

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



2

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,436
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

2021 / том 76 / № 2

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помеш. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202;

тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev

Editorial secretary: L.S. Kokov

Editorial board:

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

2021 / 76 (2)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

*Т.В. Припутневич, Л.А. Любасовская, М.П. Шувалова,
Е.Н. Байбарина, Г.Т. Сухих*

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI в.)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*Л.А. Демидчик, В.В. Ли, Д.А. Клюев, Р.Е. Бакирова,
В.Б. Молотов-Лучанский, Е.В. Позднякова, И.В. Бейникова,
С.С. Бобырев*

Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ

М.В. Кондашевская

Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

*О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.Е. Акбашева,
Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, Д.Ю. Наумов,
Е.Е. Бычкова, Е.В. Фанаскова, Е.И. Паличева,
А.А. Кузьмина, О.Л. Барбараш*

Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

О.О. Кирилочев

Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.А. Кубанов, Е.В. Богданова

Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом)

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY: CURRENT ISSUES

133 *T.V. Priputnevich, L.A. Lyubasovskaya, M.P. Shuvalova,
E.N. Baibarina, G.T. Sukhikh*

Healthcare-Associated Infections in Maternity Hospitals of Russian Federation (the State of the Problem at the Beginning of the XXI Century)

INTERNAL DISEASES: CURRENT ISSUES

142 *L.A. Demidchik, V.V. Lee, D.A. Klyuyev, R.Y. Bakirova,
V.B. Molotov-Luchanskiy, Y.V. Pozdnyakova, I.V. Beinikova,
S.S. Bobyrev*

Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin in Patients with Toxic Nephropathies. Prospective Study

IMMUNOLOGY: CURRENT ISSUES

149 *M.V. Kondashevskaya*

Mast Cells Heparin — New Information on the Old Component (Review)

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY: CURRENT ISSUES

159 *O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik,
O.E. Akbasheva, D.A. Borodkina, M.Yu. Sinitzky,
D.Yu. Naumov, E.E. Bychkova, E.V. Fanaskova, E.I. Palicheva,
A.A. Kuzmina, O.L. Barbarash*

Expression of Adipocytokine in Heart Fat Depots Depending on the Degree of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY: CURRENT ISSUES

169 *O.O. Kirilochev*

Safety of Pharmacotherapy in a Psychiatric Inpatient Setting and the QT Interval

HEALTH CARE MANAGEMENT: CURRENT ISSUES

177 *A.A. Kubanov, E.V. Bogdanova*

What Are Patient Registries and Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries)

*Н.Г. Николаева, Е.В. Приймак, И.С. Разина,
М.А. Казанцева*

Менеджмент рисков применительно
к организациям здравоохранения

*А.А. Михайлова, А.К. Ефимова, А.В. Шестаков,
А.А. Бобрышева, Е.А. Мотлохова, О.И. Звонарёва*

Комплексный анализ процессов интеграции
информационных технологий в медицинские
организации

187 *N.G. Nikolaeva, E.V. Priimak, I.S. Rasina,
M.A. Kazanceva*

Risk Management for Healthcare
Organizations

196 *A.A. Mikhailova, A.K. Efimova, A.V. Shestakov,
A.A. Bobrysheva, E.A. Motlokhova, O.I. Zvonareva*

Complex Analysis of Information Technologies
Integration and Adoption into Medical
Organizations

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

*М.Д. Нигматкулова, Е.Б. Клейменова, Л.П. Яшина,
Д.А. Сычев*

Проблема преемственности лекарственной терапии
у полиморбидных пациентов в периоперационном
периоде: данные ретроспективного анализа

210 *M.D. Nigmatkulova, E.B. Kleymenova, L.P. Yashina,
D.A. Sychev*

The Continuity of Chronic Medications in Multimorbid
Patients during Perioperative Period: Retrospective
Analysis

PHARMACOLOGY: CURRENT ISSUES

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

В.В. Шкарин, Н.И. Брико

Современный взгляд на эволюцию понятия
«эпидемиология». Аналитический обзор

221 *V.V. Shkarin, N.I. Briko*

Modern View of the Evolution of the Concept
of “Epidemiology”. Analytical Overview

EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES

ЮБИЛЕИ

К 70-летию со дня рождения
Сергея Львовича Кузнецова

231 On the 70th anniversary of the birth
of Sergei Lvovich Kuznetsov

JUBILEE

Т.В. Припутневич¹, Л.А. Любасовская¹,
М.П. Шувалова¹, Е.Н. Байбарина^{1,2}, Г.Т. Сухих¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI в.)

За последнее десятилетие в здравоохранении Российской Федерации произошли прогрессивные изменения в системе родовспоможения, которые касаются развития инфраструктуры и внедрения новых организационных моделей. В частности, создана трехуровневая система оказания медицинской помощи матери и ребенку, включающая сеть перинатальных центров. Выездные мероприятия специалистов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в медицинские организации родовспоможения различных регионов России выявили «горячие точки», требующие первостепенного внимания, такие как: острая нехватка кадров для осуществления диагностических и лечебных мероприятий на современном методическом уровне, а также для обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских организациях (медицинские микробиологи (бактериологи), клинические фармакологи и эпидемиологи); недоучет регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, что обусловлено сложившимися в стране преимущественно «карательными» методами борьбы с госпитальными инфекциями. В современных условиях выхаживания недоношенных детей, новорожденных с различными тяжелыми соматическими и хирургическими патологиями необходимо знать реальные показатели заболеваемости, чтобы обоснованно и оперативно проводить лечебные и профилактические мероприятия; необходимость организации современных микробиологических лабораторий в перинатальных центрах с наличием «быстрых» методов диагностики (протеомных и молекулярно-генетических), позволяющих вести микробиологический мониторинг в специализированных отделениях новорожденных и оперативно реагировать на изменения эпидемиологической ситуации в стационаре, предотвращать развитие клинически выраженных случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: родовспоможение, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, ИСМП, антибиотикорезистентность, эпидемиологическая безопасность

Для цитирования: Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шувалова М.П., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI в.). Вестник РАМН. 2021;76(2):133–141. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1523>

Изменение системы родовспоможения в Российской Федерации и создание сети перинатальных центров способствовали внедрению новых перинатальных технологий по выхаживанию детей с врожденными пороками развития плода и недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [1–4].

Основным индикатором прогрессивного изменения системы родовспоможения по Программе развития перинатальных центров в Российской Федерации (утверждена распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. № 2890-р, в раздел I внесены изменения, вступившие в силу 1 января 2017 г.) является прогрессивное снижение показателей младенческой смертности в России [1]. Достижение низких значений связано с разработкой и внедрением новых принципов оказания высокотехнологичной медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.

Совершенствование и модернизация перинатальной помощи проходят по двум направлениям: развитие инфраструктуры и оптимизация организационных моделей. Организационная модель трехуровневой системы предполагает создание в каждом регионе перинатальных центров, куда поступают наиболее сложные в акушерском отношении пациентки, родильных домов «второго звена» и на периферии родильных отделений, принимающих неосложненные роды. Перинатальный центр,

являющийся учреждением третьей (высшей) группы оказания помощи, оснащается высокотехнологичным медицинским оборудованием, обеспечивается наиболее квалифицированными медицинскими кадрами для оказания медицинской помощи самому сложному контингенту пациентов [1].

По состоянию на 2020 г. количество родовспомогательных учреждений в РФ составило 1667, в том числе 114 учреждений третьего уровня — перинатальные центры, где оказывается медицинская помощь в течение беременности и родов пациенткам высокого перинатального и акушерского риска, а также новорожденным с тяжелыми патологиями развития.

Крупнейшим научным учреждением в системе акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья женщин с момента его открытия в 1944 г. (основан как Всесоюзный научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения СССР) является Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Центр). Функции и задачи Центра — фундаментальные и прикладные исследования, направленные на разработку новых принципов, средств

и технологий, внедрение полученных результатов в практическую работу учреждений родовспоможения и гинекологической службы с целью повышения качества оказания медицинской помощи, при этом одним из важнейших направлений деятельности является работа с регионами.

С 2018 г. Минздравом России на Центр возложена функция проведения выездных мероприятий в родовспомогательные учреждения трех уровней с охватом всех территориальных (административных) округов РФ. Междисциплинарными группами высокопрофессиональных специалистов Центра осуществляются выезды в регионы, где ведется анализ работы медицинских организаций по единому алгоритму, предусматривающему выявление наиболее остро стоящих проблем в области родовспоможения. Проводится системный критический анализ качества оказываемой перинатальной помощи, уровня медицинских услуг в родовспомогательных медицинских организациях, который позволяет оценить сложившуюся систему в медицинских организациях, выявить недостатки организационных решений и возможности их устранения, дать предложения по внедрению новых лечебно-диагностических технологий с дальнейшим повторным выездом с целью проведения контроля выполнения всех рекомендаций [3].

Большое внимание в данной работе уделяется блоку эпидемиологической безопасности, включая профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, лекарственной безопасности и фармаконадзору. Инфекционные осложнения представляют значительную угрозу для исходов беременности и включают как истинные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, так и внутриутробные инфекции, инфекции, приобретенные интранатально, и инфекции, развившиеся у женщин в послеродовом периоде [5].

В последние годы мероприятия по решению задач государственной политики в здравоохранении привели к широкому внедрению новых технологий в диагностике и лечении пациентов, разработке и производству медицинской техники. Все это позволило увеличить количество хирургических методов лечения, в том числе малоинвазивных, повысить использование имплантируемых материалов и устройств, развить репродуктивные технологии и распространить стационарзамещающие технологии, широко внедрить высокотехнологичную помощь при выхаживании детей с экстремально низкой и низкой массой тела [6, 7]. Развитие высокотехнологичной помощи в акушерстве и гинекологии увеличивает возможности деторождения для пациенток с длительным бесплодием и многочисленными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), при которых проводится гормонотерапия, антимикробная терапия, повторные инвазивные процедуры (диагностическая гистероскопия, выскабливание, пункция фолликулов, диагностическая сальпингография и др.), хирургическое лечение (эндометриоза, миоматоза и других заболеваний). Такое лечение может сопровождаться нарушениями гормонального статуса и микробиоценоза репродуктивного тракта. Все это, в свою очередь, часто ведет к невынашиванию беременности, преждевременным родам, рождению недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела и новорожденных с врожденными пороками развития, а также способствует повышению уровня заболеваемости и смертности от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

По результатам официальной статистики в РФ ежегодно регистрируется около 0,7–0,8 случая инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на 1000 госпитализированных пациентов. За последние 10 лет не отмечается тенденции к повышению или снижению числа

T.V. Pripitnevich¹, L.A. Lyubasovskaya¹, M.P. Shuvalova¹, E.N. Baibarina^{1,2}, G.T. Sukhikh¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

² Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Healthcare-Associated Infections in Maternity Hospitals of Russian Federation (the State of the Problem at the Beginning of the XXI Century)

Over the past decade, the healthcare system of the Russian Federation has undergone progressive changes in the system of maternity care, which relate to the development of infrastructure and the introduction of new organizational models. In particular, a three-level system of providing medical care to mothers and children has been created, including a network of perinatal centers for patients at high perinatal and obstetric risk. Field events of specialists of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation to the medical organizations of maternity care in various regions of Russia revealed “hot spots” that require primary attention: acute shortage of staff for the implementation of diagnostic and therapeutic measures at the modern methodological level, as well as for ensuring epidemiological safety in the medical organizations (medical microbiologists (bacteriologists), clinical pharmacologists and epidemiologists); the lack of registration of healthcare-associated infections, which is associated with the prevailing in the country mainly “punitive” methods of combating hospital infections. In modern conditions of nursing preterm babies, newborns with various severe somatic and surgical pathologies, it is necessary to know the real indicators of morbidity in order to reasonably and promptly carry out therapeutic and preventive measures; the need to organize modern microbiological laboratories in the perinatal centers with the availability of “fast” methods (proteomic and molecular-genetic) diagnostics, allowing for microbiological monitoring in specialized departments of newborns and promptly respond to the changes in the epidemiological situation in the hospital, to prevent the development of clinically pronounced cases of healthcare-associated infections.

Keywords: obstetrics, healthcare-associated infections, HAI, antimicrobial resistance, epidemiological safety

For citation: Pripitnevich TV, Lyubasovskaya LA, Shuvalova MP, Baibarina EN, Sukhikh GT. Healthcare-Associated Infections in Maternity Hospitals of Russian Federation (the State of the Problem at the Beginning of the XXI Century). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):133–141. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1523>

случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [5, 6].

За 2018–2019 гг. в ряде родовспомогательных учреждений, в том числе и во вновь открывшихся перинатальных центрах, отмечены случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с неблагоприятными исходами. По данным статистики Минздрава России и Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2019 г. показатели заболеваемости и смертности были значительно выше среди недоношенных новорожденных, составляющих основной контингент перинатальных центров (рис. 1, 2).

Самые высокие показатели смертности детей приходятся на стационары третьей группы (более 60% среди умерших новорожденных), что обусловлено тяжестью состояния беременных и родильниц, поступающих в данные родовспомогательные учреждения, наличием у них сопутствующей патологии и, как следствие, тяжестью состояния самих новорожденных (рис. 3).

В связи с этим санитарно-эпидемиологический контроль, проводимый в медицинских организациях на постоянной основе, приобретает ключевую роль.

С целью расширения научно-практической работы данного направления в 2020 г. в Центре создан институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, задачами которого в первую очередь является обеспечение эпидемиологической, биологической и лекарственной безопасности как Центра, так и системы родовспоможения в стране. Деятельность института направлена на разносторонний подход к решению единых задач по профилактике и лечению инфекционных осложнений во время беременности, снижению смертности и инвалидизации женщин и детей, на разработку и внедрение в работу перинатальных центров страны новых методов диагностики, лечения и профилактики.

В структуру института входит пять основных подразделений: лаборатория медицинской микробиологии, отдел молекулярной биологии и биоинформатики, отделение эпидемиологического надзора и отделение клинической фармакологии антимикробных и иммунологических препаратов. Приказом Минздрава России 24 декабря 2020 г. организован референс-центр по верификации результатов микробиологических исследований, осуществляемых медицинскими организациями, которые оказывают медицинскую помощь по профилям «акушерство–гинекология» и «неонатология». Такая структура отвечает современным направлениям государственной

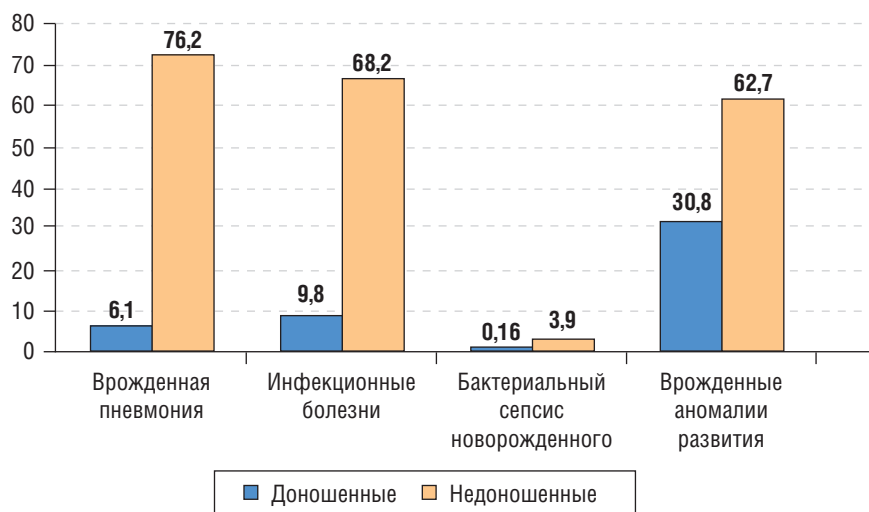


Рис. 1. Заболеваемость доношенных и недоношенных новорожденных на 1000 родившихся живыми, Россия, 2019 г.

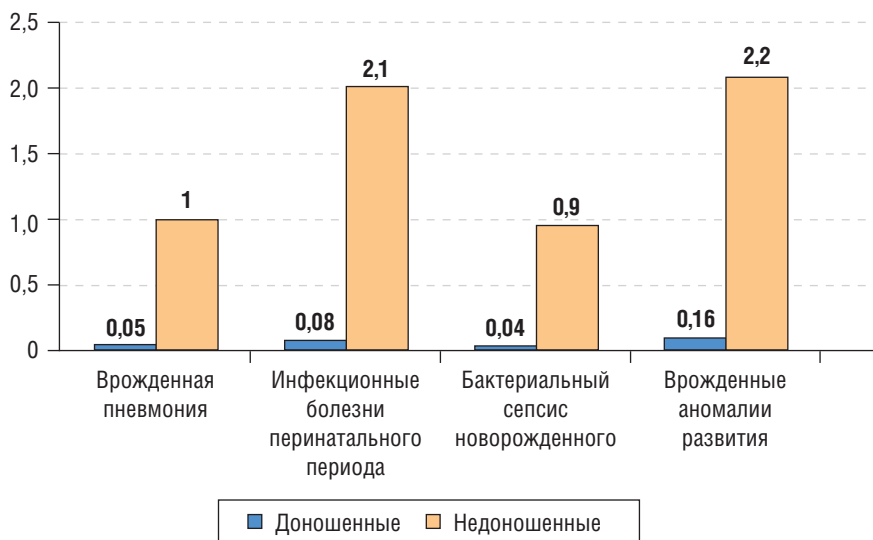


Рис. 2. Смертность доношенных и недоношенных новорожденных на 1000 родившихся живыми, Россия, 2019 г.

