеспечения и облачных сервисов [2].

Отсутствие публикаций по санкционным рискам для российского фармаконадзора и результатов по запросу «компьютеризированные системы для фармаконадзора» в русскоязычной библиографической системе eLibrary, а также отсутствие информации в PV-базе Евразийского экономического союза (далее — ЕАЭС) и изменения в составе данных за последние 5 лет в двух других значимых для российского фармаконадзора международных PV-базах: европейской (далее — EudraVigilance) и глобальной (далее — VigiBase) определяют актуальность оценки наличия новых рисков для электронных систем фармаконадзора в России, в том числе — для регуляторной системы Росздравнадзора «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» версии 2.0 (далее — АИС 2.0) и российского фармаконадзора в целом, включая его отраслевой сектор и научные исследования.

Цель / Objective

Установить наличие новых рисков для компьютеризированных систем и баз данных для фармаконадзора в России.

Материалы и методы / Materials and methods

Материалы получены из опроса 138 специалистов по фармаконадзору и из нормативных доку-

ментов, библиографических и компьютеризированных систем и баз данных через открытые и авторизованные доступы.

Использован социологический метод: опрос в Telegram-группе «Фармаконадзор СНГ» (t.me/pv_cis) с 8 по 18 октября 2024. Эта группа объединяет наибольшее количество русскоязычных специалистов по фармаконадзору (1967 участников на 13.11.2024 г.), в том числе уполномоченных лиц по фармаконадзору и представителей PV-вендоров [3]. Респондентов не распределяли на группы по занимаемой должности и опыту работы в фармаконадзоре, поскольку они анонимно давали один ответ на один вопрос о программном обеспечении (отечественное или зарубежное) в PV-системе своей организации (операционная система, браузер, корпоративная электронная почта и база PV-данных). Статистическую мощность опроса считали достаточной при условии превышения в нём количества респондентов в группах сходных исследований [4].

Также использованы информационно-аналитические методы: пользовательское тестирование компьютеризированных систем и баз данных, обзор и анализ нормативных актов и библиографии, отечественных и зарубежных операционных систем и программ, являющихся типовыми компонентами компьютеризированных систем и баз данных для фармаконадзора в России. Нормативный перечень включал в себя Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [5] (далее — Правила GVP ЕАЭС) и Приказ Росздрав-

надзора от 17.06.2024 №3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» [6] (далее — Приказ 3518), вступающий в силу с 01.03.2025 г. до 01.03.2031 г.

Материалы для обзора, тестирования и анализа компьютеризированных систем и PV-баз данных получены с использованием лицензионных и открытых операционных систем: Windows, Android, MacOS, iOS и Unix (различных версий и сборок) и российских и зарубежных интернет-браузеров, развёрнутых на стационарных и мобильных Intel, AMD, Android и Apple-совместимых устройствах, произведённых в 2012–2024 гг.: моноблок IRU Office 23IH6 2024 г. выпуска; 4 системных блока: Beelink SER 5 Pro 2024 г., Smart Sensor i5–2400 (с Wi-Fi USB-адаптером) 2023 г., MacMini 2014 и MacMini 2012 соответствующих годов выпуска с монитором HP M24fw; 2 ноутбука Asus: UX410UAK и UX310UAK 2018 г.; планшет iPad 8 gen 2020 г.; смартфоны: Samsung S23 2023 г. и iPhone 13 Pro Max 2022 г.; многофункциональные устройства (принтер, копир и сканер): лазерное HP MFP M28a и струйное Epson L3210. Тестирование проведено 5 специалистами разного уровня подготовки, умеющими разрабатывать базы данных для организации и вносить данные в АИС 2.0 [7]: 3 опытных пользователя и 2 программиста с опытом настройки различных систем и оборудования. Загрузочные USB-носители записывали в программе Rufus. Сетевой доступ оценивали по Wi-Fi от провайдеров Дом. ru и МГТС, LAN (RSMU) и мобильному Интернету (МТС). Оценивали пригодность систем, доступ и состав данных на пяти PV-ресурсах — АИС 2.0; PV-база ЕАЭС [8]; европейская PV-база EudraVigilance [9]; глобальная PV-база VigiBase через интерфейсы VigiAccess [10] и VigiLyze [11].

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты опроса об использовании российского и зарубежного софта в PV-системах: только 23 из 138 специалистов по фармаконадзору, принявших участие в опросе, сообщили, что используют в компьютеризированных системах и базах данных своих PV-систем исключительно российское программное обеспечение. 40 респондентов сообщили, что используют только зарубежные программы, а 48 опрошенных специалистов (наибольшее количество) отметили одновременное использование российского и зарубежного софта. Ещё 27 специалистов затруднились с отнесением систем и программ своих PV-систем к отечественным и иностранным (см. рис. 1). Это может быть связано с тем, что проверка программ, заявляемых

на своих веб-сайтах, как российские, показала, что не все они зарегистрированы в Реестре российского программного обеспечения [12] и не все они стали доступными для российских пользователей после введения новых санкций 12.09.2024 г.

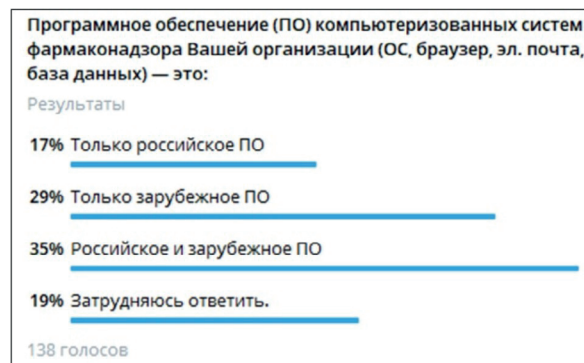


Рис. 1. Результаты опроса 138 специалистов по фармаконадзору

Fig. 1. Results of the survey of 138 pharmacovigilance specialists

Результаты пользовательского тестирования оценки пригодности различных компьютеризированных систем (совокупность программных и аппаратных компонентов) для выполнения рутинных PV-функций, выявления и оценки новых рисков: предустановленные операционные системы от компаний Microsoft, Google и Apple обеспечивали пригодность всех устройств для работы с базами данных, офисными и почтовыми программами, но не каждый встроенный в систему или позднее установленный зарубежный веб-браузер позволял работать с АИС 2.0 — не работал доступ из браузера Safari, но возможна работа из Яндекс. Браузера, Chrome, Edge, Firefox и Opera.

Рекомендации использовать браузеры с поддержкой российских сертификатов безопасности (Яндекс. Браузер или Атом) оказались частично выполнимыми, так как начиная с 13.09.2024 г., браузер Атом перестал быть доступным для скачивания и обновления на своём веб-сайте <https://browser.ru>.

По мнению авторов, наиболее пригодными для работы с российской и международными PV-базами в октябре и начале ноября 2024 г. были система Microsoft Windows и Яндекс. Браузер (примлемые альтернативные браузеры: Google Chrom и Microsoft Edge).

Только в одной ситуации (выгрузка данных большого объёма из VigiLyze) более удобным и быстрым был планшет iPad с браузером Safari, но проведение поиска в VigiLyze на этом же планшете и на iPhone с Safari было наименее пригодным. На рис. 2 представлен интерфейс системы АИС 2.0 при работе с ней из Microsoft Edge:

Рис. 2. Интерфейс российской национальной базы данных по фармаконадзору
Fig. 2. Interface of the Russian national pharmacovigilance database

Результаты оценки пригодности альтернативных открытых операционных систем: авторы не смогли получить полностью пригодные системы на указанном выше Intel-совместимом оборудовании с актуальными Unix-дистрибутивами разных версий и сборок, полученными с веб-сайтов их разработчиков в октябре 2024 г.

Они не загружались или требовали настройки, которая всё равно не приводила к работе без проблем (перечень которых мог бы составить отдельную публикацию).

Linux Mint (21–21.3 и 22) и Green Linux (21.1–22) показали чуть лучшие результаты на фоне других Unix-систем (включая заявляемые, как российские), но и у них была выявлена одна проблема, которую так и не удалось решить — с печатью на Epson L3210 под встроенными драйверами и под драйверами с веб-сайта Epson.

Новые сборки Linux Mint и Green Linux включают офисный софт для работы специалиста по фармаконадзору; они похожи на продукты Microsoft и между собой, так как Green Linux собран на основе Linux Mint и обе они собраны на основе Ubuntu, но различаются предустановленным браузером — Firefox на Linux Mint и Яндекс. Браузер на Green Linux и составом офисных программ: в Green Linux нет предустановленной системы управления базами данных, поэтому Linux Mint, по мнению авторов, более предпочтителен.

Данные сборки Linux могли быть пригодными на момент тестирования, но 23.10.2024 г. создатель Linux (Линус Торвалдс) подтвердил исключение всех 11 россиян из разработки ядра Linux (<https://www.phoronix.com/news/Linus-Torvalds-Russian-Devs>), поэтому авторы не исключают риска того,

что в будущем эти системы потеряют свою пригодность для России. По мнению авторов, это следует учитывать при выборе систем для пользователей и организаций из России.

Таким образом, авторы не смогли подтвердить пригодность альтернативных систем для выполнения рутинных функций специалиста по фармаконадзору, но допускают, что на другом оборудовании они могли бы нормально устанавливаться, настраиваться и работать.

Оценка новых рисков в работе программ корпоративной электронной почты для коммуникации в системах фармаконадзора и планировщика задач выявила наличие проблем, связанных с требованием авторизации лицензионной продукции компании Microsoft (<https://www.microsoft.com/ru-ru>), которая 04.03.2022 г. приостановила все новые продажи продуктов и услуг в России, а все попытки полноценной замены авторами этих продуктов на свободно распространяемое программное обеспечение не стали успешными.

К концу 2024 г. Microsoft прекращает поддержку программ «Почта» и «Календарь», ранее встроенных в системы Windows 10 и Windows 11 и принудительно заменяет их на программу Outlook. Эта замена также требует создания новой или использования ранее созданной учётной записи Microsoft, что также может быть сопряжено с рисками для пользователей из России по указанной выше причине.

Остальные предустановленные программы электронной почты и офисные пакеты (кроме активации Microsoft 365 — новое название Microsoft Office) для стационарных и мобильных Intel, Android и Apple-совместимых устройств показали свою пригодность.

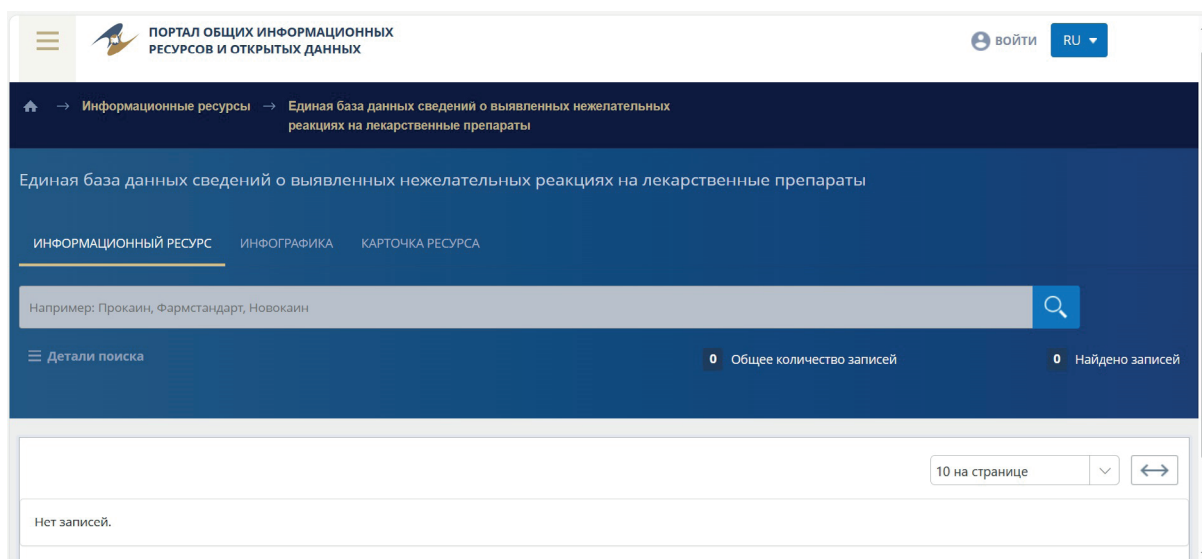


Рис. 3. Интерфейс базы данных ЕАЭС по фармаконадзору
Fig. 3. Interface of the EAEU pharmacovigilance database

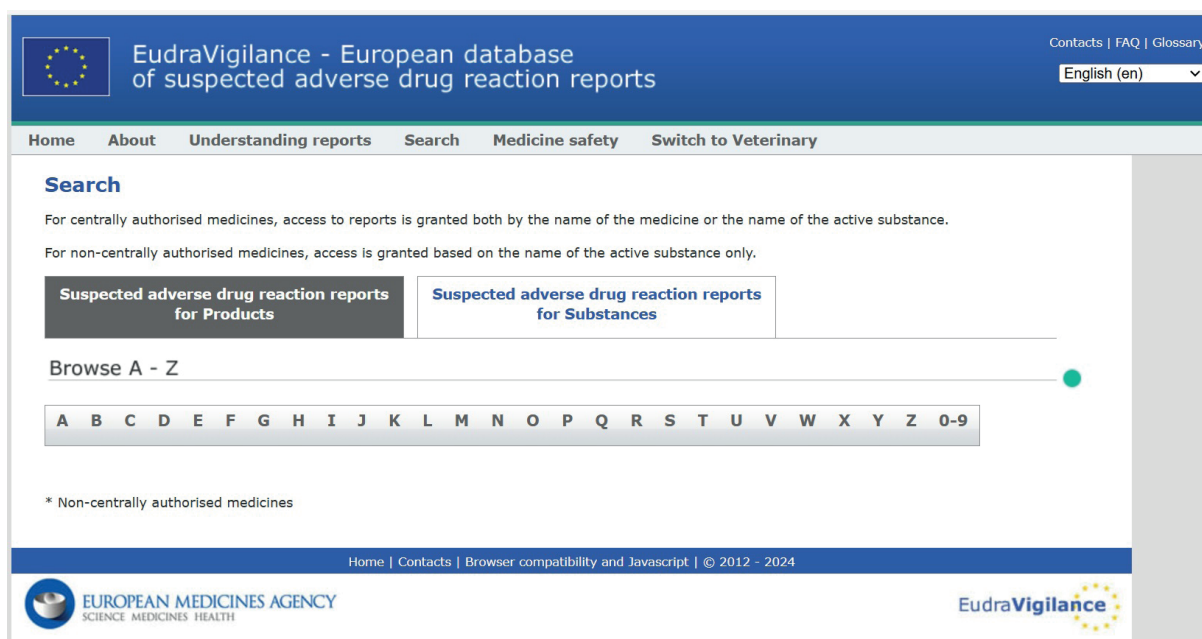


Рис. 4. Интерфейс европейской базы данных по фармаконадзору EudraVigilance
Fig. 4. Interface of the European pharmacovigilance database EudraVigilance

При оценке работы с Единой информационной базой данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства в составе Единого реестра и информационных баз данных Евразийского экономического союза было установлено, что по состоянию на 11.11.2024 г. в этой базе ещё не было ни одной записи в открытом доступе (см. рис. 3). Обращение к другим базам данных в этом Едином реестре показало, что все они работают медленно, с существенными задержками по открытию и запросам на тестируемом оборудовании и системах, что можно отнести к потенци-

альному риску затруднений при дальнейшей работе с ними. 28.10.2024 г. в Telegram-группе «Фармаконадзор СНГ» была размещена информация о сбое в работе компьютеризированной системы регулятора и национальной системы фармаконадзора Кыргызстана и на 11.11.2024 г. этот ресурс (<https://www.pharm.kg>) оставался недоступным.

Информация на веб-сайте европейского регулятора (EMA), в том числе PV-база данных EudraVigilance была доступна из всех тестируемых систем и браузеров. По мнению авторов, она полезна для российского фармаконадзора RWD/RWE-

информацией и регуляторными данными о безопасности близкой или идентичной номенклатуры лекарственных средств, общими характеристиками лекарственных средств, планами минимизации рисков и другими важными документами и данными (см. рис. 4).

Глобальный фармаконадзор — это международная программа по изучению лекарственной безопасности, проводимая с 1968 г. Всемирной организацией здравоохранения, которая в 1978 г. делегировала её Уппсальскому центру мониторинга (УМС, Швеция), получающему, анализирующему и коммуницирующему информацию в своей PV-базе данных VigiBase. Данные в VigiBase отправляются из национальных сотрудничающих центров в 179 странах.

В настоящее время в режиме открытого доступа (через шлюз VigiAccess, см. рис. 5) можно получить из VigiBase обобщённую информацию, которая на 11.11.2024 г. включала в себя более 40,5 млн. кейсов, реконсильированных в регуляторном классификаторе MedDRA актуальной версии 27.1 (работа MedDRA в России ограничена с октября 2023 г.) — сообщений о случаях нежелательных явлений и реакций, поствакцинальных осложнений и побочных проявлений после иммунизации, микробной контаминации и недостаточном действии готовых лекарственных средств (малых молекул) и вакцин. Поиск данных в VigiAccess осуществляется при вводе международных непатентованных, группировочных и патентованных (торговых) наименований.

В VigiAccess открыт доступ не только к обобщённым абсолютным и относительным значениям количества репортируемых кейсов с их отнесением к уровням MedDRA, но и к графическим и табличным данным статистического анализа, которые ранее были доступны только через экспертный доступ к VigiBase через шлюз VigiLyze (см. рис. 6), в котором можно получить ещё и CIOMS-формы кейсов (отдельными PDF-файлами и в сводной Excel-таблице), результаты анализа качества кейсов (score), диспропорциональные сведения о пострегистрационных исследованиях безопасности, данные о работе с сигналами по безопасности и аналитические обзоры глобального объёма данных о лекарственной безопасности (big data) — значимый источник RWD/RWE-информации.

Глобальная PV-база данных VigiBase является наиболее полным источником данных о безопасности зарегистрированных лекарственных средств для медицинского применения и имеет развитые поисковые и аналитические инструменты. Последние 5 лет туда поступает в среднем 3 млн. кейсов ежегодно. Для сравнения — в российскую базу данных АИС 2.0 ежегодно поступает примерно 40 ты-

сяч сообщений, это примерно в 100 раз меньше по количеству, чем поступает в VigiBase. Для многих стран мира VigiBase является единственной регуляторной PV-базой, которая получает данные через интерфейс VigiFlow.

За последние 5 лет, начиная с конца 2020 г., существенно изменился состав данных (как и в EudraVigilance): наибольшее количество кейсов теперь относится к ковидным вакцинам (14,4% всех кейсов в VigiBase), которые вытеснили прежних «лидеров» рейтинга (ацетилсалициловую кислоту и парацетамол) на 2 и 3 место (2,7% и 2,1%, соответственно).

Российский регулятор также имеет доступ к этим данным, но, начиная с 10.10.2020 г., российские данные не включаются в VigiBase, и они никогда не включались в EudraVigilance. Это не позволяет учитывать их в инструментариях глобального анализа и несёт в себе следующие потенциальные риски: отключение России от VigiBase (минимальный уровень подтверждения участия страны в программе мониторинга — отправка хотя бы 1 кейса каждые 3 месяца), позднее выявление сигналов по безопасности и сложность доказательств их подтверждения, ограничение доступа к RWD/RWE-информации, а также риски ненадлежащего управления и минимизации рисков применения средств лекарственной терапии и профилактики (вакцины и др.).

17.01.2024 г. IT-провайдер VigiBase (компания Tietoevry) подвергся хакерской атаке, после которой VigiLyze на 14 суток перестал быть доступным извне. Но это не привело к потере и искажению информации в базе данных, поэтому УМС сообщила 02.02.2024 г., что работа глобальной системы фармаконадзора была полностью восстановлена (см. рис. 7).

В заключение авторы отмечают наличие проблем использования зарубежного программного обеспечения и облачных сервисов в российском фармаконадзоре и связанных с этим новых потенциальных рисков (являющихся частью глобальных проблем) по ненадлежащему выполнению требований Правил GVP ЕАЭС и Приказа 3518 (отсылающего к соблюдению Правил GVP ЕАЭС) по работе с электронными документами и хранению данных в PV-системах, в том числе по обеспечению совместимости форматов для своевременной передачи отчётных данных регуляторам (которые также находятся под этими рисками), требующих надлежащей валидации электронных PV-систем (для подтверждения их пригодности), защиты этих систем, доступа к данным и их резервного копирования, а также по сохранению всей информации в оригинальном формате и обеспечение сохранения её читаемости на протяжении всего времени хранения.