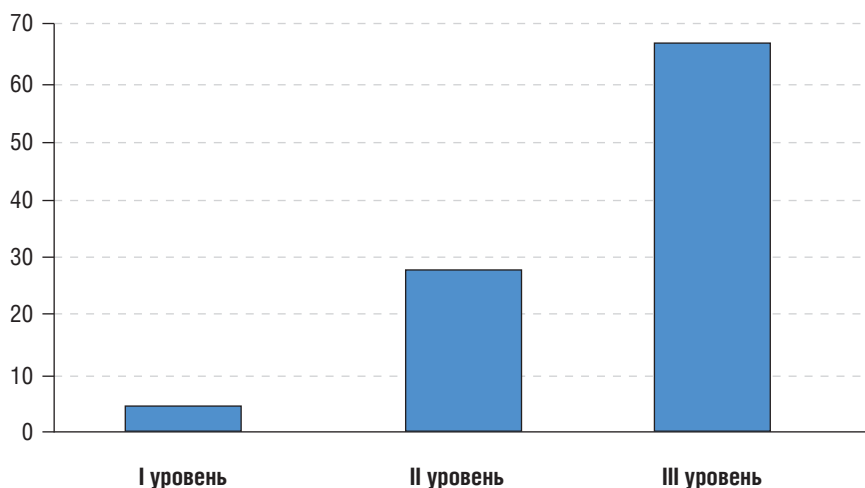


Рис. 3. Распределение умерших новорожденных по уровням стационара, 2019 г.

политики в отношении контроля антибиотикорезистентности и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [8, 9].

С 2018 г. проведены выезды в родовспомогательные учреждения 45 регионов РФ, в том числе 6 — совместно с экспертами ФГБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ» под руководством академика РАН В.Г. Акимкина в рамках Пилотного проекта «Совершенствование мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации» [9]. В результате определены конкретные научно-организационные проблемы, решение которых позволит поднять на качественно новый уровень эпидемиологическую безопасность в медицинских организациях. Выявлены значительные различия в структурах учреждений и в первую очередь в тотальной неуплотненности кадрового состава для осуществления санитарно-эпидемиологического контроля (эпидемиологи, медицинские микробиологи (бактериологи) и клинические фармакологи), что связано с общей нехваткой специалистов в стране. Именно эти кадры проводят оценку работы отделений перинатальных центров, в первую очередь реанимаций новорожденных, по рискам инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и спектру антибиотикорезистентности основных возбудителей, что является важным научно обоснованным фундаментом планирования противоэпидемических и лечебных мероприятий с учетом специфики работы отделений реанимации разного профиля (доношенные/недоношенные новорожденные и новорожденные с врожденными пороками развития).

Важнейший аспект проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, — полнота регистрации, при этом до настоящего времени в стране нет разработанных и утвержденных алгоритмов выявления и регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Хорошо известно, что сложившаяся в РФ практика регистрации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, не отражает истинную картину заболеваемости. Ежегодно в нашей стране регистрируется менее одного случая инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на 1000 госпитализированных, тогда как в других странах мира цифры серьезно отличаются от наших. Например, в 2016 г. заболеваемость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на 1000 госпитализи-

рованных пациентов в Швеции составляла 117 человек, в Испании — 100, в Чехии — 163. В США, по оценкам CDC, около 1,7 млн случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных всеми типами микроорганизмов, приводят или сопутствуют 99 тыс. смертей ежегодно, а в Европе от внутрибольничных инфекций погибает ежегодно 25 тыс. человек.

Наглядным примером недоучета инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в акушерско-неонатологической практике могут быть различия в показателях заболеваемости в медицинских организациях — участниках Пилотного проекта. На рис. 4–7 видны высокие цифры заболеваемости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях регионов, которые следовали критериям определения случая инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, по разработанным нами методическим рекомендациям к Пилотному проекту, но в некоторых регионах показатели явно занижены.

В результате совместной работы со специалистами Роспотребнадзора и медицинских организаций — участников Пилотного проекта по отдельным стационарам удалось получить близкие к реальным цифры заболеваемости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у недоношенных и доношенных новорожденных — до 290 на 1000 родившихся живыми (показатель включает все внутриутробные инфекции и истинные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи) (см. рис. 4, 5).

Приведенные на рис. 4–7 показатели, характеризующие состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях родовспоможения ряда регионов РФ, убеждают в необходимости постоянной совместной научной и методической работы мультидисциплинарной группы специалистов — эпидемиологов, медицинских микробиологов и клинических фармакологов.

Результаты Пилотного проекта еще раз подтверждают давно назревшую необходимость перехода на официальную достоверную регистрацию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, по общепринятому в мировой практике алгоритму. Это послужит основой для реальной оценки эпидемиологической ситуации в конкретных акушерских стационарах и эффективной профилактики многих случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

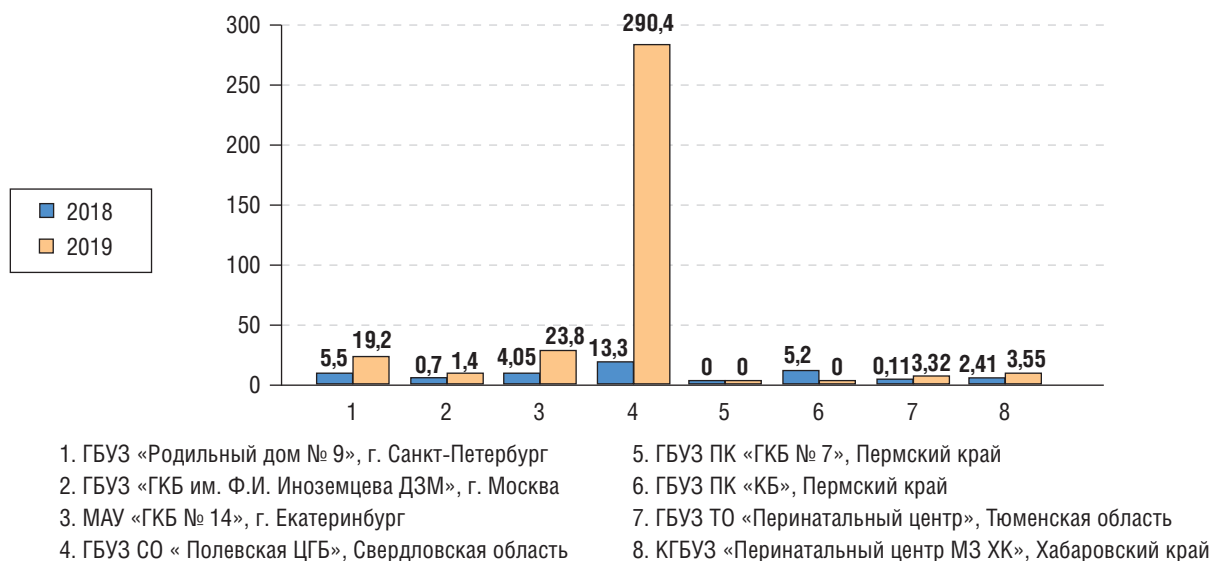


Рис. 4. Заболеваемость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди доношенных новорожденных (результаты Пилотного проекта за 2018–2019 гг.)

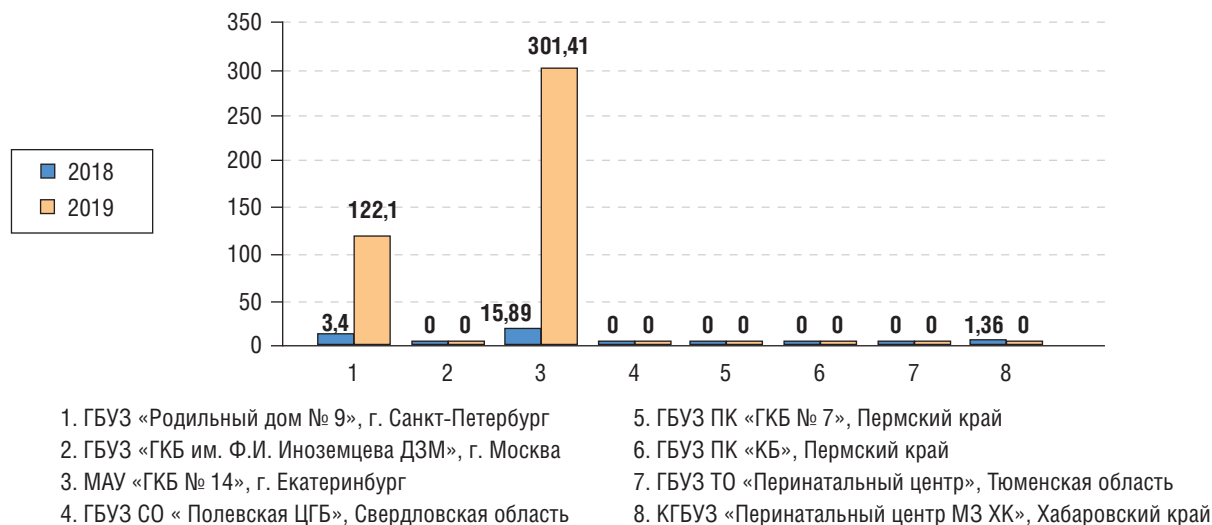


Рис. 5. Заболеваемость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди недоношенных новорожденных (результаты Пилотного проекта за 2018–2019 гг.)

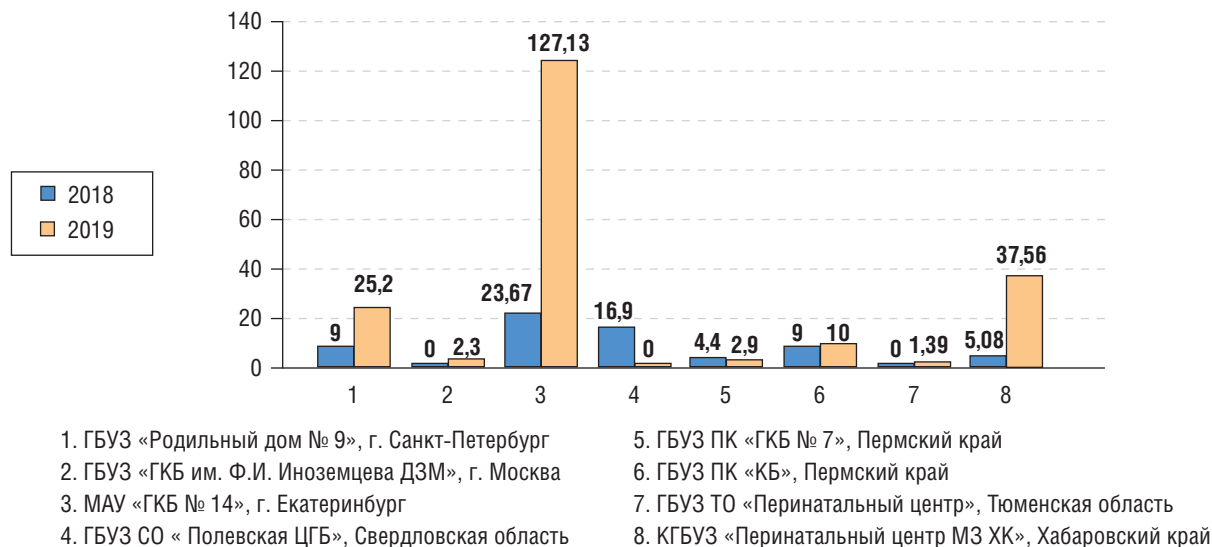


Рис. 6. Заболеваемость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди родильниц после операции кесарева сечения на 1000 родов (результаты Пилотного проекта за 2018–2019 гг.)

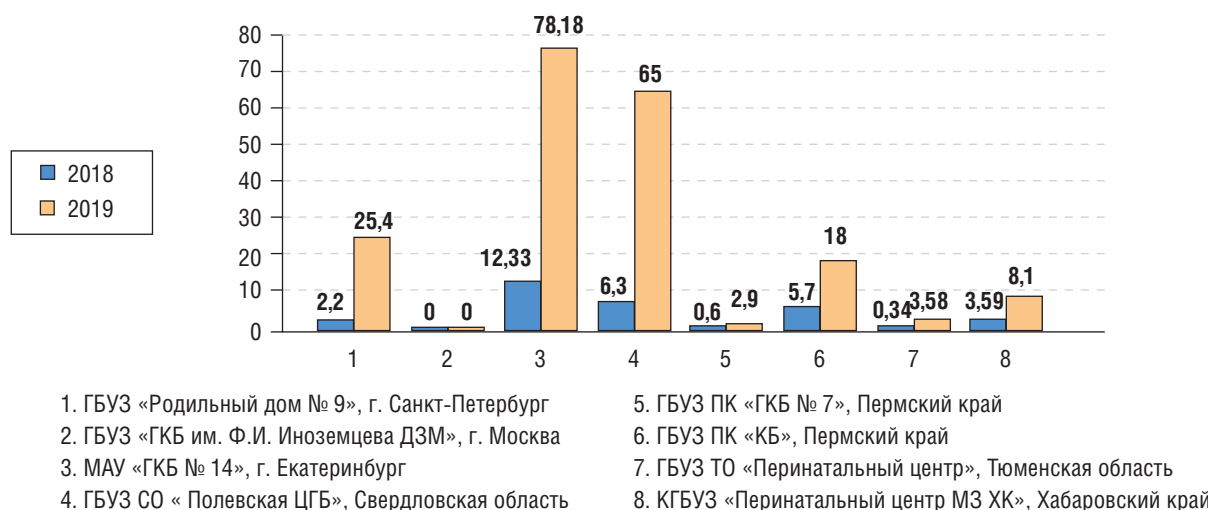


Рис. 7. Заболеваемость инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди родильниц после самопроизвольных родов (результаты Пилотного проекта за 2018–2019 гг.)

Ведущей составной частью учета инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, являются сведения об их этиологической структуре. Однако в настоящее время мы не имеем об этом полноценной информации из-за отсутствия микробиологических лабораторий в акушерских стационарах, в том числе и в учреждениях третьего уровня — перинатальных центрах, а 80% имеющихся микробиологических лабораторий используют уже устаревшие ручные, на сегодняшний день низкотехнологичные методики исследований, что не дает возможности с использованием микробиологической диагностики обеспечить современный уровень перинатальной медицины в стране. Современная перинатальная медицина нуждается в высокотехнологичной микробиологии, дающей возможность проводить быстрый и точный скрининг на инфекции, оперативно изучать штаммовое разнообразие циркулирующих в стационарах возбудителей, выявлять доминирующие клоны и гены резистентности, прогнозировать их распространение.

Несмотря на то что этиологическая структура ранних неонатальных инфекций и послеродовых осложнений известна и, казалось бы, что это «простые» бактерии, среди которых большая группа условно-патогенных микроорганизмов, такие как кишечная палочка, золотистый стафилококк, стрептококк группы В, гарднерелла, однако в отношении их до сих пор не достигнуто понимания, в какой момент и при каких условиях эти бактерии развивают свой патогенный потенциал, к тому же в последние годы наблюдаются значительные изменения их фенотипических свойств и появление устойчивости к антимикробным препаратам.

В Центре изучение этиологии и свойств (в том числе патогенности и антибиотикорезистентности) возбудителей инфекций у матерей и новорожденных ведется на протяжении многих лет, но именно в последние годы стало наблюдаться нарастание устойчивости кишечной палочки (*Escherichia coli*) к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином в амбулаторном звене, появляются штаммы с повышенной вирулентностью. Считается, что одной из основных причин развития антибиотикорезистентности является широкое использование антимикробных препаратов, назначение которых в медицинской практике часто происходит без микробиологического обследования пациентов [9].

До сих пор остается открытым вопрос о причине высокой смертности новорожденных при инфекциях,

вызванными стрептококками группы В (*Streptococcus agalactiae*), и обладают ли определенные клоны повышенной вирулентностью. Отмечена корреляция некоторых серотипов и сиквенс-типов *S. agalactiae* с особенностями течения заболеваний. Из 10 различных серотипов (Ia, Ib, II–IX) большинство случаев менингита у новорожденных вызвано штаммами III серотипа. Возбудителями 97% инвазивных инфекций, вызванных стрептококками группы В, у новорожденных во всех географических регионах являются *S. agalactiae* пяти серотипов (Ia, Ib, II, III и V), при этом доминирует серотип III [10]. Возбудителями большинства случаев заболеваний взрослых, вызванных *S. agalactiae*, являются серотипы V, Ia и III. Однако такая корреляция наблюдается далеко не во всех случаях, поэтому необходимо дальнейшее изучение этого опасного возбудителя.

Подтверждается корреляция генов патогенности с общей вирулентностью штаммов *S. agalactiae*. Например, показано, что наличие входящих в острова патогенности PAI-A и PAI-A1 генов *sspB* коррелирует с инфекциями урогенитального тракта [10]. Проведенные совместно с ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (член-корреспондент РАН А.Н. Суворов) и ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (академик РАН Н.И. Брико) исследования показали, что преобладающие серотипы среди клинических и колонизирующих слизистые штаммов *S. agalactiae* соответствуют данным по распространенности серотипов по всему миру, гены патогенности *sspB* семейства более характерны для стрептококков группы В, колонизирующих беременных и новорожденных.

Серьезно настораживает нарастание в амбулаторном звене штаммов *S. agalactiae* с генами резистентности к препаратам, применяемым для профилактики и лечения послеродовых осложнений и внутриутробных инфекций у новорожденных. Среди протестированных нами 2312 изолятов *S. agalactiae* (рис. 8) частота выявления резистентных штаммов в 2019 г. по сравнению с 2016 г. выросла к клиндамицину с 24 до 38%, к эритромицину — с 27,3 до 46,8%, появились штаммы, устойчивые к нитрофурантоину, — 5,9%.

Проведенное нами исследование по изучению чувствительности 117 клинических изолятов *Gardnerella vaginalis* показало высокую частоту выявления штаммов, устойчивых к основному препарату для лечения бакте-



Рис. 8. Чувствительность *Streptococcus agalactiae* (n = 2312) к антимикробным препаратам (данные ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России): А — клиндамицин; Б — эритромицин; В — нитрофурантоин

риального вагиноза, — метронидазолу (80%), что делает нецелесообразным дальнейшее использование препарата при лечении данного состояния и во многом объясняет причины неудач в лечении острых бактериальных вагинозов у женщин и перехода их в хронические формы, приводящие к восходящему инфицированию и, как следствие, бесплодию или внутриутробным инфекциям плода (рис. 9).

Результаты молекулярного типирования 123 штаммов *G. vaginalis*, выделенных из вагинального отделяемого женщин с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза, протекающего как с клиническими проявлениями, так и бессимптомно, позволили разделить штаммы гарднерелл на три подгруппы, для каждой из которых определены специфические участки последовательностей района межгенного спейсера (ITS), расположенного между генами 16S- и 23S-рРНК [11]. Обнаружены корреляции принадлежности штамма к той или иной подгруппе с особенностями течения бактериального вагиноза. Анализ результатов полногеномного высокопроизводительного секвенирования трех штаммов *G. vaginalis*, относящихся к трем разным подгруппам, выявил сильные отличия в длине генома и наборе факторов патогенности, что позволяет сделать предположение о различном уровне вирулентного потенциала штаммов, относящихся к разным подгруппам. Получен-

ные данные согласуются с результатами других исследователей, которые с помощью аналогичных методов выделяют три-четыре подгруппы гарднерелл, существенно отличающихся друг от друга генетически [12, 13].

Проблема стафилококковых инфекций в родовспоможении далеко не нова, но по настоящее время решить ее не удается, несмотря на введение новых принципов госпитальной эпидемиологии. Наблюдаются значительные изменения в популяциях как золотистого, так и коагулазонегативных стафилококков. Серьезное беспокойство вызывает появление штаммов со сниженной чувствительностью и даже устойчивостью к препаратам резерва — ванкомицину и линезолиду. Совместно с ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург (профессор С.В. Сидоренко), показано, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных Центра циркулируют два линезолид-устойчивых клона: ST2 *S. hominis* и ST2 *S. epidermidis*. У изолятов клона ST2 *S. hominis* устойчивость к линезолиду обусловлена наличием гена *cfr* в сочетании с мутацией G2576T в гене 23S рРНК, тогда как у изолятов клона ST2 *S. epidermidis* нет гена *cfr*, а устойчивость к линезолиду обусловлена мутацией G2576T в гене 23S рРНК и некоторыми мутациями в генах *rpl2* и *rpl3*, кодирующих рибосомальные белки.

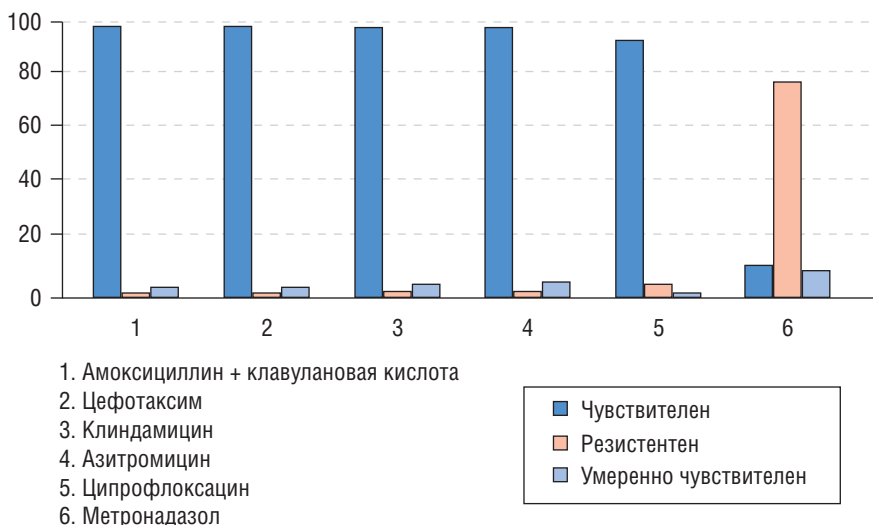


Рис. 9. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Gardnerella vaginalis* (n = 117) (данные ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, 2019 г.)

Колонизация такими штаммами может стать причиной тяжелого течения позднего неонатального сепсиса и смертности новорожденных.

В настоящее время существуют и активно используются в клинической практике тест-системы для выявления молекулярно-генетических маркеров антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также для выявления клинически важных штаммов, имеющих те или иные молекулярно-генетические особенности (например, продукция определенных токсинов). Однако со временем появляются и распространяются штаммы с новыми детерминантами резистентности и патогенности, меняется представленность штаммов с уже известными детерминантами в общей популяции микроорганизмов. В связи с чем научные исследования по выявлению новых молекулярно-генетических детерминант антибиотикорезистентности и патогенности микроорганизмов крайне важно проводить на более широкой выборке штаммов от пациентов различного профиля в разных регионах Российской Федерации. В первую очередь это имеет практическое значение для принятия решения о динамическом изменении существующих тест-систем.

Таким образом, роль медицинской микробиологии сегодня стала намного более яркой и значимой, а развитие медицинской микробиологии в системе родовспоможения является первостепенной и крайне важной задачей.

Требуется расширение и внедрение обязательного скрининга на вирусные и бактериальные патогены у беременных на различных сроках гестации (1-, 2- и 3-й триместры) и в родах для предотвращения развития инфекций как у женщин, так и у новорожденных.

Крайне важно изменение восприятия инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, как реально существующих, а не «скрытых» инфекций. Для этого следует объединить усилия Минздрава России, Роспотребнадзора и Фонда обязательного ме-

дицинского страхования, модернизировать принципы подготовки новых кадров, а именно госпитальных эпидемиологов, специалистов по антимикробной терапии и врачей медицинских микробиологов. Необходимо внедрить во всех ПЦ систему профилактики и контроля госпитальной инфекции в виде методических рекомендаций. Такие методические рекомендации на сегодня разработаны Центром для отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных [14].

Требуется стандартизация алгоритмов микробиологического контроля и мониторинга колонизации новорожденных, в первую очередь в отделениях реанимации, что позволит оперативно реагировать на изменения эпидемиологической обстановки в конкретном стационаре и явится базой для обоснования антибиотикополитики и разработки санитарно-противоэпидемических мероприятий в условиях конкретных перинатальных центров.

Должено на заседании Бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН, 8 октября 2020 г.

Дополнительная информация

Источник интересов. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Т.В. Припутневич — формирование идеи и написание статьи, обзор литературы, анализ собственных данных и результатов исследования; Л.А. Любасовская — анализ данных, участие в написании статьи; М.П. Шувалова — общее руководство работой и редакция статьи; Е.Н. Байбарина — общее руководство работой и редакция статьи; Г.Т. Сухих — общее руководство работой и редакция статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 9 декабря 2013 г. № 2302-р «Об утверждении Программы развития перинатальных центров в РФ» (с изменениями и дополнениями от 18 октября 2014 г., 28 декабря 2016 г.; Распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. № 2890-р в раздел III внесены изменения, вступившие в силу с 1 января 2017 г.). [Order of the Government of the Russian Federation of December 9, 2013, No. 2302-r «On approval of the Program for the development of perinatal centers in the Russian Federation» (with amendments and additions on October 18, 2014, December 28, 2016 by the Order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2016 No. 2890-p, Section III has been amended that came into force on January 1, 2017). (In Russ.)] Available from: <https://base.garant.ru/70529232/> (accessed: 05.02.2021).
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи». [Law of Ministry of Health of the Russian Federation of December 21, 2011 No. 1687n «O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ee vydachi». (In Russ.)] Available from: <https://base.garant.ru/70113066/> (accessed: 05.02.2021).
3. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation of November 21, 2011 No. 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)] Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g> (accessed: 05.02.2021).
4. Национальный проект «Здоровье» [Интернет]. М., 2006. [National project «Zdorov'e». Moscow; 2006. (In Russ.)] Available from: <https://www.webfoms.ru/page/page/view/6> (accessed: 05.02.2021).
5. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Дубоделов Д.В., и др. Эффективная профилактика и лечение ИСМП в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации: нерешенные вопросы организации и контроля // Вестник Росздравнадзора. — 2017. — № 4. — С. 34–41. [Priputnevich TV, Ljubasovskaya LA, Dubodelov DV, et al. Effective prevention and therapy of nosocomial infections in maternity units of the Russian Federation: unresolved issues of organization and control. Vestnik Roszdravnadzora. 2017;(4):34–41. (In Russ.)]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal

- Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2019. 254 p. (In Russ.)]
7. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2018. — № 1. — С. 6–14. [Naygovzina NB, Popova AYu, Biryukova EE, et al. Optimization of the system of measures for control and prevention of healthcare-associated infections, in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2018;(1):6–14. (In Russ.)]
 8. *Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года.* Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. [*Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030.* Order of the government of the Russian Federation of September 25, 2017 No. 2045-r. (In Russ.)] Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/#1000> (accessed: 05.02.2021).
 9. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Дубоделов Д.В., и др. Результаты пилотного проекта по изучению распределения и интенсивности циркуляции штаммов возбудителей (в том числе резистентных) инфекционных заболеваний среди беременных, родильниц и новорожденных в регионах Российской Федерации // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2018. — Т. 20. — № S1. — С. 35–36. [Priputnevich TV, Lyubasovskaya LA, Dubodelov DV, et al. Rezul'taty pilotnogo proekta po izucheniyu raspredeleniya i intensivnosti cirkulyatsii shtammov vzbuditelej (v t.ch. rezistentnyh) infektsionnyh zabolevanij sredi beremennyh, rodil'nic i novorozhdennyh v regionah Rossijskoj Federacii. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2018;20(S1):35–36. (In Russ.)]
 10. Suvorov A, Grabovskaja K, Savicheva A, et al. Determination of group B streptococcal genes encoding putative adherence factors in GBS clinical strains. *International Congress Series.* 2006;1289:227–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ics.2005.11.026>
 11. Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю., Байрамова Г.Р., Межевитинова Е.А., и др. Молекулярное типирование штаммов *Gardnerella vaginalis*, выделенных у женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза // *Бактериология.* — 2018. — Т. 3. — № 4. — С. 26–32. [Priputnevich TV, Muravyova VV, Donnikov AE, Trofimov DYU, Bayramova GR, Mezhevitinova EA, et al. Molecular typing of Gardnerella vaginalis strains determined in women of reproductive age with verified diagnosis of bacterial vaginosis. *Bacteriology.* 2018;3(4):26–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2018-4-26-32>
 12. Ahmed A, Earl J, Retchless A, et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with speciation into genovars. *J Bacteriol.* 2012;194(15):3922–3937. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.00056-12>
 13. Balashov SV, Mordechai E, Adelson ME, Gyga SE. Identification, quantification and subtyping of Gardnerella vaginalis in noncultured clinical vaginal samples by quantitative PCR. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt2):162–175. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.066407-0>
 14. Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., и др. Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах. Методические рекомендации // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 108–126. [Ionov OV, Kirtbaya AR, Balashova EN, et al. System for nosocomial disease prevention and control in resuscitation and intensive care units (patient's rooms) for newborns in obstetric hospitals and children's hospitals. Methodical guidelines. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017;(3):108–126. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н. [*Tatiana V. Priputnevich*, MD, PhD];

адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [address: 4 Oparina str., 117997, Moscow, Russia];

e-mail: priput1@gmail.com, SPIN-код: 8383-7023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Любасовская Людмила Анатольевна, к.м.н. [*Lyudmila A. Lyubasovskaya*, MD, PhD]; e-mail: labmik@yandex.ru, SPIN-код: 5558-8826, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-9940>

Шувалова Марина Петровна, к.м.н., доцент [*Marina P. Shuvalova*, MD, PhD, Assistant Professor];

e-mail: m_shuvalova@oparina4.ru, SPIN-код: 2338-6512, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6361-9383>

Байбарина Елена Николаевна, д.м.н., профессор [*Elena N. Baibarina*, MD, PhD, Professor];

e-mail: baibarina@mail.ru, SPIN-код: 1989-0140, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6262-3559>

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Gennady T. Sukhikh*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: g_sukhikh@oparina4.ru, SPIN-код: 9374-5710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>

Л.А. Демидчик, В.В. Ли, Д.А. Клюев, Р.Е. Бакирова,
В.Б. Молотов-Лучанский, Е.В. Позднякова,
И.В. Бейникова, С.С. Бобырев

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование

Обоснование. Токсическая нефропатия является одним из широко распространяющихся патологических синдромов или осложнений как при остром отравлении лекарственными средствами, так и при остром отравлении алкоголем. Течение нефропатии продолжительно во времени, носит необратимый и прогрессирующий характер. Опыт последних лет показывает «нечувствительность» сывороточного креатинина к ранним стадиям поражения почек. Ранний маркер острого повреждения почек (Neutrophil gelatinase associated lipocalin или NGAL) был показан в качестве предпочтительного маркера острого повреждения почек в различных клинических условиях. Однако аналогичных исследований и оценки NGAL в сыворотке у пациентов с токсической нефропатией не проводилось. Наличие маркеров открывает возможность более раннего выявления, своевременного лечения и предотвращения прогрессирования заболевания до хронической болезни почек (ХБП), что может улучшить прогноз пациента. **Цель исследования** — изучить уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Кроме того, было изучено влияние скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на уровень NGAL в сыворотке. **Методы.** Это проспективное кросс-секционное исследование было проведено на базе биохимической лаборатории Карагандинского медицинского университета совместно с токсикологическим отделением Областного медицинского центра (с января 2018 г. по октябрь 2019 г.). В исследование были включены 89 пациентов с острым алкогольным отравлением и 50 пациентов с отравлением лекарственными средствами. 25 здоровых доноров (контрольная группа) и 25 пациентов с ХБП служили группами сравнения. Уровень NGAL в сыворотке крови измеряли с использованием коммерчески доступного набора ИФА. **Результаты.** Выявлено значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови в обеих группах пациентов с нефропатиями, вызванными как отравлением алкоголем, так и отравлением лекарственными средствами, по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,01$). Однако не обнаружено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии. После ранжирования показателей СКФ было выявлено, что СКФ не влияла на уровень NGAL в сыворотке ($F = 2,21$; $p = 0,12$), и увеличение концентрации NGAL наблюдалось как при «пониженной», так и при «повышенной» СКФ относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень NGAL у пациентов с ХБП 1-й и 2-й стадий не отличался от значений контрольной группы и друг от друга. **Заключение.** Результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке не только у пациентов с токсическими нефропатиями, но и у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек.

Ключевые слова: NGAL, острое отравление алкоголем, лекарственные отравления, нефропатия, СКФ

Для цитирования: Демидчик Л.А., Ли В.В., Клюев Д.А., Бакирова Р.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Позднякова Е.В., Бейникова И.В., Бобырев С.С. Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование. *Вестник РАМН.* 2021;76(2):142–148. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1392>

Обоснование

В последние годы количество лекарственных поражений почек стало гораздо более частым в практике врачей всех специальностей [1]. Причиной является постоянное расширение арсенала лекарств. Любой препарат может обладать потенциальной нефротоксичностью, способствующей развитию токсической нефропатии. Например, за последние 20 лет в структуре причин терминальной стадии почечной недостаточности значительно возросла роль анальгетического повреждения [2]. Кроме того, недавний большой анализ базы данных касался потенциального риска острого повреждения почек (ОПП), связанного с антипсихотическими препаратами [3, 4] и цитотоксическим действием трициклических антидепрессантов [5–8]. Токсическая нефропатия также является одним из патологических синдромов или осложнений при остром отравлении алкоголем [9]. Изменения обусловлены прямым токсическим воздействием высоких концентраций этанола и ацетальдегида на почечную

ткань. Таким образом, общее название «нефропатия» означает группу вторично вызванных заболеваний почек, в конечном итоге приводящих к развитию нефросклероза, который является морфологической основой хронической почечной недостаточности (ХПН). Токсическая нефропатия чаще всего связана с повреждением тубулоинтерстициального компартамента и проявляется либо как острое повреждение канальцев, либо как острый интерстициальный нефрит.

Течение нефропатии пролонгировано во времени, носит необратимый и прогрессирующий характер. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по концентрации креатинина в сыворотке), прогрессирующее с тяжестью нефропатии, остается основным диагностическим критерием. Однако опыт последних лет, в частности диабетической нефропатии, показывает «нечувствительность» сывороточного креатинина к ранним стадиям поражения почек и его неспособность обнаружить доклиническую стадию, так как сывороточный креатинин повышается только когда утрачивается функция

более 50% нефронов [10, 11]. Поздняя диагностика существенно снижает эффективность лечебных мероприятий, а факт перенесенного острого повреждения почек повышает риск ХПН. Для ранней диагностики диабетической нефропатии и выявления повреждений почек было предложено использовать липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), уровень которого в плазме или моче постепенно возрастает при развитии ренальных дисфункций [12–14]. NGAL был показан эффективным маркером при ранней диагностике острого повреждения почек в различных клинических условиях [15–17]. Однако аналогичных исследований и изучения уровня NGAL в сыворотке у пациентов с токсической нефропатией не проводилось. Нет сомнений в том, что наличие маркеров открывает возможность более раннего выявления, своевременного лечения и предотвращения прогрессирования заболевания до ХПН, что может улучшить прогноз пациента.

Цель исследования — изучить уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Дополнительно в исследовании оценивалось влияние СКФ на уровень NGAL в сыворотке.

Методы

Дизайн исследования

Это проспективное кросс-секционное исследование уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек, проведенное.

Для сравнения уровня NGAL в сыворотке крови в исследуемых группах был применен дисперсионный анализ.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были диагностированные случаи острого отравления алкоголем и острые отравления лекарственными средствами как с установленной нефропатией, так и без признаков повреждения почек.

Диагностика отравления алкоголем проводилась в соответствии с протоколом «Токсическое действие алкоголя (взрослые и дети)», рекомендованным Экспертным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (30.10.2015). Подтверждение диагноза основывалось на полной истории болезни, объективном обследовании, лабораторных анализах и определении концентрации алкоголя в крови. В дополнение к объективным данным и лабораторным тестам (отношение АСТ/АЛТ, активность ГГТ в сыворотке) был использован опросник CAGE для подтверждения острого отравления алкоголем и исключения хронической алкогольной интоксикации.