VigiAccess



Frequently Asked Questions

COVID-19 vaccine is an active ingredient
There are 5766910 reports with this active ingredient

Reported potential side effects

- ▼ Blood and lymphatic system disorders (2%, 238 987 ADRs)
 - Lymphadenopathy (179 327)
 - Lymph node pain (22 342)
 - Lymphadenitis (13 909)
 - Thrombocytopenia (10 544)
 - Anaemia (5 024)
 - Immune thrombocytopenia (3 746)
 - Coagulopathy (2 590)
 - Thrombocytopenic purpura (2 150)
 - Leukocytosis (1 533)

Рис. 5. Интерфейс VigiAccess глобальной базы данных по фармаконадзору VigiBase
Fig. 5. VigiAccess interface of the global pharmacovigilance database VigiBase

Vigilyze Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product

Quantitative Qualitative Investigations **BKR**

Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country

40 554 436 cases

Overview Cases f() Disproportionality Related investigation

Safety report ID Sex Age Country

Safety report ID	Sex	Age	Country	Reaction	Outcome	Score	VigiBase initial date
DE-BFARM-24007684	Male	61 years	Germany	Reaction	Not recovered	0.71	10.11.2024
DE-BFARM-24007689	Female	77 years	Germany	Reaction	Not recovered	0.90	10.11.2024
DE-BFARM-24007685	Male	74 years	Germany	Reaction	Not recovered	0.94	10.11.2024
DE-BFARM-24007681	Female		Germany	Reaction	Not recovered	0.60	10.11.2024
DE-002147023-NVSC20240212622	Female		Germany	Reaction	Not recovered	0.41	10.11.2024
IT-SAND02-SDZ2024IT091476	Female	52 years	Italy	Reaction	Not recovered	0.35	10.11.2024
NO-NQMAADVRE-E28_00100035	Male	57 years	Norway	Reaction	Not recovered	0.50	10.11.2024
PL-URPL-DML-MJP.4401.3.979.2024	Male	14 years	Poland	Reaction	Not recovered	0.70	10.11.2024
EG-EPVC-300273167	Male	74 years	Egypt	Reaction	Not recovered	1.00	10.11.2024
GBA-MHA-MED-202411100947155020-HVGR	Female		United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	Reaction	Not recovered	0.22	10.11.2024
PT-INFARMED-T202410-996	Female	72 years	Portugal	Reaction	Not recovered	1.00	10.11.2024

Рис. 6. Интерфейс Vigilyze глобальной базы данных по фармаконадзору VigiBase
Fig. 6. Vigilyze interface of the global pharmacovigilance database VigiBase

Vigilyze Export

Welcome Boris K. Romanov

0 Assigned to me

0 Other

Vigilyze online courses

Learn how to use Vigilyze with our online courses.
Log in here if you have a learner account.
Or create a learner account by enrolling on the course page (en español).

Number of case reports in VigiBase

40 554 436 Globally

Dataset date MedDRA version

10.11.2024 27.1

Latest news

Vigilyze release 06.03.2024

A bugfix has been released to handle an intermittent problem users have had exporting report PDFs.

Regular updates of Vigilyze restored 21.02.2024

The dataset used in Vigilyze has now been updated and the regular update schedule is restored. This means that the dataset will be updated twice weekly on Sundays at 17:00 CET (± 1 hour) and Wednesdays at 05:00 CET (± 1 hour).

Vigilyze back online 02.02.2024

Due to a cyberattack on one of our IT providers, Tintoryze, Vigilyze has been out of operation since 10 January. Please be aware that any investigations created or edited since 17 January 12:01 UTC have been lost. We are currently working on updating data in VigiBase, which means no new data is available after 18 January.

Line listing and single Case details export improvements 05.12.2023

- The Line listing export now gracefully handles the max number of lines limit in Excel by dynamically creating more sheets if needed.
- A bookmarked or otherwise saved link to a Case details report of a report will continue to work even after the report has been replaced by a follow-up report. The link will in such a case deliver the follow-up report instead.

Latest news on COVID-19

23rd report on COVID-19 vaccines is now available 20.12.2022

This 23rd descriptive overview on COVID-19 vaccines describes reporting patterns and outcomes for over 4.7 million IC3Rs. The target group of this report is the WHO and the members of the WHO Programme for International Drug Monitoring (WHO PIDM). This is the last regular report.

Read the report here (English), or here (Spanish). Note that the report can be downloaded as a detached file with preserved interactivity, if you right click the link and choose "Save link as".

Show all...

Рис. 7. Раздел новостей в Vigilyze
Fig. 7. Latest news in Vigilyze

Полученные результаты соответствуют гипотезе исследования — появлению новых потенциальных рисков для компьютеризированных систем и баз данных для фармаконадзора в России: несоответствие требованиям пригодности, хранения данных и качества их анализа. Направления будущих исследований по дальнейшему выявлению и оценке этих рисков будут определяться появлением и развитием факторов, определяющих функционирование PV-систем в России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Солодовникову Александру Геннадьевичу (ООО «Статэндокс») — за помощь в организации проведения опроса в Telegram-группе «Фармаконадзор СНГ».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Романов Б. К. — пользовательское тестирование, написание текста, редактирование; Сайкина Е. Н. — пользовательское тестирование, написание текста, редактирование, оформление статьи; Байдикова Е. Ю. — пользовательское тестирование, написание текста, оформление статьи; Широкова У. М. — пользовательское тестирование, написание текста, оформление статьи; Щукин Е. Д. — пользовательское тестирование, статистическая обработка, написание текста, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романов Борис Константинович — д. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Romanov_BK@rsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

РИНЦ SPIN-код: 8453–9166

Сайкина Екатерина Николаевна — аспирант кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: Saykinaen@yandex.ru

Выводы / Conclusion

Установлены новые потенциальные риски для компьютеризированных систем и баз данных для российского фармаконадзора по несоответствию требованиям пригодности, хранения данных и качества их анализа при получении, реконсильации и представлении информации о безопасности лекарственных средств.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgements to Alexander Solodovnikov (Statandocs LLC) — for assistance in organizing the survey in the Telegram group t. me/pv_cis.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Romanov B. K. — testing, writing, editing; Saykina E. N. — testing, writing, editing, article design; Baidikova E. Yu. — testing, writing, article design; Shirokova U. M. — testing, writing, article design; Shchukin E. D. — testing, writing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Boris K. Romanov — MD, associate professor, head of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: Romanov_BK@rsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

RSCI SPIN-code: 8453–9166

Ekaterina N. Saykina — postdoc of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: Saykinaen@yandex.ru

Байдикова Елизавета Юрьевна — студентка 3 курса Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация
e-mail: baidusha2003@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5734-9559>
 РИНЦ SPIN-код: 7214–1481

Широкова Ульяна Максимовна — студентка 3 курса Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация
e-mail: shirokova04042004@mail.ru

Щукин Егор Дмитриевич — студент 3 курса Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация
e-mail: shchukineg@mail.ru

Elizaveta Yu. Baidikova — 3rd year student of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: baidusha2003@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5734-9559>
 RSCI SPIN-code: 7214–1481

Ulyana M. Shirokova — 3rd year student of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: shirokova04042004@mail.ru

Egor D. Shchukin — 3rd year student of the Institute of Pharmacy and Medical Chemistry, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: shchukineg@mail.ru

Литература/References

1. Бочарников И.В. История антироссийских санкций: от Ивана Грозного до наших дней. URL: <https://nic-pnb.ru/analytics/istoriya-antirossijskih-sanktsij-ot-ivana-groznogo-do-nashih-dnej> (дата обращения: 11.11.2024). [Bocharnikov I.V. History of anti-Russian sanctions: from Ivan the Terrible to the present day].
2. Prohibition on Certain Information Technology and Software Services. Determination pursuant to section 1(a)(ii) of executive order 14071. URL: <https://ofac.treasury.gov/media/932951/download?inline> (дата обращения: 11.11.2024).
3. Телеграм-группа «Фармаконадзор СНГ». URL: https://t.me/pv_cis (дата обращения: 11.11.2024) [Telegram group "Pharmacovigilance CIS"].
4. Голоенко Н.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Проценко М.В., Карапетян Д.Г. Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):84–89. doi: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-84-89> [Goloenko N.G., Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G., Protsenko M.V., Karapetyan D.G. Results of a Sociological Survey on the Needs of Drug Safety Monitoring Specialists for Information on the Creation of the Pharmacovigilance System Master File. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):84–89. (In Russ.)].
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. No 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01433831/err_09062022_81 (дата обращения: 11.11.2024) [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of May 19, 2022 No. 81 "On Amendments to the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union".].
6. Приказ Росздравнадзора от 17 июня 2024 г. № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp/documents/84964> (дата обращения: 11.11.2024) [Order of Roszdravnadzor dated June 17, 2024 No. 3518 "On approval of the Procedure for pharmacovigilance of medicinal products for medical use."].
7. Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС. Электронная база данных Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора. URL: <http://external.roszdravnadzor.ru> (дата обращения: 11.11.2024) [Pharmacovigilance/Monitoring of clinical trials of medicinal products. Electronic database of the Automated information system of Roszdravnadzor.].
8. Единая информационная база данных Евразийского экономического союза по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств. Электронная база данных программы

мониторинга безопасности. URL: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptex-reg/LSMI/Pages/LS_database.aspx (дата обращения: 11.11.2024) [Unified information database of the Eurasian Economic Union on identified adverse reactions (actions) to medicinal products, including reports of medicinal product inefficiency. Electronic database of the safety monitoring program.].

9. EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Электронная база данных европейской программы мониторинга безопасности. URL: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html (дата обращения: 11.11.2024).
10. VigiAccess. Электронная база данных (открытый доступ) глобальной программы мониторинга безопасности. URL: <https://vigiaccess.org> (дата обращения: 11.11.2024).
11. VigiLyze. Электронная база данных (экспертный доступ) глобальной программы мониторинга безопасности. URL: <https://vigilyze.who-umc.org> (дата обращения: 11.11.2024).
12. Реестр российского программного обеспечения. URL: <https://reestr.digital.gov.ru> (дата обращения: 11.11.2024) [Registry of Russian software].