Острое отравление лекарственными средствами было диагностировано с учетом истории употребления препаратов физикальным обследованием в соответствии с клиническим протоколом, рекомендованным Экспертным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (25.08.2016). Лекарственные нефропатии были вызваны психотропными средствами. Все пациенты в этой группе имели отравление трициклическими антидепрессантами (в 90,1% случаев это был amitriptylin) с суицидальной целью. Около 45,8% пациентов имели доступ к препаратам ввиду наличия родственников с разными типами психологических расстройств, в остальных случаях средства были выписаны.

L.A. Demidchik, V.V. Lee, D.A. Klyuyev, R.Y. Bakirova, V.B. Molotov-Luchanskiy,
Y.V. Pozdnyakova, I.V. Beinikova, S.S. Bobyrev

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Patients with Toxic Nephropathies. Prospective Study

Background. Drug induced kidney disorder (DIKD) is a frequent adverse event which contributes to morbidity and even incapacitation. Toxic nephropathy also is one of the pathological syndromes or complications in acute alcohol poisoning (AAP). Recent years experience shows the “insensitivity” of serum creatinine to the early stages of kidney damage. NGAL has been shown as a preferred marker of acute kidney damage in a variety of clinical settings. However, no similar studies of serum NGAL have been performed in patients with toxic nephropathy. The presence of markers discovers the possibility of earlier detection, timely treatment and prevention of disease progression to chronic kidney disease (CKD), which can improve the patient’s prognosis. **Aims** — to study serum NGAL levels in patients with AAP and DIKD with clinically diagnosed nephropathy and without signs of kidney damage. The effect of glomerular filtration rate (GFR) on serum NGAL levels was studied. **Materials.** This prospective cross-sectional study was conducted on the basis of the biochemical laboratory of the Karaganda Medical University in conjunction with the toxicological department of the Regional Medical Center (from January 2018 to October 2019). The study included 89 patients with AAP and 50 patients with DIKD. 25 healthy donors (control group) and 25 patients with CKD served as comparison groups. Serum NGAL levels were measured using a commercially available ELISA kit. **Results.** We detected the increased serum NGAL level in both groups with drug-induced nephropathy and nephropathy, caused by AAP compared with the control group values ($p < 0.01$). However, there were no significant differences in NGAL level, depending on the type of toxic nephropathy. After ranking the GFR, it was revealed that GFR did not affect the serum NGAL level ($F = 2.21$; $p = 0.12$) and its increase was observed both at “reduced” and “increased” GFR relative to the control group values ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results of our study showed a multiple increase in the concentration of NGAL in serum not only in patients with toxic nephropathy, but also in patients with “increased” GFR, even in the absence of clinical and laboratory signs of impaired renal function.

Keywords: NGAL, alcohol, drug toxicity, nephropathy, GFR

For citation: Demidchik LA, Lee VV, Klyuyev DA, Bakirova RY, Molotov-Luchanskiy VB, Pozdnyakova YV, Beinikova IV, Bobyrev SS. Serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Patients with Toxic Nephropathies. Prospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):142–148. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1392>

ны невропатологом и психотерапевтом для лечения бессонницы (24,8%) и депрессии (29,4%).

Нефропатии были диагностированы нефрологом в соответствии объективным исследованием, параметрами мочи (протеинурия, макро/микрогоматурия, цилиндрурия, снижение относительной плотности мочи) и сниженной СКФ, которую рассчитывали в соответствии с концентрацией креатинина в сыворотке, используя формулу СКД–ЕРІ (единица измерения — мл/мин/1,73 м²). Согласно данным литературы, расчет СКФ по Кокрофту–Гаулту выявляет завышенное значение, а по формуле MDRD — ее заниженное значение истинной СКФ, что не позволяет диагностировать поражение почек на ранних стадиях. Таким образом, нами была выбрана формула расчета СКФ по СКД–ЕРІ как оптимальный метод оценки функции почек [18]. Кроме того, СКД–ЕРІ позволяет выявить больных с гиперфилтрацией, учитывает расовую принадлежность и не требует предварительного определения веса пациента, что особенно затруднено в токсикологическом отделении при поступлении пациентов с острым отравлением алкоголем в коматозном состоянии.

Критерии исключения из исследования: хроническая алкогольная интоксикация, алкогольный или вирусный гепатит, наличие острых инфекционно-воспалительных процессов других органов в течение периода исследования, а также острый или хронический пиелонефрит инфекционной этиологии, острый или хронический гломерулонефрит, диабет и/или диабетическая нефропатия, ожирение, гестационная нефропатия. Кроме того, лица младше 18 лет и старше 50 лет не были включены в исследование.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе биохимической лаборатории научно-исследовательского центра Карагандинского медицинского университета совместно с токсикологическим отделением Областного медицинского центра г. Караганды. Исследование охватывало острые алкогольные и лекарственные отравления и включало лиц не моложе 18 и не старше 50 лет.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с января 2018 г. по октябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Забор крови для лабораторных тестов и определения концентрации NGAL в сыворотке производился утром на второй день госпитализации, поскольку считается, что этого времени достаточно для реакции сывороточного креатинина в случае острого отравления алкоголем [17]. Отбор крови производился в стерильных условиях с соблюдением правил антисептики. Для забора крови и транспортировки использовались вакутейнеры. Кровь стабилизировалась гепарином. Все анализы крови проводились в течение 2 ч после ее забора.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определение концентрации NGAL в сыворотке крови проводилось однократно для каждого участника исследования.

Дополнительные исходы исследования. Изучалось влияние СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами.

Анализ в подгруппах

В исследовании все пациенты с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков нефропатии. Кроме того, для изучения влияния СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами условно ранжировали индексы СКФ на три группы: от 90 до 120 мл/мин/1,73 м² — «нормальная»; выше 120 мл/мин/1,73 м² — «повышенная» (с 121 до 140); менее 90 мл/мин/1,73 м² — «пониженная» (с 50 до 89).

Методы регистрации исходов

Оценка уровня NGAL в сыворотке крови осуществлялась с использованием коммерчески доступного набора ИФА (affymetrix eBioscience, Вена, Австрия); единица измерения — нг/мл.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды» (присвоенный номер решения — 47, протокол заседания № 18 от 16.05.2019) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Информированное согласие было получено от всех пациентов и здоровых лиц до их включения в исследование. За время пребывания в стационаре все пациенты получали стандартную терапию, объем которой определялся в зависимости от степени тяжести отравления и развившихся осложнений.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Для предварительного расчета размера выборки и достижения мощности статистических критериев не менее 80% было проведено пилотное исследование с определением средних значений и стандартного отклонения показателей NGAL сыворотки как в контрольной группе, так и в группах сравнения. Далее с применением калькулятора программы Statistica был произведен расчет размера выборки.

Методы статистического анализа данных. Для анализа полученных данных использовалась программа Statistica, версия 10 (StatSoft, Russia). Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для независимых переменных [18] использовался для определения значимых различий между исследуемыми группами. Выбор данного статистического метода обусловлен нормальным законом распределения изучаемых показателей (критерий Шапиро–Уилка, $p > 0,05$) и однородностью дисперсий (тест Левена, $p = 0,591$) [19]. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для идентификации пар выборок, отличающихся друг от друга средними значениями, использовали апостериорный критерий парных сравнений (post hoc) Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрической корреляции Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 89 пациентов с острым отравлением алкоголем (в том числе 30 пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем)

и 50 пациентов с острым отравлением лекарственными средствами (включая 25 пациентов с лекарственно-индуцированной нефропатией). Группами сравнения служили 25 здоровых доноров (контрольная группа) и 25 пациентов с ХБП (стадии 1, $n = 15$, и стадии 2, $n = 10$). Все участники исследования были в основном представлены мужчинами (90%) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст — 33,8; SD — 5,7). Контрольную группу представляли лица без клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, без признаков острого отравления алкоголем (подтвержденных отсутствием алкоголя в крови), хронического воздействия алкоголя или отравления лекарственными препаратами. ХБП была диагностирована в соответствии с критериями, рекомендованными KDIGO 2012. Обязательным условием для диагностики ХБП стадий 1 и 2 с нормальной или повышенной СКФ, а также у пациентов с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) было наличие признаков поражения почек (выявление маркеров поражения почек, в частности повышенной альбуминурии/протеинурии, сохраняющейся не менее 3 мес.). У 82% пациентов с ХБП наблюдалась стадия ремиссии.

Основные результаты исследования

Уровень NGAL в сыворотке у пациентов с нефропатиями, вызванными острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами, по сравнению с контрольной группой и пациентами с ХБП представлен в табл. 1. Мы обнаружили повышенный уровень NGAL в сыворотке в обеих группах пациентов с нефропатией по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,01$). Уровень NGAL у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, в 5 раз превышал значения контрольной группы и превысил значения ХБП стадии 1. Тем не менее не выявлено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии. Так, у пациентов с лекарственно-индуцированной нефропатией и нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, не было статистически значимых различий по уровню NGAL в сыворотке. Тем не менее максимальные значения, достигающие 1177 нг/мл, были обнаружены у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем. Уровень NGAL в сыворотке у пациентов с ХБП стадий 1 и 2 не отличался от значений контрольной группы и друг от друга (см. табл. 1).

Ранее было показано, что у пациентов с ХБП/ХПН повышение уровня NGAL в моче значительно коррелирует с повышением концентрации креатинина в сыворотке, степенью снижения СКФ и выраженностью протеинурии [12]. В нашем исследовании мы также обнаружили обратную корреляцию между концентрацией NGAL в сыворот-

ке и СКФ у пациентов с ХБП 1, 2 ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Тем не менее наличие этого эффекта не было подтверждено у пациентов с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами, и не выявлено значимой корреляции между уровнем NGAL в сыворотке и СКФ или концентрацией креатинина в сыворотке. Кроме того, корреляционный анализ показал, что уровень NGAL в сыворотке крови не коррелировал с концентрацией алкоголя в крови, в то время как СКФ коррелировала с концентрацией алкоголя в крови ($r = 0,3$; $p < 0,05$), и чем выше была концентрация алкоголя, тем выше СКФ.

Дополнительные результаты исследования

Чтобы изучить влияние СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами, мы условно ранжировали индексы СКФ на три группы: от 90 до 120 мл/мин/1,73 м² — «нормальная» СКФ; выше 120 мл/мин/1,73 м² — «повышенная» СКФ (с 121 до 140) и менее 90 мл/мин/1,73 м² — «пониженная» СКФ (с 50 до 89). Следует отметить, что у всех пациентов с нефропатиями выявлена пониженная СКФ (в качестве диагностического критерия), в то время как у пациентов с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами без признаков поражения почек она наблюдалась как нормальная, так и повышенная. Мы обнаружили, что СКФ не влиял на уровень NGAL в сыворотке ($F = 2,21$; $p = 0,12$) и увеличение концентрации NGAL наблюдалось как при «пониженной», так и «повышенной» СКФ только относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$). Этот эффект был обнаружен как у пациентов с острым отравлением алкоголем, так и у пациентов с отравлениями лекарственными средствами. Уровень NGAL в сыворотке крови в зависимости от СКФ у пациентов с отравлениями лекарственными средствами и острым отравлением алкоголем представлен в табл. 2 и 3 соответственно. Влияние пола было исключено, поскольку в исследовании преобладали мужчины.

Нежелательные явления

По завершении исследования и в процессе его реализации отсутствовали нежелательные явления и последствия.

Обсуждение

В нашем исследовании мы изучали уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Также мы оценили

Таблица 1. Уровень NGAL в сыворотке крови у пациентов с нефропатиями и группах сравнения

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			–95%-й	+95%-й
Контрольная группа ($n = 25$)	98,17	85,13	62,22	134,12
Лекарственно-индуцированная нефропатия ($n = 25$)	361,30*	199,05*	218,91*	503,69*
Нефропатия, вызванная острым отравлением алкоголем ($n = 30$)	569,42* [§]	402,11* [§]	346,74* [§]	792,10* [§]
ХБП стадия 1 ($n = 15$)	162,32	99,61	85,75	238,88
ХБП стадия 2 ($n = 10$)	276,36	124,86	160,89	391,84

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$. [§] Достоверность различий с ХБП стадии 1, $p < 0,03$. ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Уровень NGAL в сыворотке в зависимости от СКФ у пациентов с острыми отравлениями лекарственными средствами и контрольной группе

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			–95%-й	+95%-й
Контрольная группа (n = 25)	98,17	85,13	62,22	134,12
«Нормальная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 13)	276,48	314,72	94,76	458,19
«Повышенная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 12)	386,70*	395,95*	158,08*	615,31*
«Пониженная» СКФ, лекарственно-индуцированная нефропатия (n = 25)	361,30*	199,05*	218,91*	503,69*

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Уровень NGAL в сыворотке в зависимости от СКФ у пациентов с острым отравлением алкоголем и контрольной группе

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			–95%-й	+95%-й
Контрольная группа (n = 25)	98,17	85,13	62,22	134,12
«Нормальная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 35)	266,17	158,08	153,09	379,25
«Повышенная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 24)	508,46*	390,58*	347,23*	669,68*
«Пониженная» СКФ, нефропатия, вызванная острым отравлением алкоголем (n = 30)	569,42*	402,11*	346,74*	792,10*

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

влияние СКФ (рассчитанной по сывороточному креатинину) на уровень NGAL в сыворотке и рассмотрели возможность использования NGAL сыворотки для раннего выявления поражения почек у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами. Тем не менее в нашем исследовании уровень NGAL в сыворотке крови был определен однократно и не осуществлялось изучения его концентрации в динамике прогрессирования поражения почек.

Резюме основного результата исследования

Мы обнаружили статистически значимый рост уровня NGAL в сыворотке в обеих группах пациентов с нефропатией по сравнению со значениями контрольной группы. При этом уровень NGAL у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, превышал не только значения контрольной группы, но и значения ХБП стадии 1. Не выявлено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии и уровень NGAL в сыворотке у пациентов с ХБП стадии 1 и стадии 2 не отличался от значений контрольной группы и друг от друга. Результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке не только у пациентов с токсическими нефропатиями, но и у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек.

Обсуждение основного результата исследования

Небольшое повышение уровня NGAL в сыворотке, выявленное у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами с «нормальной» СКФ без клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, по нашему мнению, возможно из-за прямого воздействия этанола и лекарств

на печень. Кроме того, у всех пациентов был лейкоцитоз с высоким процентом сегментированных нейтрофилов. Ранее сообщалось, что печень и нейтрофилы являются источниками NGAL в крови [15]. В нашем исследовании мы не обнаружили корреляции между концентрацией алкоголя в крови и уровнем NGAL в сыворотке. Корреляция между СКФ и концентрацией алкоголя в крови обусловлена влиянием этанола. Механизмы увеличения СКФ в случае острым отравлением алкоголем были подробно описаны и связаны главным образом с гипертонической дегидратацией и повышением осмолярности плазмы крови [20]. Следует обратить внимание, что тот же механизм лежит в основе увеличения СКФ в случае диабетической нефропатии вследствие гипергликемии.

Во-первых, результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с токсическими нефропатиями с «пониженной» СКФ. Во-вторых, наше исследование продемонстрировало многократное повышение концентрации NGAL в сыворотке у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек. Этот эффект был обнаружен у пациентов с острым отравлением алкоголем, а также у пациентов с острыми отравлениями лекарственными средствами. По нашему мнению, «повышенная» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек может рассматриваться как «доклиническая стадия» повреждения почек и высокий риск развития нефропатии. Эта ситуация аналогична другой, наблюдаемой у пациентов с сахарным диабетом, у которых микроальбуминурия часто сопровождается повышением СКФ и рассматривается как начальная стадия диабетической нефропатии. Также было показано, что начальная стадия поражения почек при гипертонии также проявляется

повышением СКФ, а на более поздних ее стадиях — снижением [21]. Таким образом, СКФ отражает ранние, промежуточные и более поздние стадии поражения почек, однако изменения СКФ не носят однозначный характер. Мы предлагаем рассматривать повышение СКФ в сочетании с повышением концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами как стадию, предшествующую нефропатии, даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек. Очевидно, что изменения в почках обратимы именно на «доклинической стадии» в случае устранения этиологического фактора и соответствующей терапии. В то время как при диагностированной нефропатии, даже в случае устранения этиологического фактора, функция почек прогрессивно ухудшается, и, как исход, — стадия ХПН [12]. Однако главный вопрос, почему и вследствие каких механизмов возникшие вначале обратимые изменения в почках продолжают неизбежно прогрессировать даже при устранении этиологического фактора, пока не нашел исчерпывающего ответа.

Следует обратить внимание, что у пациентов с ХБП стадий 1 и 2 не было значительного увеличения концентрации NGAL в сыворотке. Однако ранее сообщалось, что у пациентов с прогрессирующей ХБП уровень сывороточного NGAL был выше по сравнению с пациентами без прогрессирования. В связи с этим было выдвинуто предположение, что сывороточный креатинин или СКФ являются маркерами числа функционирующих нефронов, в то время как NGAL в сыворотке или моче является показателем текущей активности повреждения почек [22]. В нашем исследовании, как было указано ранее, большинство пациентов с ХБП находились в стадии ремиссии. Таким образом, значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови, который является маркером поражения канальцев, может наблюдаться вследствие острого канальцевого некроза и позволяет прогнозировать степень поражения почек.

Ограничения исследования

В нашем исследовании мы изучали уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек, мы не рассматривали пациентов с хроническими интоксикациями. Также уровень NGAL в сыворотке крови был определен однократно, и не осуществлялось изучения его концентрации в ходе повторных измерений в динамике прогрессирования поражения почек.

Заключение

Согласно результатам данного исследования, нами предложено рассматривать одновременное повышение СКФ и NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым

отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами как стадию, предшествующую нефропатии, даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, что может иметь значение для практической медицины.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Это исследование было поддержано внутренним грантом НАО «Медицинский университет Караганды» 001/КФНИЗ «Везикулогенез и реактивность нейтрофилов при остром повреждении почек».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Авторы заявляют, что все взгляды, выраженные в статье, являются их собственными, а не официальной позицией учреждения, поддержавшего данное исследование. Это исследование не получило финансирования от какой-либо третьей стороны и коммерческих организаций или фармацевтических компаний.

Участие авторов. Л.А. Демидчик — разработка дизайна, проведение исследования (сбор данных), статистический анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к публикации; В.В. Ли — проведение исследования (сбор данных, забор биоматериала), описание методологии исследования, внесение изменений в черновой вариант рукописи; Д.А. Клюев — описание методологии исследования, статистический анализ данных, внесение изменений в черновой вариант рукописи; Р.Е. Бакирова — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения, диагностика), внесение изменений в черновой вариант рукописи; В.Б. Молотов-Лучанский — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения, диагностика), внесение изменений в черновой вариант рукописи; Е.В. Позднякова — проведение исследования (сбор данных, ввод данных в программное обеспечение), подготовка рукописи к публикации; И.В. Бейникова — проведение исследования (сбор данных, ввод данных в программное обеспечение), подготовка рукописи к публикации; С.С. Бобырев — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения), интерпретация полученных данных. Окончательная версия статьи была прочитана и одобрена всеми авторами. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию, дизайн, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание и интеллектуальное содержание статьи и одобрили направление рукописи на публикацию.

Выражение признательности. Выражаем благодарность Медицинскому университету Караганды за предоставленный грант и возможность проведения исследования. Светлой памяти, мы благодарим и помним Муравлёву Ларису Евгеньевну как руководителя научного проекта и идейного вдохновителя данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Ghane Shahrba F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev.* 2015;4(3):57–60. doi: <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
- Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285–291. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008>
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, DeHert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and

- bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119–136. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
4. Jiang Y, McCombs JS, Park SH. A retrospective cohort study of acute kidney injury risk associated with antipsychotics. *CNS Drugs*. 2017;31(4):319–326. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0421-4>
 5. Moreno-Fernandez AM, Cordero MD, de Miguel M, et al. Cytotoxic effects of amitriptyline in human fibroblasts. *Toxicology*. 2008;243(1–2):51–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.021>
 6. Cordero MD, Sanchez-Alcazar JA, Jose A, et al. Acute oxidant damage promoted on cancer cells by amitriptyline in comparison with some common chemotherapeutic drugs. *Anticancer Drugs*. 2012;21(10):932–944. doi: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833ed5f7>
 7. Hroudova J, Fisar Z. In vitro inhibition of mitochondrial respiratory rate by antidepressants. *Toxicol Lett*. 2012;18;213(3):345–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.07.017>
 8. Taziki S, Sattari MR, Dastmalchi S, Eghbal MA. Cytoprotective Effects of Melatonin Against Amitriptyline-Induced Toxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(3):329–340. doi: <https://doi.org/10.15171/apb.2015.046>
 9. Бабанин А.А., Беловицкий О.В., Скребкова О.Ю., Щербакова В.М. Современное представление о повреждениях почек при алкогольном опьянении // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. — 2011. — № 1. — С. 150–154. [Babanin AA, Belovickij OV, Skrebkova OJu, Shherbakova VM. Sovremennoe predstavlenie o povrezhdenijah pochek pri alkohol'nom op'janenii. *Krymskij Zhurnal Jeksperimental'noj i Klinicheskoy Mediciny*. 2011;(1):150–154. (In Russ.)]
 10. Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(6):1217–1221. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060617>
 11. Mehta RL. Biomarker explorations in acute kidney injury: the journey continues. *Kidney International*. 2011;80(4):332–334. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.181>
 12. Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Metab J*. 2012;36(4):307–313. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.4.307>
 13. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 6. — С. 454–460. [Markova TN, Sadovskaya VV, Bespyatova MY. Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):454–460. (In Russ.)]
 14. Papadopoulou-Marketou N, Margeli A, Papassotiropoulos I, et al. NGAL as an early predictive marker of diabetic nephropathy in children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:7526919. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7526919>
 15. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(3):335–351. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563214521795>
 16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.023>
 17. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *The Korean J Lab Med*. 2011;31(2):72–80. doi: <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.2.72>
 18. McDonald JH. *Handbook of Biological Statistics*. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing; 2014.
 19. Grijbovsky AM. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Human Ecology Journal*. 2008;(3):50–58.
 20. Курсов С.В., Михневич К.Г., Кривобок В.И. Острое отравление этанолом // *Медицина неотложных состояний*. — 2012. — № 7. — С. 22–35. [Kursov SV, Mihnevich KG, Krivobok VI. Ostroe otravlenie jetanolom. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij*. 2012;7(46):22–35. (In Russ.)].
 21. Зельвян П.Х., Дерян Л.Г. Скорость клубочковой фильтрации как показатель поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 44–48. [Zel'veian PH, Dheryan LG. Glomerular filtration rate as a marker of kidney damage in patients with arterial hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2014;(2):44–48. (In Russ.)].
 22. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*. 2007;71(10):967–970. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002165>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ли Валентина Витальевна, докторант [Valentina V. Lee, PhD Student];
адрес: 10000, Караганда, ул. Гоголя, 40, Казахстан [address: 40 Gogol str., 10000, Karaganda, Kazakhstan];
e-mail: vvv2705@mail.ru (LiV@qmu.kz), **SPIN-код:** 9004-2845, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5345-1994>

Демидчик Людмила Андреевна, докторант [Lyudmila A. Demidchik, PhD Student];
e-mail: lusenok2008@mail.ru, **SPIN-код:** 9521-3615, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8633-5164>

Клюев Дмитрий Анатольевич, к.м.н. [Dmitriy A. Klyuev, MD, PhD];
e-mail: Klyuev@qmu.kz, **SPIN-код:** 8178-0220, **ORCID:** 0000-0003-2012-2227

Бакирова Рысжан Емельевна, д.м.н., профессор [Ryszhan Y. Bakirova, MD, PhD, Professor];
e-mail: R.Bakirova@qmu.kz, **SPIN-код:** 4926-6193, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1592-8579>

Молотов-Лучанский Вилен Борисович, д.м.н., профессор [Vilen B. Molotov-Luchanskiy, MD, PhD, Professor];
e-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>

Позднякова Елена Владимировна, к.б.н. [Yelena V. Pozdnyakova, PhD in Biology];
e-mail: Pozdnyakova@qmu.kz, **SPIN-код:** 3876-9653, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3292-8757>

Бейникова Ирина Васильевна, магистр медицины [Irina V. Beinikova, Master of Medicine];
e-mail: irena9898@mail.ru, **SPIN-код:** 3225-5622 **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5722-7650>

Бобырев Семён Сергеевич, докторант [Semyon S. Bobyrev, PhD Student];
e-mail: bobyrevsemyon@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8171-3122>

М.В. Кондашевская

Научно-исследовательский институт морфологии человека,
Москва, Российская Федерация

Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы)

Тучные клетки (ТК) — это многофункциональная, диффузная, очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, которые участвуют в большом разнообразии физиологических и патологических процессов. ТК — практически единственный источник высокомолекулярного гепарина, получаемого для использования в медицинских целях. Структура и многие свойства высокомолекулярного гепарина сходны с эндогенным гепарином ТК. В обзоре представлена новая информация о механизмах влияния эндогенного гепарина на многие функции ТК, так как он играет определяющую регуляторную роль в отношении медиаторов гранул. Наиболее характерным для гепарина механизмом воздействия на многие биологически активные вещества является комплексообразование, изменяющее свойства этих биологически активных веществ в соответствии с потребностями окружающей среды. Приводятся гипотезы, объясняющие роль ТК как в физиологических, так и патологических процессах. Одна из гипотез — элиминация гепарина под влиянием внешних стимулов из матрикса гранул ТК, где он является системообразующим для остальных медиаторов компонентом, что обуславливает неконтролируемый выброс провоспалительных биологически активных веществ. Решением проблемы может быть введение экзогенного гепарина. В клинической практике используют как высокомолекулярный гепарин, так и низкомолекулярные формы гепарина, в основном при антикоагулянтной терапии. Пандемия, объявленная в 2020 г. в связи с широким распространением заболевания, названного COVID-19, заставила оценить гепарин как полифункциональный препарат. Негативные последствия современной пандемии явились причиной развития острого и посттравматического стрессового расстройства. В обзоре представлены сведения экспериментальных работ, доказывающих возможность успешного лечения ПТСР малыми дозами высокомолекулярного гепарина. Следовательно, гепарин можно рассматривать как перспективный полифункциональный препарат для эффективной фармакологической коррекции коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: тучные клетки, гепарин, медиаторы, матрикс гранул, фармакологическая коррекция заболеваний

Для цитирования: Кондашевская М.В. Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы). Вестник РАМН. 2021;76(2):149–158. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>

149

M.V. Kondashevskaya

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

Mast Cells Heparin — New Information on the Old Component (Review)

Mast cells (MC) are widely distributed throughout the body of animals and humans, mainly in barrier tissues. This review provides new information on the hematopoietic origin of MCs from early erythromyeloid progenitors (EMPs), late EMPs, and definitive hematopoietic stem cells. As well as information on the maturation of MSs and heparin synthesis already in the embryonic period. Many physiological functions of MCs are determined by the properties of heparin, which forms the basis of the matrix of granules, since the heparin molecule is a strong polyanion, capable to forming complexes with many biologically active substances and regulating their properties. In a new hypothesis about the participation of MCs in pathological processes, it is assumed that this is due to the depletion of the heparin pool. In such cases, injections of exogenous heparin can help replenish MCs heparin stores. As a result of the restoration of the physiological functions of MCs and the action of exogenous heparin, the pathological process will be converted into an adaptive one. In clinical practice, unfractionated heparin (UFH) obtained from natural sources and low molecular weight heparin (LMWH) obtained by the biochemical route are used. Most often, UFH and LMWH are used in the clinic only as anticoagulants. The worldwide spread of a disease named COVID-19 in 2020 showed that UFH and LMWH are multifunctional drugs that have saved many people. The pandemic caused by COVID-19 has been an unprecedented social and health emergency worldwide. Depression, anxiety and post-traumatic stress disorder (PTSD) have been reported in populations of many countries. This review provides new information on experimental studies on the successful treatment of pathology with low doses of UFH in modeling PTSD in animals. Consequently, heparin can be considered as a promising multifunctional drug for effective pharmacological correction of comorbid diseases under the influence of extreme factors.

Keywords: mast cells, heparin, mediators, matrix of granules, pharmacological correction of diseases

For citation: Kondashevskaya MV. Mast Cells Heparin — New Information on the Old Component (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):149–158. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>

Введение

Тучные клетки (ТК, мастоциты, лаброциты) — многофункциональная, диффузная, очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, которая выполняет многие гомеостатические функции. Благодаря большому разнообразию своих рецепторов ТК селективно реагируют на различные типы раздражителей окружающей среды и всего организма в целом, включая микробные, нервные, иммунные, гормональные, метаболические, химические, а также экологические [1]. Наличие на поверхности ТК высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεRI), IgG (FcγRI) и рецепторов для компонентов комплемента C3b и C3d, а также взаимодействие с несколькими различными типами клеток иммунологического и неиммунологического происхождения позволяют рассматривать ТК как центральные элементы врожденного иммунитета и модуляторы адаптивного иммунного ответа. В этом плане функции ТК точнее всего охарактеризовать как связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2].

ТК участвуют в широком разнообразии физиологических и патологических процессов. Во всех случаях реакция ТК сопровождается высвобождением разнообразных биологически активных соединений, известных как медиаторы, тем самым реализуя противовирусную, противомикробную, противопаразитарную, иммунную, метаболическую и другие функции [1, 3]. Защитные свойства ТК во многом связаны с уникальными свойствами гепарина — гликозаминогликана, присущего только ТК, который характеризуется сильно выраженной способностью образовывать комплексные соединения со многими биологически активными веществами, в том числе с токсическими агентами, обезвреживая их. В биологическом контексте действие гепарина тесно связано с защитными реакциями при повреждении тканей и проникновении экзогенных патогенных возбудителей [4–6]. ТК считаются основным, если не единственным источником гепарина в организме животных и человека [7, 8]. В гранулах ТК большинства живых существ гепарин составляет основу гелевого матрикса, где он существует в связи с протеогликаном — серглицином. Главная роль гепаринового матрикса заключается в обеспечении оптимального расположения, хранения и регуляции экспорта синтезируемых ТК медиаторов. Среди медиаторов, характерных только для ТК, можно отметить протеазы — триптазу, химазу и карбоксипептидазу А3, а также другие медиаторы и биологически активные вещества. Гепарин проявляет в отношении них регуляторные свойства [8, 9]. На трансгенных животных с дефицитом фермента биосинтеза гепарина N-ацетилазы/N-сульфотрансферазы 2 показано, что это приводит к генерации дефектных ТК, отличительной чертой которых были очень малое количество секреторных гранул и отсутствие в них гепарина, гистамина и протеаз [10]. В экспериментах с использованием гепариназы — фермента, деполимеризующего гепарин, выявлен неконтролируемый экспорт медиаторов в межклеточную среду [7]. Эти данные указывают на то, что гепарин является основным системообразующим компонентом гелевого матрикса гранул ТК. Многие исследователи относят гепарин ТК к группе биологически активных веществ широкого спектра действия [7, 8]. Из активированных ТК гепарин выделяется в виде высокомолекулярного соединения (75 000–100 000 Д), но вскоре подвергается модификации — расщепляется на гликозаминогликановые цепи от 5000 до 30 000 Д [3, 7].

Фармакологические коммерческие препараты высокомолекулярного гепарина для клинического применения получают из биологического сырья — либо из слизистой оболочки кишечника свиней, либо из легких крупного рогатого скота — в связи с тем, что химический синтез гликозаминогликанов очень сложен. Ткани животных гомогенизируют, добавляют катионные детергенты, которые образуют с полианионом—гепарином нерастворимые в воде соли. Соли эти растворяют в растворах неорганических солей, например хлористого натрия, при определенных значениях pH. Клиническое применение гепарина стало возможным после 1930 г., когда были получены его натриевые соли. Молекулярная масса коммерческих высокомолекулярных гепаринов, используемых в качестве лекарственных препаратов, составляет 12 000–19 000 Д. Коммерческие препараты гепаринов стандартизируют с помощью биоанализа, основанного на ингибировании фактора коагуляции Ха. Высокомолекулярный гепарин плохо всасывается через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поэтому его вводят внутривенно, подкожно, ингаляционно и др. Высокомолекулярный гепарин используется для лечения венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваний из-за его быстрого начала действия, тогда как пероральные антикоагулянты (такие как варфарин) обладают медленным началом действия. До настоящего времени высокомолекулярный гепарин является наиболее часто употребляемым антикоагулянтом при терапии острых тромбозов для лечения пациентов от момента рождения до преклонного возраста [7, 11, 12]. Чаще всего высокомолекулярный гепарин применяют в очень высоких дозах, длительное время (от 4 до 20 дней и более). Например, для лечения тромботических осложнений у детей малой дозой считается доза менее 100 ЕД/кг, а высокой — более 100 ЕД/кг [12]. У некоторых пациентов (5–15%) высокомолекулярный гепарин может индуцировать образование антител, которые способны вызвать жизнеугрожающий синдром, известный как гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — это атипичная реакция иммунного ответа, характеризующаяся образованием иммуногенных комплексов гепарина и антитромбоцитарного фактора 4, которые могут связываться с бактериями. Последнее является доказательством того, что образование данных комплексов является древним механизмом защиты хозяина [13]. Как правило, гепарин-индуцированная тромбоцитопения возникает вследствие введения больших доз высокомолекулярного гепарина и значительной длительности гепаринизации. В настоящее время появляется все больше данных, полученных на людях и животных, свидетельствующих о том, что высокомолекулярный гепарин, используемый в малых и очень малых дозах, достаточно безопасен, очень эффективен и незаменим, особенно при черепно-мозговых травмах, инсультах и аневризмах [14–16].

В связи с тем, что аутоиммунное явление — гепарин-индуцированная тромбоцитопения может приводить как к истощению тромбоцитов, так и к парадоксальному протромботическому состоянию со значительным риском развития артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений, с помощью ферментативного расщепления и химического синтеза были разработаны способы получения низкомолекулярных разновидностей гепарина [16]. Кумулятивные эффекты низкомолекулярных гепаринов различаются, и каждый продукт имеет свой профиль, поэтому сведения, полученные при изучении свойств од-

ного низкомолекулярного гепарина, нельзя экстраполировать на другие. Преимуществами низкомолекулярных гепаринов являются: более выраженная направленность анти-Ха-эффекта, большая биодоступность, по ряду сведений — меньшее число осложнений. Тем не менее риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении не исключен также и в случае терапевтического применения низкомолекулярного гепарина [16].

На сегодняшний день достаточно много известно о ТК, их роли в широко распространенных аллергических реакциях и других воспалительных заболеваниях. Немало исследований посвящено разработке профилактических и лечебных средств, направленных на снижение численности ТК и предотвращение секреции провоспалительных медиаторов. Однако становится все более очевидным, что такие применяемые лечебные средства, как глюкокортикоиды, антигистамины и стабилизаторы мембран, обладают серьезными побочными эффектами, особенно выраженными при длительном применении. В экспериментальных работах показано, что высокомолекулярный гепарин, используемый в очень малых дозах, обладает значительным противовоспалительным действием, проявляет антистрессорные, седативные, антиноцицептивные и другие позитивные эффекты, далеко выходящие за рамки своих традиционно известных антикоагулянтных свойств [8, 17, 18].