Социально-экономическое бремя менингококковой инфекции в Российской Федерации

Лобзин Ю. В.^{1,2}, Колбин А. С.^{3,5}, Вильниц А. А.^{1,4}, Курылев А. А.³, Балыкина Ю. Е.⁵,
Проскурин М. А.⁵

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Заболеваемость населения Российской Федерации генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) возрастает. Вместе с тем менингококковая инфекция (МИ) не включена всё ещё в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП). Для понимания социальной значимости ГФМИ необходимо определение бремени болезни с учётом тяжести течения заболевания.

Цель: оценить социально-экономическое бремя ГФМИ в нашей стране.

Материалы и методы. Исследование проводили с позиции системы здравоохранения и общества в целом методом моделирования для детей и взрослых с учётом следующих затрат: 1) прямые медицинские затраты: на оказание скорой медицинской помощи, на стационарное и амбулаторное лечение, на реабилитацию и восстановительное лечение; 2) прямые немедицинские затраты: выплата пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности (ВУТ); 3) не прямые затраты: недополученный валовой внутренний продукт и экономический ущерб в результате преждевременной смерти от МИ в детском возрасте. При подсчётах затрат учитывали 4 разработанные на основании экспертной оценки модели пациентов, выделенных на основании тяжести течения заболевания, необходимости пребывания в отделении реанимации, а также объёма реабилитационных мероприятий и восстановительного лечения. Горизонт расчётов составил 1 год.

Результаты. Общий годовой размер социально-экономического бремени ГФМИ в целевой популяции из 611 пациентов (данные 2023 г.) различных возрастов составил 1,395 млрд руб. Прямые медицинские затраты составили 72,8% от общих затрат. Большая часть из прямых медицинских затрат, равных 933 007 981 руб., являлась — расходами на реабилитационные мероприятия — 505 967 674 руб. и лечение ГФМИ в стационарных условиях — 304 190 032 руб. Непрямые медицинские затраты (ВУТ) занимали 24% от общего бремени, составляя 311 443 579 руб. Средневзвешенные затраты на одного пациента детской популяции составили 2 352 956 руб. в год, из которых на лечение в стационаре приходилось 769 167 руб. (32,6% от суммарных затрат). Средневзвешенные затраты на одного пациента взрослой популяции 2 427 686 руб. в год, из которых на реабилитационные мероприятия приходилось 1 270 946 руб. (52,3% от суммарных затрат или 70,5% от прямых медицинских затрат, равных 1 802 657 руб. в год на одного пациента). Экономический ущерб в результате преждевременной смерти ребёнка (0–14 лет) рассчитан на рассматриваемую когорту детей и составил 70,96 млн. руб.

Заключение. При сохранении динамики заболеваемости общие расходы только на ГФМИ в течение 3 лет составят более 4 млрд руб. Расчёт бремени показывает существенную социальную значимость данного заболевания и диктует необходимость профилактических мер на национальном уровне, таких как включение МИ в НКПП. Данная мера должна позволить сократить расходы общества в дальнейшем и сохранить трудовые ресурсы.

Ключевые слова: социально-экономическое бремя; менингококковая инфекция; прямые медицинские затраты; прямые немедицинские затраты; не прямые затраты; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования: Лобзин Ю. В., Колбин А. С., Вильниц А. А., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Социально-экономическое бремя менингококковой инфекции в Российской Федерации. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):43-53. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-61>. EDN: BLXGUG.

Поступила: 07.10.2024. В доработанном виде: 30.10.2024. Принята к печати: 10.11.2024. Опубликовано: 30.11.2024.

The socioeconomic burden of meningococcal infection in the Russian Federation

Yuriy V. Lobzin ^{1,2}, Alexey S. Kolbin ^{3,5}, Alla A. Vilnits ^{1,4}, Alexey A. Kurylev ³, Yulia E. Balykina ⁵, Maxim A. Proskurin ⁵

¹ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. The incidence of generalized meningococcal infection (GFMI) is increasing in the Russian Federation. However, meningococcal infection (MI) excludes into the National Immunization Program (NIP) yet. The burden of calculating GFMI as a function of disease severity is important for understanding its social significance.

Objective. To evaluate the socioeconomic burden of GFMI in the Russian Federation.

Materials and methods. The study was conducted from the perspective of the healthcare system and society as a whole using a modeling method for children and adults, taking into account the following costs: 1) direct medical costs: emergency medical care, inpatient and outpatient treatment, and rehabilitation treatment; 2) direct non-medical costs: payment of disability pensions and temporary disability (TD); 3) indirect costs: loss of gross domestic product (GDP) and economic losses as a result of premature death from MI in childhood. When calculating costs, 4 models of patients were developed based on expert assessment and identified based on disease severity, the need to stay in the intensive care unit, and the volume of rehabilitation measures and treatment. The calculation horizon was 1 year.

Results. The total annual socioeconomic burden of GFMI in the target population of 611 patients (data 2023) of various ages was 1.395 billion RUR. Direct medical costs accounted for 72.8% of the total costs. Most direct medical costs (933 007 981 RUR) were expenses for rehabilitation measures (505 967 674 RUR) and treatment of GFMI under inpatient conditions (304 190 032 RUR). Indirect medical expenses (TD) accounted for 24% of the total burden, amounting to 311 443 579 RUR. The weighted average cost per patient in the pediatric population was 2.35 mln RUR per year, of which 769 167 RUR were spent on hospital treatment (32.6% of total costs). The weighted average cost per adult patient is 2.4 mln RUR per year, of which 1,8 mln RUR accounted for rehabilitation measures (52.3% of total costs or 70.5% of direct medical costs equal to 1,8 mln RUR per year per patient). Economic losses due to premature death of a child (0–14 years old) designed for the considered cohort amounted to 70.96 mln RUR.

Conclusion. While maintaining morbidity dynamics, the total cost of GFMI over 3 years will amount to more than 4 bln RUR. The burden calculation shows the significant social significance of this disease and indicates the need for preventive measures at the national level, such as MI inclusion in the NIP. These measures should make it possible to reduce future expenses and to save labor.

Keywords: socioeconomic burden; meningococcal infection; direct medical costs; direct non-medical costs; indirect costs; healthcare technology assessment

For citation: Lobzin YuV, Kolbin AS, Vilnits AA, Kurylev AA, Balykina YuE, Proskurin MA. The socioeconomic burden of meningococcal infection in the Russian Federation. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):43-53. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-61>. EDN: BLXGUG.

Received: 07.10.2024. Revision received: 30.10.2024. Accepted: 10.11.2024. Published: 30.11.2024.

Введение / Introduction

Менингококковая инфекция (МИ) — антропонозное заболевание, передающееся воздушно-капельным путём и протекающее в виде бактерионосительства, назофарингита, а также генерализованных форм (ГФМИ): менингококкцемии, гнойного бактериального менингита, смешанной формы (менингококкцемия + менингит), реже — с поражением других органов и систем [1]. Заболеваемость населения Российской Федерации (РФ) ГФМИ в 2022 г. возросла в 2,1 раза по сравнению с 2021 г., показатель составил 0,44 на 100 тыс. населения [2, 3]. В 2023 году заболеваемость МИ остаётся значимой: показатель составил 0,42 на 100 тыс. насе-

ления, зарегистрировано 611 случаев ГФМИ. Показатель заболеваемости детского населения (0–14 лет) за 2023 год составил 1,01 на 100 000 населения, что выше на 5% по сравнению с 2022 г. Летальность при МИ остаётся на высоком уровне и в 2023 г. составила 19%, что выше показателей 2021 и 2022 г. (13 и 16%, соответственно).

Несмотря на то, что из года в год количество иммунизированных против МИ увеличивается — так, с 476 681 чел. в 2022 году до 841 459 чел. в 2023 году (1,8 раза), вакцинация против МИ не включена в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП), а значит, она всё ещё

недоступна для населения в целом или доступна только отдельным группам населения. Доля детей от общего числа вакцинированных в 2023 году, составила 42,3% или менее 1,4% от возрастной когорты до 15 лет, что представляется явно недостаточным для осуществления надёжной защиты этой уязвимой группы населения [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году было зарегистрировано 1,6 млн. случаев бактериального менингита, повлёкших более 240 000 смертей, при этом каждый пятый, перенёсший заболевание, имеет признаки инвалидизации [3]. Группой наибольшего риска ГФМИ являются дети в возрасте до 5-и лет. По данным 2022 г. заболеваемость в этой группе в 4,7 раз превышала средний показатель, и в 4,5 раза выше среднего показателя смертности [24]. Максимальная летальность (до 20–30%) наблюдается у детей в возрасте до года и у лиц старше 60 лет [4].

Понимая, что единственным способом предотвратить МИ в целом и ГФМИ в частности является вакцинация, важно рассмотреть вопрос о социально-экономической значимости этого заболевания. Подобный подход позволит обосновать необходимость затрат на вакцинопрофилактику в масштабах страны.

Цель / Objective

Оценить социально-экономическое бремя генерализованных форм менингококковой инфекции в Российской Федерации.

Материалы и методы / Materials and methods

Структура оцениваемых затрат. Структура оцениваемых затрат в разрезе популяции взрослых пациентов (старше 18 лет) и детей (0–17 лет включительно), а также затрат, учитываемых в случае летального исхода, приведена в табл. 1. Учитывая, что МИ является острым заболеванием, расчёт бремени заболевания проводили на 1 год, основываясь на данных о числе заболевших ГФМИ в РФ в 2023 году, равном 611 пациентам и уровнем летальности — 19% (116 пациентов) [2].

Данные по количеству заболевших детей и взрослых доступны за 2022 г. Так из 646 человек, заболевших ГФМИ в 2022 г., на детей (0–14 лет) пришлось 248 случаев ГФМИ.

Источники информации о стоимости. Стоимость медицинских услуг оценивали по тарифам *обязательного медицинского страхования* (ОМС)

[5], в случае отсутствия такового на определённую медицинскую услугу использовали прейскуранты стоимости дополнительных услуг государственных медицинских организаций, а в случае отсутствия в них необходимой информации — прейскуранты частных медицинских учреждений. Стоимость стационарного лечения, в том числе и для осложнений, определяли согласно методическим рекомендациям федерального фонда ОМС [6]. Дополнительно, в соответствии с нашим экспертным мнением, затраты на стационарную помощь для детей оценивали по тарифам г. Санкт-Петербурга [7].

Затраты на оказание скорой медицинской помощи. Согласно Программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи стоимость вызова скорой медицинской помощи за счёт средств ОМС составляет 3 657,30 руб. [5].

Затраты на стационарное лечение в остром периоде. Затраты на оказание стационарной медицинской помощи определяются тяжестью течения заболевания и необходимостью пребывания в отделении реанимации. С учётом нашего врачебного опыта (наше экспертное мнение) было выделено 4 группы (модели) больных детей в зависимости от тяжести течения ГФМИ:

- Модель 1: среднетяжёлое течение без пребывания в отделении реанимации — 4% заболевших;
- Модель 2: среднетяжёлое течение с пребыванием в отделении реанимации — 10%;
- Модель 3: тяжёлое течение — 72%;
- Модель 4: крайне тяжёлое течение — 14%.

Затраты на стационарное лечение ГФМИ приведены в табл. 2.

Затраты на амбулаторное лечение. В зависимости от тяжести перенесённой ГФМИ после госпитализации пациенту требуется амбулаторное наблюдение ряда специалистов. Количество визитов, а также стоимость амбулаторного наблюдения и лечения приведены в табл. 3, частота визитов и выполнения инструментальных исследований являются нашей экспертной оценкой, а также основываются на клинических рекомендациях по лечению МИ у детей.

Затраты на реабилитационные мероприятия (услуги). Затраты на реабилитационное лечение после перенесённой ГФМИ приведены в табл. 4.

Таблица 1. Структура оцениваемых затрат в популяции перенёсших ГФМИ Table 1. Costs' structure in the GFMI population					
Параметр Parameter	Заболело всего Patients (n)		Летальный исход Death (n)		
	Дети Kids	Взрослые Adults	Дети Kids	Взрослые Adults	
Заболело в 2022 г. (всего 646 человек)	267	379	39	50	
Заболело в 2023 г. (всего 611 человек)	256*	355*	39*	77*	
Для расчётов бремени For burden calculation	Заболели и выздоровели Patients with recovery (n)		Заболели и умерли Patients with death (n)		
	Дети Kids	Взрослые Adults	Дети Kids	Взрослые Adults	
	217	278	39	77	
Затраты на диагностику					
Затрат на оказание скорой медицинской помощи					
не учитывали, т.к. входят в стоимость стационарного лечения					
по тарифу, установленному Программой государственных гарантий					
Затраты на лечение в стационарных условиях	по ГТС Санкт-Петербурга	по КСГ	по ГТС Санкт-Петербурга	по КСГ	
Затраты на лечение в амбулаторных условиях	по экспертным данным (см. табл. 3)	нет данных	нет	нет	
Затраты на реабилитационные мероприятия (услуги), в том числе амбулаторные	по ГТС Санкт-Петербурга	по КСГ	нет	нет	
Затраты на восстановительное лечение, лечение осложнений, включая ампутации, нарушения функции почек, нарушения слуха и зрения	по КСГ	по КСГ	нет	нет	
Затраты на выплату пособия по временной утрате трудоспособности	па одного родителя с учётом длительности стационарного лечения и реабилитации	с учётом средней длительности периода нетрудоспособности	с учётом длительности стационарного лечения острого периода	с учётом средней длительности периода нетрудоспособности во время госпитализации в острый период	
Недополученный ВВП	из расчёта длительности периода нетрудоспособности взрослого родителя	с учётом средней длительности периода нетрудоспособности	ущерб при смерти в детском возрасте	из расчёта среднего заработка	

Примечания: * расчётные значения на основании статистики структуры заболеваемости и летальных исходов в 2022 г.; ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции; ВВП – валовой внутренний продукт; ГТС – генеральное тарифное соглашение; КСГ – клинико-статистические группы.

Notes: * calculated values based on statistics of the structure of cases and deaths in 2022; GFMI – generalized form of meningococcal infection; GDP – gross domestic product; GTS – general tariff agreement; KSG – disease statistical groups.

Таблица 2. Затраты на стационарное лечение острого периода течения менингококковой инфекции (дети)
Table 2. Cost of hospitalization (kids)

Параметр Parameter	По ГТС Санкт-Петербурга GTA St-Petersburg		По КСГ DRGs	
	Длительность Duration	Стоимость (руб.) Cost (RUR)	КСГ DRG	Стоимость (руб.) Cost (RUR)
Среднетяжёлое течение без пребывания в реанимации (модель 1) Middle severity w/o ITC (model 1)				
Госпитализация	15 дней	91 834,60	st12.009	42 221,24
Пребывание в реанимации	-	-		
Среднетяжелое течение с пребыванием в реанимации (модель 2) Middle severity with ITC (model 2)				
Госпитализация	15 дней	91 834,60	st12.006	194 303,88
Пребывание в реанимации	2 дня	109 526,50		
Тяжелое течение (модель 3) Heavy severity (model 3)				
Госпитализация	30 дней	391 098,20	st12.007	310 196,88
Пребывание в реанимации	15 дней	475 597,00		
Крайне тяжёлое течение (модель 4) Extremely heavy severity (model 4)				
Госпитализация	30 дней	391 098,20	st12.007	310 196,88
Пребывание в реанимации	30 дней	475 597,00		

Примечания: ГТС — генеральное тарифное соглашение; КСГ — клинико-статистические группы.
Notes: GTA — general tariff agreement, DRG — disease related group.

Таблица 3. Затраты на амбулаторное наблюдение и лечение менингококковой инфекции (дети)
Table 3. Cost of outpatient monitoring and treatment (kids)

Параметр Parameter	По ГТС Санкт-Петербурга GTA St-Petersburg		
	Количество посещений Visits (n)	Тариф (руб.) Tariff (RUR)	Стоимость (руб.) Cost (RUR)
Среднетяжёлое течение без пребывания в реанимации (модель 1) Model 1			
Посещение врача-педиатра	5	955,30	4 776,50
Среднетяжёлое течение с пребыванием в реанимации (модель 2) Model 2			
Посещение врача-педиатра	5	955,30	4 776,50
Посещение врача-невролога	5	661,00	3 305,00
Электроэнцефалография	4	2 500,00	10 000,00
Консультация логопеда/дефектолога	1	3 500,00	3 500,00
Тяжёлое течение (модель 3) Model 3			
Посещение врача-педиатра	5	955,30	4 776,50
Посещение врача-невролога	5	661,00	3 305,00
Посещение врача-кардиолога	1	661,00	661,00
Посещение врача-хирурга	1	670,40	670,40
Электроэнцефалография	4	2 500,00	10 000,00
Консультация логопеда/дефектолога	1	3 500,00	3 500,00
Крайне тяжёлое течение (модель 4) Model 4			
Посещение врача-педиатра	5	955,30	4 776,50

Таблица 3. Затраты на амбулаторное наблюдение и лечение менингококковой инфекции (дети)
Table 3. Cost of outpatient monitoring and treatment (kids)

Параметр Parameter	По ГТС Санкт-Петербурга GTA St-Petersburg		
	Количество посещений Visits (n)	Тариф (руб.) Tariff (RUR)	Стоимость (руб.) Cost (RUR)
Посещение врача-невролога	5	661,00	3 305,00
Посещение врача-кардиолога	4	661,00	2 644,00
Посещение врача-хирурга	4	670,40	2 681,60
Посещение врача-ортопеда	2	670,40	1 340,80
Посещение врача-нефролога	2	921,10	1 842,20
Эхокардиография	2	2 500,00	5 000,00
Электроэнцефалография	4	2 500,00	10 000,00
Консультация логопеда/дефектолога	1	3 500,00	3 500,00

Примечания: ГТС — генеральное тарифное соглашение.
Notes: GTA — General tariff agreement.

Таблица 4. Затраты на реабилитацию после острого периода ГФМИ (дети)
Table 4. Cost of rehabilitation after acute period of GFMI (kids)

Параметр Parameter	По ГТС Санкт-Петербурга GTA St-Petersburg		По КСГ DRG	
	Длительность Duration	Стоимость (руб.) Cost (RUR)	КСГ DRG	Стоимость (руб.) Cost (RUR)
Среднетяжёлое течение с пребыванием в реанимации (модель 2) Model 2				
Госпитализация (1 раз)	30 дней	118 320,00	st37.002	146 481,86
Тяжёлое течение (модель 3) Model 3				
Госпитализация (6 раз)	180 дней	709 920,00	st37.002 (209 382,89 руб.)	1 256 297,34
Крайне тяжёлое течение (модель 4) Model 4				
Госпитализация (8 раз)	35 дней * 8 = 280 дней	1 308 832,00	st37.024 (314 074,341 руб.)	2 512 594,728

Примечания: ГТС — генеральное тарифное соглашение; КСГ — клинико-статистические группы.
Notes: GTA — general tariff agreement; DRG — disease related group.

Затраты на восстановительное лечение.

Ампутация конечности. В 7,6% случаев у детей и 3,1% случаев у взрослых возникает необходимость ампутации конечности ввиду развившихся осложнений [8]. По тарифам клинико-статистически групп (КСГ) ампутация кисти, предплечья, плеча, стопы голени или бедра соответствует КСГ st29.011 (Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 3)), стоимость которой составляет 59 023,57 руб. Средневзвешенные затраты на технические средства реабилитации [9–10], а именно на обеспечение одного пациента протезом в среднем на один год после перенесенной ампутации (как взрослого, так и ребёнка) составляют 1 388 823,75 руб.

Почечная недостаточность и гемодиализ. В 3,6% случаев развивается почечная недостаточность [8].

Ввиду отсутствия данных о её степени выраженности было принято допущение, что для её компенсации требуется проведение гемодиализа, общая стоимость которого по тарифам ОМС составляет 4 166 744,40 руб./пациент/год.

Потеря слуха. По имеющимся данным кохлеарная имплантация у детей, перенёсших менингит, позволяет восстановить способность воспринимать речь и достигнуть высоких показателей слухоречевой реабилитации [11]. В 5,4% случаев у детей развивается потеря слуха [8]. При расчёте бремени исходили из того, что 5,4% переболевших детей потребуется кохлеарная имплантация, в соответствии с Программой государственных гарантий стоимость которой при двусторонней нейросенсорной потере слуха составляет 1 675 355 руб. [5].