За последние 20 лет не наблюдается значительного прогресса в изучении роли гепарина в адаптивных реакциях, редко встречаются работы, раскрывающие механизмы действия этого гликозаминогликана в системе медиаторов ТК и на уровне организма. Цель данного обзора — привлечь внимание исследователей к роли гепарина в ТК, подчеркнуть влияние гепарина на сигнальные внутри- и внеклеточные каскады в связи с тем, что наиболее полная характеристика этих процессов важна как для понимания патогенеза различных заболеваний с участием ТК, так и для расширения применения гепарина в качестве профилактического и лечебного средства.

Происхождение тучных клеток, распределение в организме

В истории исследования ТК гораздо больше работ посвящено роли ТК в патологических процессах, имеющих в своей основе чрезмерную активацию ТК и проявление воспалительного компонента, чем их участию в физиологических процессах. Однако в настоящее время при таких заболеваниях, как аллергические, аутоиммунные, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и онкологические, исследователи часто обнаруживают у ТК защитные функции. Такая противоречивая двойственность эффектов ТК во многих процессах позволила выдвинуть гипотезу о возможном существовании нескольких разных фенотипов ТК. Для понимания состава популяции ТК в тканях и, следовательно, их биологических функций во взрослом организме решающее значение имеет выяснение происхождения, пути развития, дифференцировки, появления медиаторов ТК и, конечно, гепарина в эмбриональном периоде.

Большая часть исследователей придерживается достаточно весомо доказанной модели дифференцировки ТК, согласно которой коммитированный предшественник ТК (МСр) формируется в красном костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток. Эта модель постоян-

но подтверждалась путем выявления у взрослых особей предшественников ТК из костного мозга [19, 20]. Следует заметить, что в последние два десятилетия определено, что, несмотря на общность названия, гемопоэтические стволовые клетки, также как и их предшественники (гемангиобластные и преганглиобластные клетки), составляют сложную гетерогенную смесь различных субпопуляций разной степени зрелости, обладающих специфическими характеристиками: поверхностных кластеров дифференцировки, времени жизни, кратко- и долгосрочной регенеративной активностью, профилями экспрессии генов и эпигенетических программ дальнейшей дифференцировки. Гемопоэтические стволовые клетки обнаруживаются в костном мозге у детей и взрослых. Потенциал гемопоэтических стволовых клеток и клонок-предшественников может регулироваться экзо- и эндогенными факторами. Клональный состав популяции гемопоэтических стволовых клеток изменяется с возрастом — поликлональный гемопоэз постепенно становится олигоклональным [21, 22]. Считается, что гемопоэтические стволовые клетки через последовательное прохождение стадий мультипотентного предшественника (МРР), общего миелоидного предшественника и гранулоцитарно-макрофагального предшественника превращаются либо в коммитированный предшественник ТК, либо через стадию FcεRI + гранулоцитарно-макрофагальный предшественник, либо через формирование бипотентного предшественника ТК и базофилов превращаются либо в ТК, либо в базофилы [23–25].

Совсем недавно в работах, основанных на применении современных технологий, Z. Li et al. (2018) показано, что предшественники ТК плода человека происходят от всех трех волн эмбрионального кроветворения (рис. 1) [23].

Все стволовые клетки основных эмбриональных периодов (гемопоэтических стволовых клеток) проходят через промежуточную стадию коммитированных предшественников ТК, которая достаточно специфично может быть определена по экспрессии ими интегрин β7. Коммитированные предшественники ТК, происходящие из стволовых клеток раннего эмбриогенеза — эритромиелоидных предшественников, развиваются первыми и заселяют большинство тканей (см. рис. 1). С возрастом происходит увеличение экспрессии T1/ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как T1), что связано с генерацией гранул в этих коммитированных предшественниках ТК, при этом экспрессия интегрин β7 снижается (см. рис. 1) [23]. Впоследствии эти клетки замещаются производными коммитированных предшественников ТК позднего эмбриогенеза, они колонизируют периферические эмбриональные ткани, где завершают свое окончательное созревание, о чем свидетельствует влияние метахроматического окрашивания при использовании толуйдинового синего или хлорацетат-эстеразы. Метахромазия, т.е. способность окрашивать элементы клеток и тканей в иной цвет, чем раствор красителя, является специфическим свойством связывании полианионной молекулы гепарина с катионными красителями (рис. 2) и доказывает, что этот гликозаминогликан начинает синтезироваться в ТК уже в позднем эмбриогенезе. Z. Li et al. установили, что большее число таких ТК прежде всего появляется в периферических тканях, например в коже, тогда как в брюшине их гораздо меньше. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что гетерогенность ТК обнаруживается уже в эмбриогенезе. ТК, происходящие из трех

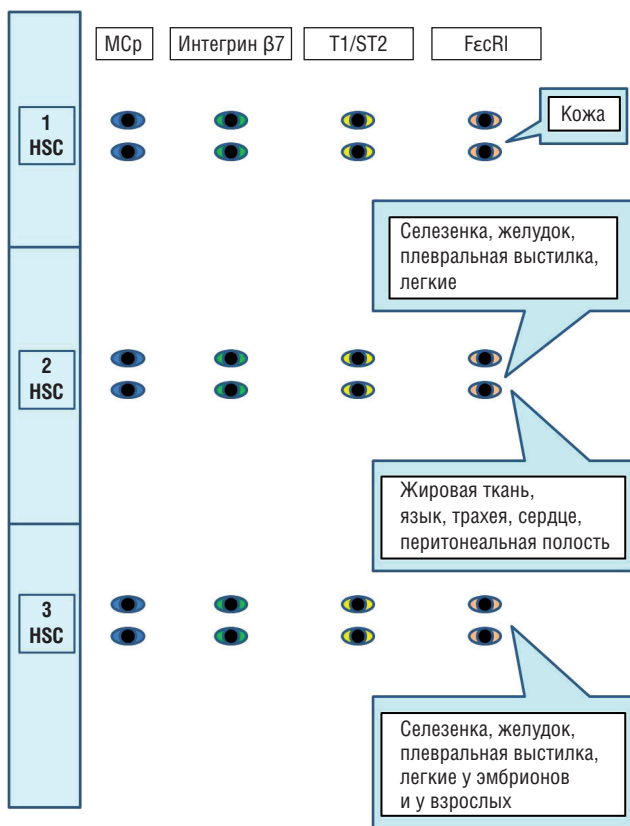


Рис. 1. Схема происхождения тучных клеток по Z. Li et al. (2018): 1–3 — HSC — стволовые клетки основных эмбриональных периодов: 1 — эритро-миелоидные, 2 — печеночные, 3 — костномозговые; MСр — коммитированные предшественники тучных клеток; интегрин β7, T1/ST2 и FεcRI — маркеры тучных клеток соответствующих эмбриональных периодов

разных источников, имеют различные тканевые предпочтения, формируют неоднородность и нюансы функций тканевых резидентных ТК у взрослых особей. Незадолго до рождения плода ТК обладают высоким пролиферативным потенциалом, который значительно снижается сразу после рождения [23].

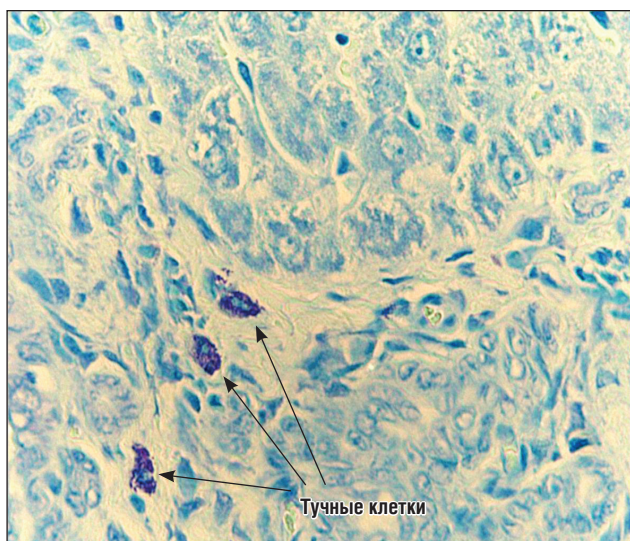


Рис. 2. Метахроматическое окрашивание тучных клеток в соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды печени половозрелого самца крысы Wistar (норма). Окраска толуидиновым синим рН 2. ×680

ТК, происходящие от производных коммитированных предшественников ТК позднего эмбриогенеза, сохраняются в большинстве соединительных тканей во время позднего эмбриогенеза и ранней взрослой жизни. Таким образом, эти ТК являются ведущей, долгоживущей популяцией пула соединительной ткани взрослых особей. Тогда как ТК, происходящие из костномозговых источников — гематопоетических стволовых клеток плода, которые до рождения локализуются преимущественно в слизистой оболочке, являются недолговечными клетками и способны постоянно обновляться из костномозговых предшественников. ТК, развившиеся из стволовых клеток раннего эмбрионального периода, исчезают из большинства тканей, оставаясь до зрелого возраста лишь в жировой ткани, головном мозге и плевральной полости. Вероятно, в указанных тканях отсутствуют факторы окружающей среды, к которым эти клетки чувствительны [23].

Таким образом, разделение на ТК слизистых оболочек и ТК соединительной ткани происходит еще в эмбриональном периоде и сохраняется во взрослом состоянии. Вполне вероятно, что эта классификация является упрощением истинной ситуации [1, 3, 26]. В организме взрослых особей ТК соединительной ткани располагаются вокруг венул и нервных окончаний в соединительной ткани большинства органов (кожа, язык, трахея, пищевод, плевральная полость) (см. рис. 2), тогда как ТК слизистых оболочек располагаются в собственной пластинке кишечника и дыхательных путей. В организме взрослых млекопитающих общая масса ТК составляет около 2% от массы тела. ТК встречаются практически во всех органах и тканях (кроме хрящевой и костной), однако распределяются по органам неравномерно, например, в норме в селезенке и кишечнике их заметно больше, чем в легких. При заболеваниях наблюдается значительное увеличение численности ТК [7, 8].

Форма ТК варьирует в зависимости от органа, в котором данные клетки локализованы. ТК слизистых оболочек характеризуются преимущественно округлой формой и центрально расположенным ядром, тогда как ТК соединительных тканей, как правило, овальные (см. рис. 2) или вытянутые, в дерме эти клетки могут быть нитевидными, веретеновидными или звездчатыми, а ядро у них может быть смещено от центра. Размеры ТК также широко варьируют — от 6 до 24 мкм в диаметре. Ядро ТК относительно крупное (4–7 мкм в диаметре), несегментированное, с умеренным содержанием гетерохроматина, содержит чаще всего 1–2 ядрышка. В цитоплазме ТК присутствуют все органеллы, характерные для эукариотических клеток, а также особые структуры — липидные тельца, которые служат местом хранения арахидоновой кислоты. Для ТК типично наличие многочисленных гранул (см. рис. 2), окруженных однослойной мембраной и занимающих около 55% объема клетки. Для гранул ТК характерно разнообразие размеров и набора содержащихся в них медиаторов. Основные различия популяций ТК заключаются в содержании нейтральных протеаз в их гранулах. ТК соединительной ткани характеризуются присутствием триптазы и отсутствием химазы, тогда как ТК слизистых оболочек содержат как химазу, так и триптазу [27]. Следует отметить, что у животных разных линий в аналогичных тканях наблюдается значительное варьирование по содержанию в гранулах ТК указанных нейтральных протеаз [28]. У людей с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, в эпителии дыхательных путей и в пищеводе пациентов с эозинофильным эзофагитом

был обнаружен еще один фенотип ТК, экспрессирующий триптазу и карбоксипептидазу А3, но не химазу [29]. Таким образом, очевидно, что при альтерации и различных заболеваниях гетерогенность ТК по содержанию нейтральных протеаз выражена еще более значительно.

Гепарин — системообразующий компонент матрикса гранул тучных клеток

Главной морфологической особенностью ТК является наличие в цитоплазме большого количества базофильных гранул (см. рис. 2), заключающих в себе огромное разнообразие биологически активных веществ — медиаторов. В образовании медиаторов принимают участие рибосомы и каналы эндоплазматической сети. Сформировавшиеся медиаторы с помощью везикулярного транспорта доставляются в комплекс Гольджи, в котором осуществляются их сортировка, модификация и оформление в секреторные гранулы. Вновь сформированные гранулы, покинув комплекс Гольджи, подвергаются процессу конденсации их содержимого. Для гранул ТК характерно поддержание кислого pH $5,5 \pm 0,5$ [25, 30, 31]. Гранулы функционально и фенотипически неоднородны в различных популяциях ТК и даже в одной клетке. Медиаторы ТК подразделяют на две группы: преформированные (предварительно сформированные) и синтезируемые *de novo*. В гранулах ТК всегда содержатся и постоянно обновляются такие преформированные медиаторы, как: биогенные амины — гистамин и серотонин; протеогликаны — серглицин и др.; гликозаминогликаны — гепарин, гепарансульфат, хондроитинсульфат А и С; гликопротеины — белки, содействующие синтезу, укомплектовке и секреции медиаторов, в частности секретогранин III; синаптоагмины (Syt) — белки, связывающие кальций, участвующие в обмене мембранными компонентами, которые представлены изотипами Syt II, III, V, IX. Компонентами гранул являются некоторые ферменты, например β -гексозаминидаза, протеазы (химазы, триптаза и др.), пероксидаза, дегидрогеназа, РНКазы, гистидин-карбоксилаза и др. [25].

К другой группе относятся биологически активные вещества, синтезируемые *de novo* при стимуляции ТК, — это эйкозаноиды, цитокины (про- и противовоспалительные), хемокины, пептидные ростовые факторы, активные формы кислорода и др. Некоторые медиаторы (такие как TNF α) относятся как к преформированным, так и к синтезируемым *de novo* категориям медиаторам. Как полагают, в отличие от предварительно образованных медиаторов высвобождение синтезированных *de novo* медиаторов регулируется на уровне транскрипции [25].

Состав и распределение медиаторов секрета ТК подвержены регионарному, видовому и индивидуальным колебаниям, однако всегда обязательными компонентами их гранул являются гепарин, гистамин, нейтральные протеазы и ряд цитокинов. Наличие гепарина в гранулах характерно только для ТК, тогда как в других клетках содержатся прочие гликозаминогликаны [1, 26, 31].

Системообразующим компонентом всех медиаторов в гранулах ТК является гелевый матрикс, большая часть которого образована цепями гепарина (90–95%), соединенными с белково-углеводными молекулами корового (сое — сердцевина, стержень) белка серглицина (5–10%) [9, 23].

Молекула гепарина ТК представляет собой высокомолекулярное соединение (природный поли-

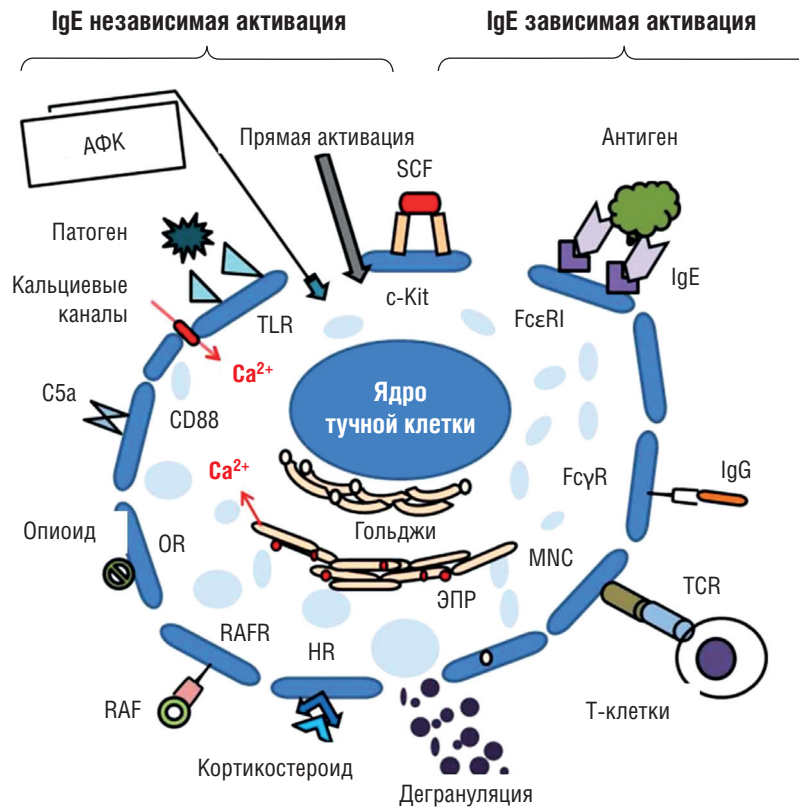
мер) — линейный полисахарид с характерными повторяющимися дисахаридными субъединицами, состоящими из α -L-идурановой кислоты, сульфатированной по 2 углеводу (IdoA2S), и N-сульфатированного α -D-глюкозамина, который дополнительно сульфатирован по 6 положению (GlcNS6S). Степень сульфатирования гепарина намного выше, чем остальных членов семейства гликозаминогликанов, что делает гепарин самой заряженной из всех известных биомолекул [5, 25]. Цепи гепарина ковалентно присоединены к остатку серина корового белка с помощью тетрасахаридного фрагмента, состоящего из ксилозы, двух остатков галактозы и остатка глюкуроновой кислоты [8, 32]. Субстратами для биосинтеза гепарина являются глюкоза и неорганический сульфат. Биосинтез гепарина осуществляется вне матрикса, любые дефекты системы ферментов биосинтеза могут приводить к нарушениям структуры матрикса. Ферменты биосинтеза гепарина локализованы в аппарате Гольджи и собраны в единый белковый комплекс, называемый ГАГасомой. Метаболизм гепарина зависит также от фермента, расщепляющего его молекулу, — от гепариназы [7, 10, 32, 33].