Таблица 5. Затраты на пособие по временной нетрудоспособности родителя при заболевании ребёнка
Table 5. Cost of payment for temporary disability for a parent with a child's illness

Параметр Parameter	Длительность Duration	Размер пособия (руб.) Payment (RUR)
Среднетяжёлое течение без пребывания в реанимации (модель 1) Model 1		
Лечение	15 дней	37 426,95
Реабилитация	-	
Среднетяжёлое течение с пребыванием в реанимации (модель 2) Model 2		
Лечение	15 дней	112 280,85
Реабилитация	30 дней	
Тяжёлое течение (модель 3) Model 3		
Лечение	30 дней	523 977,30
Реабилитация	180 дней	
Крайне тяжёлое течение (модель 4) Model 4		
Лечение	30 дней	723 587,70
Реабилитация	260 дней	

Затраты на выплату пенсий и пособий по временной и стойкой утрате трудоспособности.

Размер пособия по временной нетрудоспособности регламентируется Федеральным законом «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 29.12.2006 № 255-ФЗ [12]. Таким образом, при расчётах пособий по временной утрате трудоспособности (ВУТ) исходили из того, что пособие по ВУТ начисляется исходя из размера среднедневного заработка (2 495,13 руб.). Также считалось, что при стационарном лечении и реабилитации ребёнка один из родителей получает пособие по ВУТ. Суммарное количество дней нетрудоспособности в зависимости от степени тяжести заболевания и длительности реабилитации приведены в табл. 5.

При расчётах выплат по ВУТ взрослого исходили из средних сроков нетрудоспособности 80–110 дней [13], для расчётов значение длительности периода нетрудоспособности взрослого было принято равным середине указанного выше интервала и составило 95 дней.

Согласно ФЗ № 166 «О государственном пенсионном обеспечении» и с учётом ежегодных индексаций размер пенсии инвалидов с детства I группы и детям-инвалидам составляет 18 559,82 руб./мес. [14]. Ввиду отсутствия объективных данных о доле пациентов с инвалидностью, при проведении расчётов было сделано допущение о том, что все пациенты, перенёвшие крайне тяжёлую форму (модель 4), становятся инвалидами. По экспертным оценкам

это 14% от всех заболевших детей, по данным ВОЗ около 20% (данная цифра была экстраполирована на взрослую популяцию) [3].

Родителю, осуществляющему уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы, осуществляется ежемесячная выплата в размере 10 000 руб. [14]. При проведении расчётов было сделано допущение о том, что всем детям, перенёвшим крайне тяжёлую форму ГФМИ, требуется уход до достижения ими совершеннолетнего возраста. Таким образом, расчёт затрат производился путём суммирования выплат по ВУТ и выплат по инвалидности в течение 1 года.

Недополученный валовый внутренний продукт (ВВП). При расчётах не прямых затрат учитывали, что один из родителей ребёнка, перенёвшего крайне тяжёлую форму заболевания и ставшего инвалидом, осуществляет пожизненный уход, а, следовательно, не может осуществлять трудовую деятельность, что приводит к потерям во вкладе в ВВП. Расчёт ежедневных потерь ввиду неосуществления одним взрослых гражданином трудовой деятельности был проведён на основании данных о средней заработной плате, составляющей 2 495,13 руб./день. Таким образом, недополученный ВВП на одного взрослого, ухаживающего за одним детским пациентом составляет 910 722,45 руб./пациент/год.

Экономический ущерб в результате преждевременного ухода из жизни детей в возрасте до

14 лет при ожидаемой продолжительности жизни при рождении 72 года и трудовом стаже 40 лет по причине некоторых инфекционных и паразитарных болезней в 2020 г. составил 42 млрд руб. [15]. С учётом количества умерших в результате инфекционных заболеваний 398 чел. расчётная цифра ущерба на 1 ребёнка составила 1 819 442 руб./пациент/год. Она получена следующим образом: из лет условного дожития (72 года) вычитаем округленный возраст преждевременного ухода из жизни в 14 лет, получаем 58 лет дополнительных лет жизни при предупреждении смерти. Далее расчёт — 42 млрд. руб. ÷ 398 чел. ÷ 58 лет. С учётом имеющихся данных о числе умерших детей от ГФМИ (39 чел. в рассматриваемой когорте) экономический ущерб можно оценить в 70,96 млн. руб. в год. Подчеркнём, что этот ущерб невозможно определить как непосредственно непрямым затратам, поскольку полученная цифра в 42 млрд руб. получена авторами на основе использования данных о затратах на поддержание жизнедеятельности человека в течение всей жизни от момента рождения [15]. Именно поэтому цифра ущерба в 70,96 млн. руб. не включается в диаграмму, но входит в суммарное бремя ГФМИ для детей.

Результаты / Results

Результаты расчётов приведены на рис. 1–4.

Прямые медицинские затраты составляли 72,8% от общих затрат, при этом большая их часть (91,5%

от прямых медицинских затрат) являлась затратами на лечение ГФМИ в стационарных условиях.

Средневзвешенные затраты на одного пациента детской популяции с учётом распределения профилей (моделей) заболевания составили 2 352 956 руб. в год, из которых на лечение ГФМИ в стационарных условиях приходилось 769 167 руб. (32,6% от суммарных затрат). Закономерно, что расходы увеличиваются с утяжелением течения заболевания. Так, затраты на пациента в модели 4 выше, чем в модели 1, в 57 раз, а по сравнению с моделью 4 — в 2 раза. Также значительная часть затрат была связана с реабилитационными мероприятиями — 706 211 руб. (27% от общих затрат, или 40,8% от прямых медицинских затрат, равных 1 727 447 руб. в год на одного пациента).

Средневзвешенные затраты на одного пациента взрослой популяции с учётом распределения профилей заболевания составили 2 427 686 руб. в год, из которых на реабилитационные мероприятия приходилось 1 270 946 руб. (52,3% от суммарных затрат или 70,5% от прямых медицинских затрат, равных 1 802 657 руб. в год на одного пациента).

Прямые немедицинские затраты в виде выплаты пособий по временной утрате трудоспособности были равны 497 527 руб., занимая 20% от общих затрат. Прослеживается такая же тенденция, как у пациентов детского возраста — с утяжелением течения болезни возрастают расходы.



Рис. 1. Суммарные затраты в расчёте на одного пациента (дети) (руб.)

Fig. 1. A total cost of illness for one patient (kids) (RUR)

Примечания: ВВП — валовой внутренний продукт; ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции. Не показаны экономические потери в результате преждевременной смерти в детском возрасте (объяснения в тексте).

Notes: GDP — gross value product; GFMI — generalized form of meningococcal infection. Economic losses due to death in childhood are not presented in the diagram (explanations in the text).

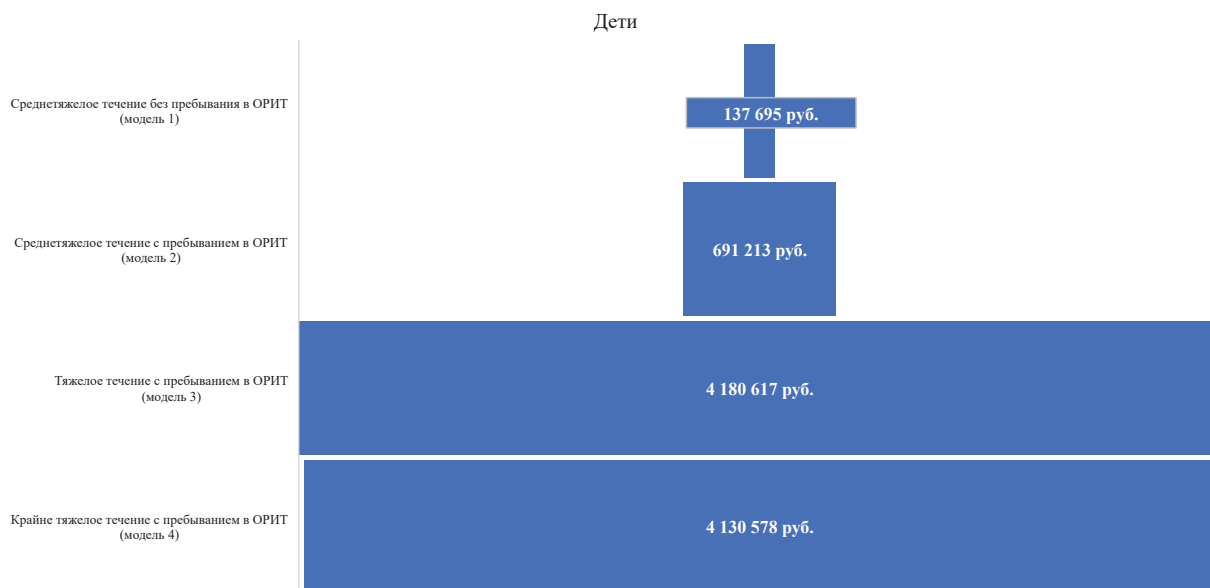


Рис. 2. Суммарные затраты на одного пациента (дети) в зависимости от модели заболевания (руб.)

Fig. 2. A total cost of illness for one patient (kids) depending on model (RUR)

Примечания: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Notes: ICU — intensive care unit.

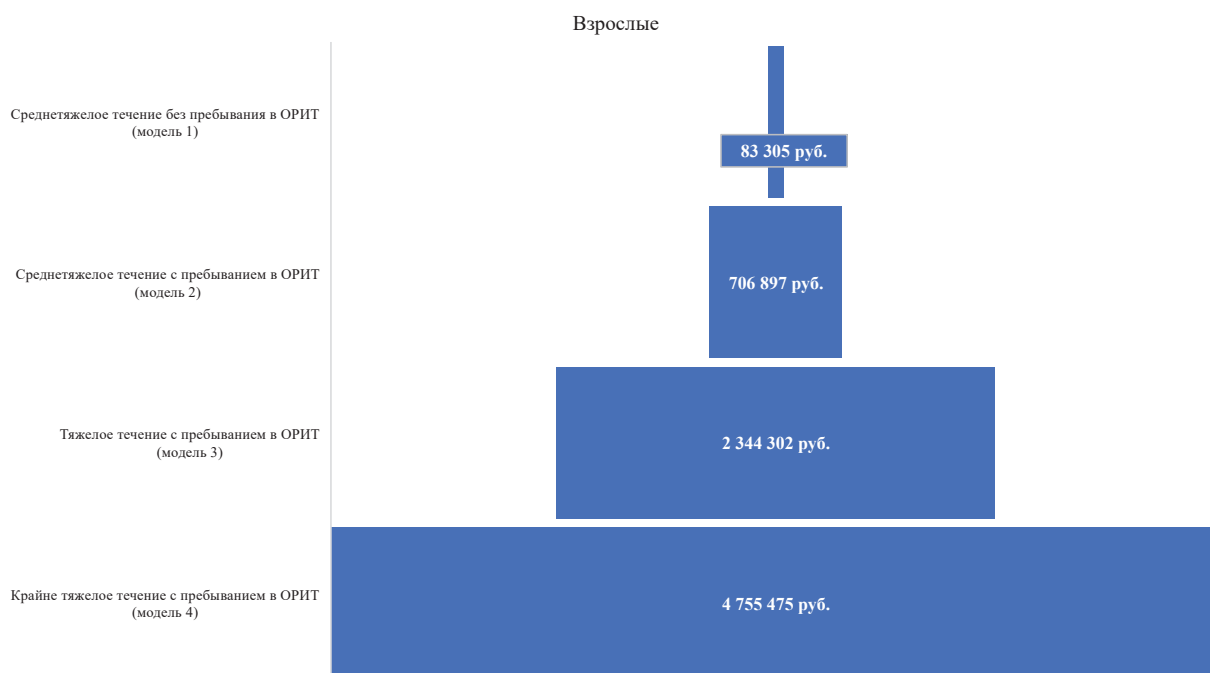


Рис. 3. Суммарные затраты на одного пациента (взрослые) в зависимости от профиля заболевания (руб.)

Fig. 3. A total cost of illness for one patient (adults) depending on model (RUR)

Примечания: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Notes: ICU — intensive care unit.

На рис. 5 представлена структура бремени для всей рассматриваемой популяции пациентов.

Большая часть из прямых медицинских затрат, равных 933 007 981 руб., являлась расходами на реабилитационные мероприятия — 505 967 674 руб. и лечение ГФМИ в стационарных условиях —

304 190 032 руб. Непрямые медицинские затраты в виде выплат пособий по временной утрате трудоспособности занимали 24% от общего бремени, составляя 311 443 579 руб. Наибольшая доля в общем экономическом бремени приходилась на группу тяжёлого течения заболевания с пребыванием

в ОРИТ: являясь наиболее часто встречающимся вариантом (453 пациента), затраты в данном случае составили 936 837 775 руб. При этом, в случае крайне тяжёлого заболевания для популяции 88 человек

общие затраты достигали 350 601 940 руб. в год. Экономические потери в связи с преждевременной смертью детей от ГФМИ, как было показано выше, составили 70,96 млн. руб.

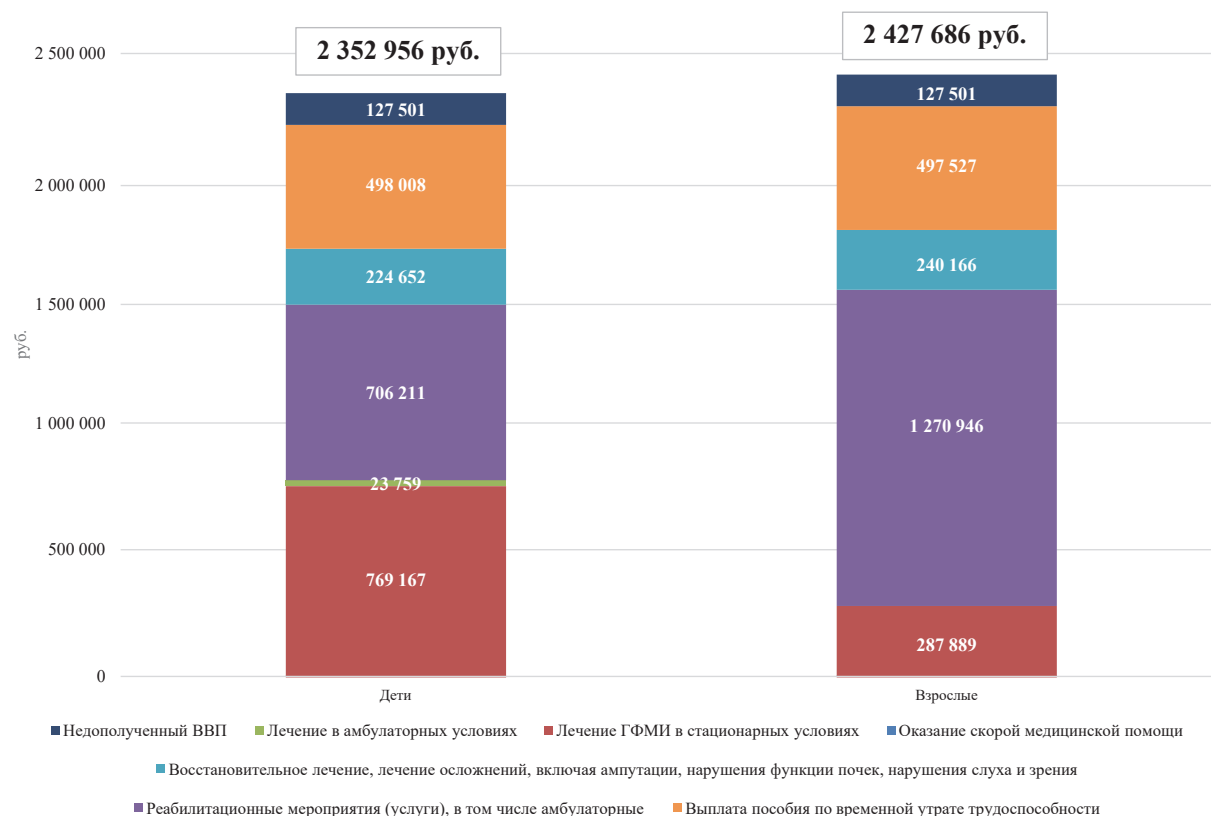


Рис. 4. Средневзвешенные затраты на одного пациента в год (руб.)

Fig. 4. Weighted average cost for one patient (RUR)

Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции

Notes: GDP — general domestic product; GFMI — generalized form of meningococcal infection

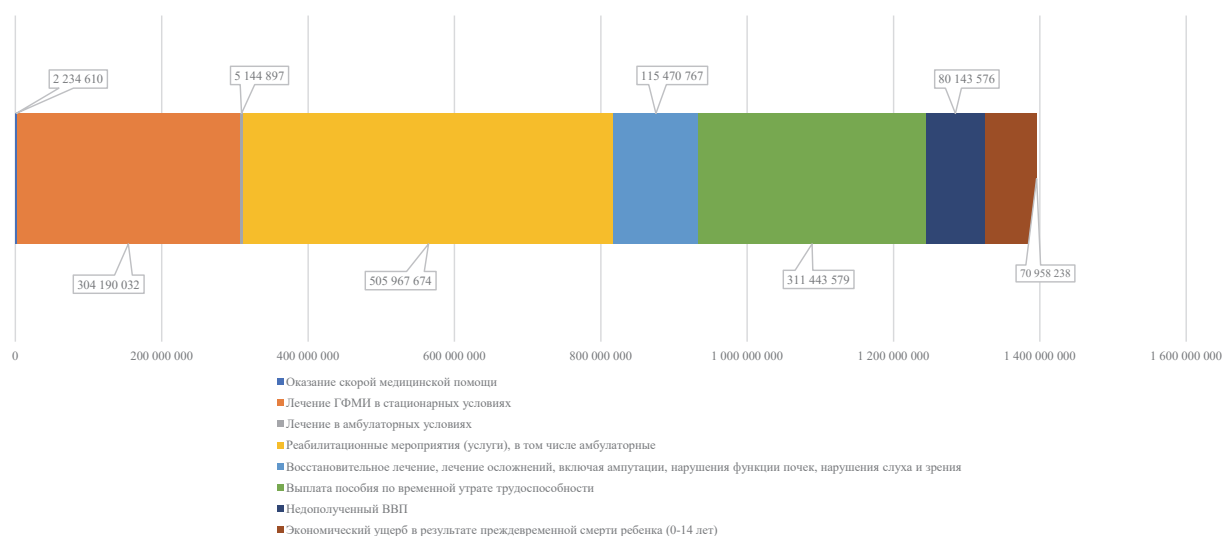


Рис. 5. Структура суммарных затрат в расчете на общую целевую популяцию (дети и взрослые) (руб.)

Fig. 5. Total costs structure for all population (kids and adults) (RUR)

Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции

Notes: GDP — general domestic product; GFMI — generalized form of meningococcal infection

Таким образом, общий размер социально-экономического бремени ГФМИ в целевой популяции из 611 пациентов можно оценить в 1,395 млрд. руб. за один год.

Обсуждение / Discussion

Полученные данные убедительно свидетельствуют о социально-экономической нагрузке на общество, связанной с МИ, и обуславливают необходимость профилактики последней с помощью эффективной рутинной вакцинации в рамках НКПП.

Согласно официальным данным [2] экономический ущерб от ГФМИ оценивается в 285 112,4 тыс. руб., что существенно отличается от цифр расходов, полученных в ходе нашей работы. Это может говорить о недооценке системой здравоохранения реальной монетарной нагрузки заболевания на общество. Следует отметить, что в ходе оценки социально-экономического бремени ГФМИ учитывали и прямые медицинские, и прямые немедицинские, и непрямые затраты в горизонте 1 года для взрослых, и для детей (по 4 профилям пациентов детского возраста) с учётом развития различных осложнений и необходимости проведения дальнейшего восстановительного лечения после острого периода заболевания, что не учтено в официальных документах.

Исследования, посвящённые оценке бремени МИ, проводятся не впервые. Одной из таких работ является исследование, выполненное *Сергиенко Е. Н. и соавт.* в Республике Беларусь [16]. В работе авторы приводят расчёты бремени в популяции детей в возрасте от 0 до 17 лет. По этим данным общие затраты на одного пациента составили 60 948 бел. руб., что составляет около 1,7 млн. руб. Полученное нами значение в детской популяции в пересчёте на одного пациента в среднем (2 226 700 руб./год) выше на 31%. По данным *Сергиенко Е. Н. и соавт.* доля прямых затрат не превышает 30%, в нашем же исследовании она составляет не менее 60%. Возможно, эти различия объясняются системами здравоохранения и ресурсами, а также разными оценками экономических последствий преждевременной смерти. По данным *Рудиковой А. В. и соавт.* [17] затраты, обусловленные 1 случаем заболевания ребёнка ГФМИ, на период дожития составляют 17,5 млн. руб.