Главная роль гелевого матрикса заключается в обеспечении оптимального расположения, хранения и регуляции экспорта синтезированных продуктов. Поскольку гепарин является основным элементом матрикса, локализирующего все медиаторы, логично предположить, что он появляется в гранулах ТК одним из первых компонентов еще в эмбриональном периоде. По крайней мере, в работах Z. Li et al. установлено наличие в ТК плода человека метахроматического окрашивания, характерного для гепарина [23]. Соединение медиаторов ТК с гелевым матриксом дает огромное термодинамическое преимущество — способность хранить большие концентрации биологически активных веществ в очень небольшом пространстве в течение длительного времени. Теоретически для такой большой концентрации высокозаряженных медиаторов в замкнутом пространстве, отграниченном мембраной, потребовались бы значительные энергозатраты на осмотические процессы, что создало бы термодинамический дефицит. После активации ТК полимерная гелевая фаза матрикса претерпевает изменение — она набухает, способствуя высвобождению медиаторов секрета. Этот эффективный процесс сохраняется среди живых организмов как эволюционно консервативное решение уже много тысяч лет [25, 26].

Активация тучных клеток

Мембранный фенотип ТК взрослых организмов характеризуется Fc ϵ RI + CD13 + CD29 + CD45 + CD117 + CD123 +, т.е. эти поверхностные маркеры и рецепторы клеток обнаруживаются всегда. Наличие на поверхности ТК высокоаффинных рецепторов к IgE (Fc ϵ RI), IgG (Fc γ RI) и рецепторов для компонентов комплемента C3b и C3d (мукозные ТК лишены CR1) свидетельствует об их участии в реакциях врожденного иммунитета (рис. 3) [26, 27]. Однако Fc ϵ RI-сигналинг может запускаться и в отсутствие антигена.

Для ТК характерны также поверхностные маркеры: CD117 (c-Kit) — рецептор для растворимого фактора роста стволовых клеток (SCF) и CD123 — рецептор для IL-3 (см. рис. 3). Оба этих рецептора имеют решающее значение для дифференцировки и созревания ТК [32]. Благодаря наличию на клеточной мембране, помимо молекул MHC I, MHC II, костимулирующих молекул



154

Рис. 3. Пути активации тучных клеток: АФК — активные формы кислорода; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; Ca^{2+} — ионы кальция; c-Kit — рецепторы для растворимого фактора роста стволовых клеток (stem cell factor) SCF; TLR — толл-подобные рецепторы (toll-like receptor), распознают структуры клеточных стенок патогенных бактерий Pathogen; CD88 — рецепторы для компонентов комплемента C5a; OR — опиоидные рецепторы; RAFR — рецепторы к фактору активации тромбоцитов PAF; HR — рецепторы к гормонам, кортикостероидам; MNC — основной фактор гистосовместимости; TCR — Т-клеточные рецепторы Т-клеток; FcγR — рецепторы к IgG; FcεRI — высокоаффинные рецепторы к IgE

CD86, ТК способны презентировать антигены, особенно при индукции дифференцировки Th2-клеток [24, 27]. Кроме того, на поверхности ТК присутствует множество других рецепторов, играющих важную роль в их активации: сопряженные с G-белком, цитокинами, сфингозин-1-фосфатом (S1P).

Выделение из ТК биологически активных веществ в окружающую среду может запускаться как иммунным, так и неиммунным путем (см. рис. 3). Иммунный запуск начинается с агрегации специфических поверхностных рецепторов FcεRI (высокоаффинного мультимерного иммунного рецептора), происходящий в результате их связывания с несколькими комплексами антиген–IgE, что сближает мембранные рецепторы. При этом передача сигнала через γ-цепи рецептора приводит к увеличению в цитозоле концентрации ионов кальция (Ca^{2+}). Ca^{2+} инициирует все виды экспорта медиаторов, а также синтез новых биологически активных элементов секретома. Следствием этого является инициация каскада сигналов, вызывающих метаболическую активацию ТК, которая завершается выделением, а также генерацией и секретцией вновь образуемых преформированных медиаторов. Экспрессия большого количества рецепторов FcεRI увеличивает содержание гистамина и его выброс [1, 27]. При действии флогогенного и/или патогенного фактора рецепторы класса рецепторов распознавания образов (PRRs), таких как толл-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NLRs) и цитоплазматические рецепторы, подобные продукту гена-1 (RIG-1), индуцируемому ретиноевой кислотой (RLRs), распо-

ложенные на поверхности ТК, распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры повреждающих факторов (PAMPs) (см. рис. 3). Взаимодействие PRRs и PAMPs обеспечивает активацию ТК и высвобождение селективных медиаторов [1, 32].

Неиммунные пути активации ТК запускаются такими стимулами, как нейропептиды (пептидная субстанция P и др.), цитокины, факторы роста, токсины, основные факторы комплемента, иммунные комплексы, некоторые лекарственные средства и пищевые продукты, токсины, активные формы кислорода, а также физические стимулы. Показано, что рецепторы многочисленных лигандов, включая аденозин, С3А, иммунные комплексы, хемокины, цитокины, PAMPs, сфингозин-1-фосфат (S1P) и SCF (фактор роста стволовых клеток), участвуют в активации ТК. Эти рецепторы способны потенцировать FcεRI-опосредованную активацию или стимулировать высвобождение медиаторов независимым от FcεRI способом [1, 27, 32]. В частности, на поверхности ТК присутствуют низкоаффинные рецепторы IgG FcγRIII и FcγRIIB. Последний — почти единственный рецептор, оказывающий ингибиторное действие. К ингибирующим рецепторам и биологически активным веществам проявляется повышенное внимание исследователей, поскольку они являются потенциальными терапевтическими мишенями при заболеваниях, включающих чрезмерную активацию ТК. Следует отметить, что ингибиторами выделения медиаторов могут быть гепарин, хондроитин, IL-10, оксид азота, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и т.д. [33–35].

Механизмы дегрануляции/экзоцитоза

Процесс экспортирования медиаторов при активации ТК разные исследователи называют по-разному: одни называют его регулируемым экзоцитозом [36, 37], другие различают дегрануляцию, экзоцитоз и молекулярный способ [37]. Тем не менее все ученые сходятся во мнении, что существует множество форм секретирования медиаторов во внешнюю среду, которые могут реализовываться как по отдельности, так и одновременно в одной и той же ТК [37, 38]. Понимание регуляции экзоцитоза в ТК осложняется наличием во всех тканях млекопитающих гранул различных субпопуляций, тогда как ТК с полностью однородными гранулами встречаются значительно реже. При активации ТК индуцируются гомо- и гетеротипический процессы слияния мембран, которые зависят от специфического взаимодействия комплекса белков, входящих в состав мембран, механизма, сохраняющегося в эволюции от дрожжей до человека. В процессах везикулярного транспорта участвуют ионы кальция (Ca^{2+}) и комплекс семейств интегральных мембранных белков: SNARE (soluble NSF attachment protein SNARE — SNAP receptor SNX — Sorting nexins), Munc (аббревиатура от «нескоординированных-18» млекопитающих), NSF (*N*-этилmaleимид-чувствительный фактор) и VAMP (vesicle-associated membrane protein) [32]. Ранее уже было указано, что большую роль в процессах дегрануляции/экзоцитоза, гранулолизиса и синтеза новых медиаторов в ТК играют ионы кальция. Определено, что при активации ТК Ca^{2+} начинают входить в клетку через кальциевые каналы плазматической мембраны, важными источниками и резервуарами Ca^{2+} являются эндоплазматическая сеть, муциновые гранулы и липидные тельца [32, 34]. Используя флюоресцентные методы и цифровую сканирующую технику, на изолированных ТК и гранулах линейных мышей (CB/J и Bgj/Bgj), I. Questrada et al. (2003) установили, что наиболее важным источником Ca^{2+} и других катионов является полианионная, гепариновая, гелевая матриксная сеть гранул. Этим исследователям удалось показать, что гепариновый матрикс способен функционировать как эффективные ионообменные смолы, контролируя оборот связанных/свободных катионов, таких как Ca^{2+} , K^+ и H^+ , необходимых для процессов дегрануляции/экзоцитоза, гранулолизиса и синтеза медиаторов (рис. 4) [9].

Стимуляция ТК прежде всего обуславливает продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3), являющегося одновременно регулятором Ca^{2+} -каналов и важнейшим вторичным мессенджером. Важно отметить, что гепарин выступает ингибитором рецепторов InsP3 [7, 8]. Взаимодействуя со своим рецептором, InsP3 индуцирует высвобождение из гепаринового матрикса Ca^{2+} и H^+ , которые перемещаются через соответствующие каналы в цитозоль ТК, что приводит к неизбежному снижению их уровня внутри гранулы (см. рис. 4). Происходит накопление цитозольного Ca^{2+} , в результате чего закрывается возможность связи InsP3 с его рецепторами, при этом в просвет везикулы импортируется K^+ , который вновь индуцирует продукцию InsP3, и в грануле снова происходит высвобождение Ca^{2+} . Такой колебательный процесс повторяется до тех пор, пока длится активация клетки. При этом свободные Ca^{2+} и H^+ находятся в равновесии с формами, связанными с гепариновым матриксом. Колебания уровней ионов сопровождаются соответствующими колебаниями трансмембранного градиента pH, которые являются основными фактора-

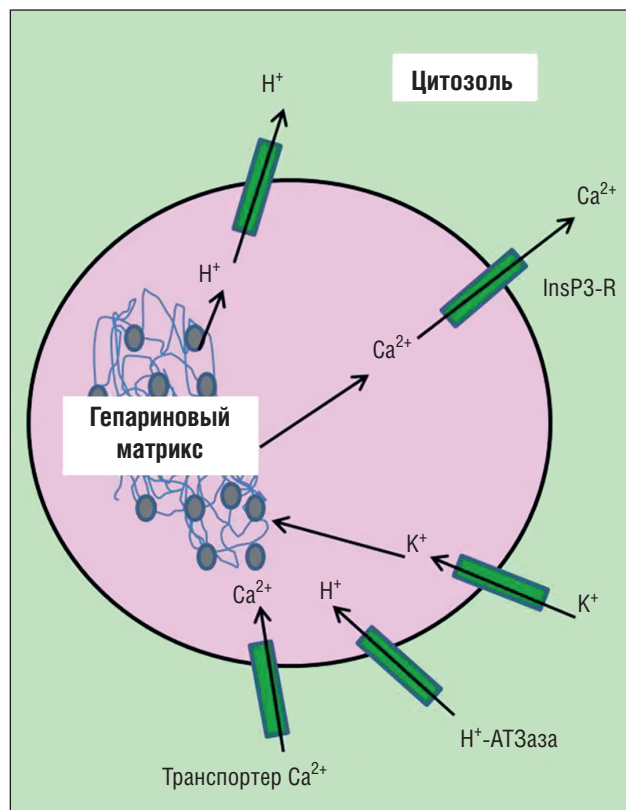


Рис. 4. Схема динамики H^+ , K^+ и Ca^{2+} в матриксе секреторных гранул тучных клеток: InsP3-R — рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата

ми, способствующими экспорту, импорту и вытеснению катионов из матрикса гранул [7, 9]. Таким образом, матрикс гранул, основным компонентом которого является полианионная молекула гепарина, функционирует как H^+/K^+ - и $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -ионообменная сеть (см. рис. 4). Кроме того, матрикс гранул ТК работает как гистамин/ K^+ -обменник. Необходимо подчеркнуть, что колебательные процессы, происходящие в гранулах, не являются АТФ-опосредованными. Колебания достигают строго ограниченных доменов, так как буферные свойства цитозоля обеспечивают ограничение колебаний во времени и пространстве, предотвращая нежелательные перекрестные помехи от других рецепторных белков, не участвующих в слиянии мембран. Кратковременные локальные всплески Ca^{2+} обеспечивают экономичный механизм передачи сигналов [9].

Преэксцитаторные колебания Ca^{2+} и H^+ в узкой щели, существующей между двумя готовыми к слиянию мембранами, могут создавать многочисленные уникальные условия, настроенные на конкретную оптимальную Ca^{2+} /рН-зависимость различных эксцитаторных белков, запуская их индивидуальные фузогенные свойства в хорошо запрограммированной последовательности. Несколько белков, вовлеченных в экзоцитоз, — кальмодулин, синколлин, протеинкиназа С, аннексины — проявляют высокую чувствительность к изменениям уровня Ca^{2+} и рН [9]. Назначение комбинации Ca^{2+} и H^+ в передаче сигналов может представлять собой уникальную модель с логическим типом передачи сигналов типа «включить/выключить» («да/нет»), посредством которой компоненты гранулы могут быть нацелены на конкретную группу сенсорных/эффекторных белков, участвующих в осуществлении экзоцитоза [9].

Механизмы действия эндо- и экзогенного гепарина

Гепарин, высвобождающийся при активации ТК, способен действовать как гомеостатический механизм, ограничивающий меру развития воспаления. В настоящее время показано, что гепарин, связываясь со многими белками, вовлеченными в различные стадии воспалительного каскада, может ингибировать рекрутирование провоспалительных клеток, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов. Это является следствием того, что многие молекулы адгезии, участвующие в этом каскаде, имеют в своей структуре гепарин-связывающие домены. После комплексообразования гепарин ингибирует молекулу адгезии, распознавая ее контрлиганд, и таким образом предотвращает физиологическую функцию этой молекулы. Связывая катионные молекулы, гепарин эффективно нейтрализует их способность вызывать повреждение тканей [7, 14, 15].

Выделившийся из активированных ТК несвязанный гепарин обладает не очень высокой антикоагулянтной активностью — 31 Е/мг, тогда как при образовании комплексов с протеазами (химазой или триптазой) антикоагулянтная активность резко возрастает и составляет 137–273 Е/мг, что играет важную роль в регуляции свертывания крови [39]. Это свойство имеет особое значение, так как при дегрануляции/экзоцитозе ТК в окружающих тканях накапливается фибриноген, являющийся основным компонентом отечной жидкости, этот белок расщепляется гепариновым комплексом еще до превращения в фибрин. Таким образом, гепарин и его комплексы проявляют фибринолитическую и антикоагулянтную активность, находясь еще вне сосудов [39]. Как известно, ферменты ТК с трипсиноподобной активностью (химаза и триптаза) являются важной мишенью для лечения аллергических и других воспалительных заболеваний. Недавно было доказано, что гепарин может оказывать не только активирующее, но и стабилизирующее влияние на активность протеаз [7].

Однако пул гепарина в ТК достаточно быстро расходуется, в частности, при длительных стрессорных воздействиях. Таким образом можно предположить, что гепариновый матрикс теряет эффективность своей регуляторной, системообразующей деятельностью и это является причиной неконтролируемого выхода провоспалительных медиаторов, индуцирующих патологический процесс. Поэтому неудивительно, что экзогенно введенный высокомолекулярный гепарин, содействуя восстановлению пула гепарина в ТК, обладает широким разнообразием эффектов и служит инструментом нормализации всех систем организма, как было показано в экспериментальных работах по моделированию посттравматического стрессового расстройства [8, 17, 18]. Следует отметить, что первоначально посттравматическое стрессовое расстройство рассматривалось как исключительно психическое расстройство — диагноз этого заболевания был впервые представлен в 3-м издании Диагностического и статистического руководства (DSM) Американской психиатрической ассоциации в 1980 г. Однако вскоре выяснилось, что при этом диагностируются такие соматические заболевания, как желудочно-кишечные и гепатобилиарные расстройства, гипертония, сердечно-сосудистые и др. [40].

Так же, как и у людей, при развитии признаков посттравматического стрессового расстройства у крыс выявлено стремительное снижение уровня кортикостерона, связанное с инактивацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, объясняющееся развитием

патологической быстрой отрицательной обратной связи, характеризующейся форсированным торможением выброса глюкокортикоидов и ингибированием секреции этих гормонов [8, 17, 18]. Гормональные изменения способствовали развитию жировой дистрофии печени, сопровождавшейся повышением в крови активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). В печени стрессированных животных с признаками развития посттравматического стрессового расстройства значительно увеличивались число, плотность распределения и размеры ТК, в которых гораздо чаще отмечались явления дегрануляции [17].

В то же время морфометрические и биохимические показатели функционального состояния печени и гепатоцитов, а также ТК животных, которым вводили высокомолекулярный гепарин, статистически значимо не отличались от группы контроля. Все регистрируемые у этих крыс гормональные, поведенческие и психоэмоциональные показатели свидетельствовали об отсутствии характерных для посттравматического стрессового расстройства признаков тревожности/депрессии [17, 18].

Несмотря на довольно быструю элиминацию высокомолекулярного гепарина из циркулирующей крови, достаточная длительность действия этого полиэлектролита обусловлена его способностью образовывать комплексные структуры с сигнальными молекулами [4, 14]. Можно предположить, что высокомолекулярный гепарин, обладающий возможностью проходить через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на нейромедиаторные процессы в мозге, способствовал перестройке нарушенных регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что создало условия восстановления уровня кортикостерона [14, 15]. Таким образом, в экспериментальных работах было установлено, что высокомолекулярный гепарин, вводимый в малых дозах при моделировании посттравматического стрессового расстройства, обладает антистрессорным, седативным и противовоспалительным эффектами [17, 18].

Опасное вирусное заболевание, возникшее в 2019 г. и названное COVID-19, которое провоцируется вирусом SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов, заставило клиницистов и исследователей по-новому взглянуть на препараты гепарина (высоко- и низкомолекулярного). В отличие от всех других респираторных вирусных заболеваний, вирус SARS-CoV-2 индуцирует коагулопатию, отягощающую воспалительные процессы и провоцирующую «цитокиновый шторм» [41]. В связи с этим врачам пришлось применять гепарин по его основному назначению — как антикоагулянт. Одновременно в экспериментальной медицине начались экстренные детальные исследования механизмов действия высокомолекулярного и низкомолекулярного гепарина при COVID-19, появилось много публикаций, освещающих свойства этих препаратов, далеко выходящие за рамки антикоагулянтной активности. В период пандемии, объявленной в связи с распространением COVID-19 по всему миру, было установлено, что гепарин противодействует проникновению вируса в клетки хозяина, препятствует разрушительному действию вируса на эндотелий кровеносных сосудов и эпителий дыхательных путей, проявляет противовоспалительные свойства, в том числе подавляя «цитокиновый шторм». Отмечено, что более выраженными эффектами обладает высокомолекулярный, чем низкомолекулярный гепарин. Оба препарата спасли многие тысячи жизней, при этом негативные побочные эффекты развивались достаточно редко [41–44].