По имеющимся данным, вакцинопрофилактика против МИ имеет экономическое обоснование [18]. Так, было ранее показано, что расходы на этот

вид иммунной защиты от менингококка у детей первого года жизни при определённых условиях экономически оправданы в сопоставлении с монетарным эквивалентом общественного выигрыша от включения вакцинации против МИ в НКПП. Сопоставление монетарного эквивалента общей выгоды с затратами на закупку вакцин для проведения однократной вакцинации 100 тыс. детей в возрасте 3-х лет демонстрирует значительное преимущество от внедрения вакцинации — экономическая выгода в 4,3 раза превышает затраты на вакцинацию [19]. Отмечаемые различия в оценках бремени МИ разными авторами ещё раз подчёркивают сложность его расчётов для заболеваний, протекающих остро, в первую очередь ввиду сложности оценки затрат на реабилитационные мероприятия и восстановительное лечение на протяжении длительного времени.

Если допустить сохранение динамики заболеваемости на уровне 2023 г., то можно рассчитывать, что в целом бремя этого заболевания в течение ближайших 3 лет составит более 4 млрд. руб.

Выводы / Conclusion

Рассчитанное социально-экономическое бремя ГФМИ в РФ по совокупности у детей и взрослых исчисляется существенными общественными расходами как здравоохранения, так и общества в целом. Для их уменьшения в перспективе назрела необходимость в проведении вакцинопрофилактики населения в широком объёме.

При рассмотрении общей популяции детей и взрослых суммарное бремя ГФМИ составило 1,395 млрд. руб. В структуре бремени наибольшую долю занимают затраты на лечение ГФМИ в стационаре, реабилитацию и выплату пособий.

Ограничения исследования / Study limitations

Ввиду ограничения статистических и обобщённых данных реальной клинической практики исследование было выполнено методом моделирования. Входные параметры модели, характеризующие структуру популяции пациентов, а также структуру и частоту предоставления тех или иных медицинских услуг были основаны на экспертном мнении. В общее бремя включён экономический ущерб в результате преждевременной смерти детей (0–14 лет), частично включающий в себя потери ВВП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Лобзин Ю. В. — концепция исследования, редактирование статьи; Колбин А. С. — концепция исследования, написание и редактирование статьи; Вильниц А. А. — экспертная оценка; Курьев А. А. — литературный поиск, формирование базы данных; Балькина Ю. Е. — расчёты; Проскурин М. А. — моделирование, обработка результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лобзин Юрий Владимирович — д. м. н., профессор, академик РАН, заслуженный доктор наук РФ, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей; Президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; зав. кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

РИНЦ SPIN-код: 1172–3156

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Вильниц Алла Ароновна — д. м. н., зав. НИО терапии неотложных состояний у детей ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

РИНЦ SPIN-код: 8832–1211

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Lobzin YuV — conception of the study, article edition; Kolbin AS — conception of the study, article writing and edition; Vilnits AA — expert's assessment; Kurilev AA — literary search, database creation; Balykina YuE — calculations; Proskurin MA — modeling, results' processing.

ABOUT THE AUTHORS

Yuri V. Lobzin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored scientist of Sciences of the Russian Federation, Chief Specialist of the Ministry of Health of Russia for Infectious Diseases in Children; President of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; Head of the Department of the Infectious Diseases of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

RSCI SPIN-code: 1172–3156

Alexey S. Kolbin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

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

RSCI SPIN-code: 7966–0845

Alla A. Vilnits — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of SIC of emergency therapy in kids of Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; Associate Professor in infectious diseases in children of the Department of the Infectious Diseases of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

RSCI SPIN-code: 8832–1211

Курылев Алексей Александрович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
РИНЦ SPIN-код: 4470–7845

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: julia.balykina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>
РИНЦ SPIN-код: 1886–5256

Проскурин Максим Александрович — ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>
РИНЦ SPIN-код: 7406–2352

Aleksey A. Kurylev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>
RSCI SPIN-code: 4470–7845

Yulia E. Balykina — Cand. Sci. (Ph.-math.), Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: julia.balykina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>
RSCI SPIN-code: 1886–5256

Maksim A. Proskurin — assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>
RSCI SPIN-code: 7406–2352

Литература/References

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Менингококковая инфекция у детей. 03.03.2023. Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/58_2 [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Meningococcal infection in children. 03.03.2023. Electronic resource. (In Russ.)].
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. — 364 p. (In Russ.)].
3. Investing to defeat meningitis and beyond. Geneva: World Health Organization; 2024.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгера. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — (Серия "Национальные руководства") [Infectious diseases: national guidelines / edited by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov. — 3rd ed., revised and enlarged. — Moscow: GEOTAR-Media, 2021. — (Series "National Guidelines") (In Russ.)].
5. Постановление Правительства РФ от 28.12.2023 N 2353 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов" [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.12.2023 N 2353 "On the Program of state guarantees for the free provision of medical care to citizens for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026" (In Russ.)].
6. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Москва, 2024 г. [Federal Fund for Compulsory Medical Insurance. Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological recommendations on methods of paying for medical care using compulsory medical insurance funds. Moscow, 2024. (In Russ.)].
7. Генеральное тарифное соглашение, г. Санкт-Петербург, 2024 г. Электронный ресурс. https://spboms.ru/sites/default/files/terpro/gts_2024.rar [General Tariff Agreement, Saint Petersburg, 2024. Electronic resource. (In Russ.)].
8. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, Bettinger JA; investigators of the Canadian Immunization Mon-

- itoring Program, ACTive (IMPACT). Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):e27-35. doi: 10.1093/cid/civ028.
9. Социальный фонд РФ. Информация о средневзвешенных ценах на технические средства реабилитации. Электронный ресурс. https://sfr.gov.ru/files/id/invalidam/2024_02_28VROtseny-i2023godadlyakompensatsii2.xlsx [Social Fund of the Russian Federation. Information on average weighted prices for technical rehabilitation equipment. Electronic resource. (In Russ.)].
 10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 05.03.2021 N 107н "Об утверждении сроков пользования техническими средствами реабилитации, протезами и протезно-ортопедическими изделиями" (с изменениями и дополнениями) <http://base.garant.ru/4005059498/> [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated 05.03.2021 N 107n "On approval of the terms of use of technical rehabilitation equipment, prostheses and prosthetic and orthopedic products" (with amendments and additions) (In Russ.)].
 11. Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Сираева А.Р., и др. Результаты билатеральной кохлеарной имплантации у детей, перенесших менингит. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(6):39-43. [Daikhes NA, Diab KhM, Siraeva AR, et al. The results of bilateral cochlear implantation in the children who survived meningitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(6):39-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201782639-43>
 12. Федеральный закон "Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством" от 29.12.2006 N 255-ФЗ [Federal Law "On Compulsory Social Insurance in Case of Temporary Disability and in Connection with Maternity" dated 29.12.2006 N 255-FZ (In Russ.)].
 13. Письмо ФСС РФ от 01.09.2000 N 02-18/10-5766 – Об ориентировочных сроках временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах – Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации – Утверждены 18.08.2000, Минздравом РФ 21.08.2000 N 2510/9362-34, ФСС РФ 21.08.2000 N 02-08/10-1977П [Letter of the Social Insurance Fund of the Russian Federation dated 01.09.2000 N 02-18/10-5766 – On the approximate periods of temporary disability for the most common diseases and injuries – Recommendations for heads of medical and preventive institutions and attending physicians, specialist doctors of the executive bodies of the Social Insurance Fund of the Russian Federation – Approved on 18.08.2000, by the Ministry of Health of the Russian Federation on 21.08.2000 N 2510/9362-34, Social Insurance Fund of the Russian Federation on 21.08.2000 N 02-08/10-1977P (In Russ.)].
 14. Указ Президента РФ от 7 марта 2019 г. N 95 "О внесении изменения в Указ Президента Российской Федерации от 26 февраля 2013 г. N 175 "О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы" [Decree of the President of the Russian Federation of March 7, 2019 N 95 "On Amending the Decree of the President of the Russian Federation of February 26, 2013 N 175 "On Monthly Payments to Persons Caring for Disabled Children and Disabled People from Childhood of Group I" (In Russ.)].
 15. Варшавский А.Е., Кузнецова М.С. Оценка экономического ущерба при сокращении продолжительности жизни людей в результате основных видов заболеваний. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. 2023;19(12):2206-2236. <https://doi.org/10.24891/ni.19.12.2206> [Varshavsky A.E., Kuznetsova M.S. Assessing the economic cost of reduction in life expectancy as a result of major diseases. *National Interests: Priorities and Security*. 2023;19(12):2206–2236. (In Russ.)].
 16. Сергиенко Е.Н., Кожанова И.Н., Романова О.Н., Солодов А.Д., Скутова П.А. Экономическое бремя инвазивной менингококковой инфекции у детей в Республике Беларусь. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(6):99-107. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-99-107> [Sergienko E.N., Kozhanova I.N., Romanova O.N., Solodov A.D., Scutova P.A. Economic Burden of Invasive Meningococcal Infection in Children in the Republic of Belarus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):99-107. (In Russ.)].
 17. Рудакова А.В., Вильниц А.А., Харит С.М., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в РФ. *Журнал инфектологии*. 2021;13(4):113-120. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-113-120> [Rudakova A.V., Vilnits A.A., Kharit S.M., Lobzin Yu.V. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2021;13(4):113-120. (In Russ.)].
 18. Попович Л.Д., Вахрушева Д.А., Светличная С.В. Ожидаемый экономический эффект

от включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей первого года жизни в национальный календарь профилактических прививок. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):4-12. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-4-12> [Popovich L.D., Vakhrusheva D.A., Svetlichnaya S.V. Economic prognosis from vaccination against meningococcal infection inclusion into the National calendar of prophylactic vaccines in children of first age old. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(2):4-12. (In Russ.)].

19. Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. Оценка потенциального экономического эффекта при расширении профилактики менингококковой инфекции у детей на основе реальных эпидемиологических данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):31-41. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-34> [Svetlichnaya S.V., Elagina L.A., Popovich L.D. Evaluation of the potential economic effects in the increased vaccination against meningococcal infection based on real epidemiological data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):31-41. (In Russ.)].