Пандемия COVID-19 (2019–2021 гг.) сравнима с крупномасштабным бедствием, поскольку, как и во многих подобных случаях, имеется масса негативных последствий социально-политического, экономического, социально-психологического и ситуационного характера. От населения требовалось радикально изменить свой образ жизни: подвергнуться социальной изоляции на длительный период, перестроить режим и условия работы, непрерывно соблюдать повышенную бдительность в отношении исполнения правил профилактической медицины и многое другое. Все это обусловило появление уже в 2020 г. многочисленных данных, свидетельствующих о том, что во многих странах значительно повысилась частота развития симптомов выраженного стресса и уже сформировавшегося посттравматического стрессового расстройства как у переболевших, так и у непереболевших людей, особенно у медицинского персонала. Важно отметить, что медикаментозное вмешательство на ранней стадии заболеваний обычно снижает их прогрессирование [45, 46]. Полученные в указанных выше экспериментах результаты могут послужить обоснованием для расширения клинического применения гепарина при остром стрессе и посттравматическом стрессовом расстройстве [17, 18]. В случаях отсутствия угрозы тромботических осложнений применение гепарина в малых дозах, не вызывающих гепарин-индуцированную тромбоцитопению, может обеспечить предупреждение и лечение психосоматических патологий, обусловленных различными причинами.

Заключение

Тучные клетки — это очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, участвующих в широком разнообразии физиологических и патологических процессов. Реакция

тучных клеток на внутренние и внешние воздействия сопровождается высвобождением из гранул специфических для каждой ситуации биологически активных веществ (медиаторов). Многие свойства тучных клеток связаны с неординарностью молекулы одного из медиаторов — гепарина, присущего только тучным клеткам, который характеризуется выраженной способностью образовывать комплексные соединения со многими веществами, изменяя их свойства. В гранулах тучных клеток гепарин входит в состав гелевого матрикса, являющегося системообразующим компонентом всех остальных медиаторов

Опасное вирусное заболевание, возникшее в 2019 г. и названное COVID-19, способствовало стремительному изучению характеристик гепарина, далеко выходящих за антикоагулянтные свойства. Сведения, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, позволяют рассматривать гепарин как перспективный полифункциональный препарат для эффективной фармакологической коррекции и предупреждения заболеваний, обусловленных различными причинами.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «НИИ морфологии человека» АААА-А19-119021490067-4.

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

Выражение признательности. Автор выражает искреннюю признательность всем членам дружного коллектива лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «НИИ морфологии человека», которые своей доброжелательностью придают уверенность в собственных силах. Благодарю за то, что на вашу помощь можно всегда рассчитывать.

157

ЛИТЕРАТУРА

1. Traina G. Mast cells in gut and brain and their potential role as an emerging therapeutic target for neural diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019;13(345):1–13. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00345>
2. Stassen M, Hartmann AK, Delgado SJ, et al. Mast cells within cellular networks. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4S):S46–S54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.031>
3. Albert-Bayo M, Paracuellos I, González-Cfстро AM, et al. Intestinal mucosal mast cells: key modulators of barrier function and homeostasis. *Cells.* 2019; 8(2):pii:E135. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8020135>
4. Ishihara M, Nakamura S, Sato Y, et al. Heparinoid complex-based heparin-binding cytokines and cell delivery carriers. *Molecules.* 2019;24(24). pii: E4630. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24244630>
5. Lima M, Rudd T, Yates E New applications of heparin and other glycosaminoglycans. *Molecules.* 2017;22(5). pii: E749. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22050749>
6. Weiss RJ, Esko JD, Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org Biomol Chem.* 2017;15(27):5656–5668. doi: <https://doi.org/10.1039/c7ob01058c>
7. Mulloy B, Lever R, Page CP. Mast cell glycosaminoglycans. *Glycoconj J.* 2017;34(3):351–361. doi: <https://doi.org/10.1007/s10079-016-9749-0>
8. Кондашевская М.В. *Экосистема тучных клеток — ключевой полифункциональный компонент организма животных и человека.* — М.: Группа МДВ, 2019. — 92 с. [Kondashevskaya MV. *The mast cell ecosystem is a key multifunctional component of animals and humans.* Moscow: MDV Group. Moscow; 2019. 92 p. (In Russ.)]
9. Questrada I, Chin WC, Verdugo P. ATP-independent luminal oscillations and release of Ca²⁺ and H⁺ from mast cell secretory granules: implications for signal transduction. *Biophys J.* 2003;85(2):963–970. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74535-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74535-4)
10. Dagälv A, Holmborn K, Kjellén L, Abrink M. Lowered expression of heparan sulfate/heparin biosynthesis enzyme N-deacetylase/n-sulfotransferase 1 results in increased sulfation of mast cell heparin. *J Biol Chem.* 2011;286(52):44433–44440. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.303891>
11. Fornaro R, Caristo G, Stratta E, et al. Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. *G Chir.* 2019;40(1):14–19.
12. Avila ML, Shah PS, Brandão LR. Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2:CD010196. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010196.pub3>
13. Prechel MM, Walenga JM. Complexes of platelet factor 4 and heparin activate Toll-like receptor 4. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):665–670. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12847>
14. Bruder M, Won SY, Kashefiolas S, et al. Effect of heparin on secondary brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: an additional ‘H’ therapy in vasospasm treatment. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(7):659–663. Epub 2017 Feb 2. doi: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012925>

15. Altay O, Suzuki H, Hasegawa Y, et al. Effects of Low-Dose Unfractionated Heparin Pretreatment on Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage in Mice. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;121:127–1230. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18497-5_22
16. Hayman EG, Patel AP, James RF, Simard JM. Heparin and Heparin-Derivatives in Post-Subarachnoid Hemorrhage Brain Injury: A Multimodal Therapy for a Multimodal Disease. *Molecules.* 2017;22(5). pii: E724. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22050724>
17. Kondashevskaya MV. Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;164(10):490–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4018-9>
18. Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., и др. Эффекты гепарина при посттравматическом стрессовом расстройстве в эксперименте // *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* — 2018. — Т. 104. — № 7. — С. 817–826. [Kondashevskaya MV, Tseilikman VE, Tseilikman OB, et al. Effects of heparin in post-traumatic stress disorder in an experiment. *Russian Physiological Journal Named after I.M. Sechenov.* 2018;104(7):817–826. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0869813918070079>
19. Chen CC, Grimbaldston MA, Tsai M, et al. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(32):11408–11413. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504197102>
20. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(5):461–477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
21. Akula S, Paivandy A, Fu Z, et al. Quantitative in-depth analysis of the mouse mast cell transcriptome reveals organ-specific mast cell heterogeneity. *Cells.* 2020;9(1). pii: E211. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9010211>
22. Бигильдеев А.Е., Петинати Н.А., Дризе Н.И. Как методы молекулярной биологии повлияли на понимание устройства кроветворной системы // *Молекулярная биология.* — 2019. — Т. 53. — № 5. — С. 711–724. [Bigildeev AE, Petinati NA, Drize NI. How molecular biology methods influenced understanding of the hematopoietic system. *Molecular Biology.* 2019;53(5):711–724. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050021>
23. Li Z, Liu S, Xu J, et al. Adult connective tissue-resident mast cells originate from late erythro-myeloid progenitors. *Immunity.* 2018;49(4):640–653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.023>
24. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: Origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol.* 2015;63(1):9–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.01.018>
25. Moon TC. Advances in mast cell biology: New understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol.* 2010;3(2):111–128. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.136>
26. Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol.* 2014;5:569. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00569>
27. Da Silva E, Jamur M, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem Cytochem.* 2014;62(10):698–738. doi: <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>
28. Weiskirchen R, Meurer SK, Liedtke C, Huber M. Mast cells in liver fibrogenesis. *Cells.* 2019;8(11). pii: E1429. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8111429>
29. Xing W, Austen KF, Gurish MF, et al. Protease phenotype of constitutive connective tissue and of induced mucosal mast cells in mice is regulated by the tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(34):14210–14215. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1111048108>
30. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB., et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):140–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009>
31. Williams RM, Webb WW. Single granule pH cycling in antigen-induced mast cell secretion. *J Cell Sci.* 2000;113(Pt21):3839–3850.
32. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, et al. Role of reactive oxygen species in mast cell degranulation. *Biochemistry.* 2016;81(12):1564–1577. doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791612018X>
33. Wang B, Jia J, Zhang X, et al. Heparanase affects secretory granule homeostasis of murine mast cells through degrading heparin. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1310–1317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.011>
34. Vukman KV, Försonits A, Oszvald Á, et al. Mast cell secretome: Soluble and vesicular components. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;67:65–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semdcb.2017.02.002>
35. Taghon T, Yui MA, Rothenberg EV. Mast cell lineage diversion of T lineage precursors by the essential T cell transcription factor GATA-3. *Nat Immunol.* 2007;8(8):845–855. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1486>
36. Mittal A, Sagi V, Gupta M, et al. Mast cell neural interactions in health and disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:110. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00110>
37. Xu H, Bin NR, Sugita S. Diverse exocytic pathways for mast cell mediators. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20170450>
38. Klein O, Sagi-Eisenberg R. Anaphylactic degranulation of mast cells: focus on compound exocytosis. *J Immunol Res.* 2019;2019:9542656. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9542656>
39. Prieto-García A, Zheng D, Adachi R, et al. Mast cell restricted mouse and human tryptase-heparin complexes hinder thrombin-induced coagulation of plasma and the generation of fibrin by proteolytically destroying fibrinogen. *J Biol Chem.* 2012;287(11):7834–7844. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.325712>
40. Пальцев А.И., Торгашев М.Н., Попова О.С. Патология желудочно-кишечного тракта и абдоминальные боли у ветеранов боевых действий // *Терапевтический архив.* — 2013. — Т. 85. — № 2. — С. 36–42. [Paltsev AI, Torgashev MN, Popova OS. Gastrointestinal tract pathology and abdominal pain in war veterans. *Therapeutic Archive.* 2013;85(2):36–42. (In Russ.)]
41. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299–1300. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
42. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV-2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses.* 2020;142:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
43. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211–L217. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>
44. Shi C, Tingting W, Li JP, et al. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydr Polym.* 2021;254:117232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117232>
45. Domínguez-Salas S, Gómez-Salgado J, Andrés-Villas M, et al. Psycho-Emotional Approach to the Psychological Distress Related to the COVID-19 Pandemic in Spain: A Cross-Sectional Observational Study. *Healthcare (Basel).* 2020;8(3):E190. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare8030190>
46. Huang X, Wei F, Hu L, et al. The Post-Traumatic Stress Disorder Impact of the COVID-19 Pandemic. *Psychiatr Danub.* 2020;32(3–4):587–589.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кондашевская Марина Владиславовна, д.б.н., доцент [Marina V. Kondashevskaya, PhD in Biology, Assistant Professor];
адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3 [address: 3 Tsyurupy str., 117418, Moscow, Russia];
e-mail: aktual_probl@mail.ru, **SPIN-код:** 4421-5225, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8096-5974>

О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик,
О.Е. Акбашева, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий,
Д.Ю. Наумов, Е.Е. Бычкова, Е.В. Фанаскова,
Е.И. Паличева, А.А. Кузьмина, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, Российская Федерация

Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Обоснование. При ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдается изменение содержания адипоцитокинов локальных жировых депо сердца. Однако до сих пор не выяснено, действительно ли уровни экспрессии изучаемых показателей взаимосвязаны со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). **Цель исследования** — выявить особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами эпикардиальной (ЭЖТ), периваскулярной (ПВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарного русла при ишемической болезни сердца. **Методы.** В исследовании, проведенное на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2017–2020 гг., включено 84 пациента с ИБС, из которых 39 — с умеренной степенью атеросклеротического поражения коронарного русла (КР) (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX Score), 20 — с тяжелой (23–31 балл) и 25 — с крайне тяжелой (≥ 32 баллов). Биоптаты подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани получали во время планового коронарного шунтирования (КШ). Определяли экспрессию генов адипоцитокинов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР в реальном времени) с использованием TaqMan зондов и концентрацию изучаемых адипоцитокинов в культуральной среде адипоцитов методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполнен с использованием Statistica 9.0, одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа. **Результаты.** При ИБС в адипоцитах сердечного жирового депо наблюдается смещение баланса адипоцитокинов в сторону усиления экспрессии и секреции лептина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и уменьшения адипонектина с максимальным проявлением при тяжелом и крайне тяжелом поражении коронарного русла. Эпикардиальные адипоциты характеризовались минимальной экспрессией гена адипонектина на фоне максимальной лептина и ИЛ-6 по сравнению с подкожными и периваскулярными адипоцитами. **Заключение.** Низкая экспрессия адипонектина в эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 ассоциирована с увеличением степени атеросклеротического поражения коронарного русла.

159

Ключевые слова: экспрессия адипонектина, экспрессия лептина, экспрессия ИЛ-6, эпикардиальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, шкала SYNTAX Score

Для цитирования: Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю., Наумов Д.Ю., Бычкова Е.Е., Фанаскова Е.В., Паличева Е.И., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(2):159–168. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1388>

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти в промышленно развитых странах. Ранее проведенные исследования показывают тесную связь между коронарной болезнью сердца и ожирением, однако механизмы, опосредующие эту взаимосвязь, сложны и не совсем понятны [1].

Особый интерес вызывает расположенная в зоне эпикарда и коронарных артерий (КА) висцеральная жировая ткань, способная оказывать на сосуды сердца вазо- и паракринные эффекты [2]. Известно, что эпикардиальные и периваскулярные адипоциты отличаются по иммунно-метаболическому статусу и характеру адипокинового профиля. Установлено, что адипоциты эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) секретируют более высокие уровни провоспалительных факторов, которые влияют на энергетический обмен, сосудистую функцию, иммунологические и воспалительные реакции. Периваскулярные адипоциты характеризуются меньшим накоплением липидных капель, высокой синтетической способностью биомолекул, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и эндовазального гомеостаза [3].

В последнее время особый интерес возник в отношении взаимосвязи между ИБС и такими адипоцитокинами, как адипонектин, лептин и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Известно, что адипонектин, уровень которого снижен у людей с ожирением, обладает антидиабетическими и антиатерогенными свойствами, а его низкий уровень в плазме ассоциируется с многососудистым поражением КА у мужчин с ИБС [4]. Лептин и ИЛ-6, напротив, обладают проатерогенными эффектами, способствуя развитию классических факторов риска атеросклероза, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, воспаление, активация тромбоцитов, и воздействуя на клетки-мишени в сосудистой сети через мембранные рецепторы [5]. Предполагается, что лептин контролирует секрецию хемокинов и цитокинов, в частности, стимулирует секрецию ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 и синтез трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, ингибитора активатора плазминогена (РАI-I), Р-селектина тромбоцитами, активируя их агрегацию *in vitro*, что также может способствовать атеротромбозу [6].

Однако не известно, имеется ли очевидная связь между прогрессированием ИБС и изменением экспрессии генов адипоцитокинов в различных локальных жировых депо сердца. Между тем результаты такого рода работ могут явиться теоретическим обоснованием для разработки новых терапевтических мишеней.

Цель исследования — выявить особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами ЭЖТ и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в зависимости от степени атеросклеротического поражения КР у пациентов с ИБС.

Методы

Дизайн исследования

Сплошное, контролируемое, нерандомизированное исследование с параллельным включением участников в сравнимые группы.

Критерии соответствия

Критерии включения для лиц с ИБС:

- наличие клиники стенокардии I–IV функциональных классов и/или постинфарктного кардиосклероза;
- наличие показаний к коронарному шунтированию (КШ) с учетом данных коронарографии;
- возраст пациента до 75 лет;
- согласие пациента на проведение исследования.

Критерии включения для лиц пороками сердца:

- наличие показаний для хирургической коррекции клапанной патологии;
- возраст пациента до 75 лет;
- согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения:

- возраст пациентов старше 75 лет;
- сахарный диабет 1 и 2 типов в анамнезе и/или выявленный во время госпитализации;
- инфаркт миокарда;
- клинически значимая сопутствующая патология (анемия, аутоиммунные, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, печеночная и почечная недостаточность).

Условия проведения

Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), Кемерово.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в 2017–2020 гг. Биоптаты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ получали во время планового КШ.

Описание медицинского вмешательства

Перед проведением КШ оценивались основные клинико-анамнестические данные, результаты инструментальных методов исследования — электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии, которые входят в комплекс обследований пациентов с ИБС (рекомендации РКО). Всем пациентам проводилась ЭхоКГ по методике М.Р. Judkins (1967 г.) на двухпроекционной кардиоваскулярной ангиографической установке Integris VH 3000 (Philips). Для этого выполнялась пункция бедренной или лучевой артерий по Сельдингеру с ксенотикс-350. Определяли значимые поражения КА (стеноз

O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik, O.E. Akbasheva, D.A. Borodkina, M.Yu. Sinitsky, D.Yu. Naumov, E.E. Bychkova, E.V. Fanaskova, E.I. Palicheva, A.A. Kuzmina, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation

Expression of Adipocytokine in Heart Fat Depots Depending on the Degree of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease

Background. In coronary artery disease, a change in the adipocytokine content of local fat depots of the heart is observed. However, it has not yet been established whether the expression levels of the studied parameters are really related to the degree of atherosclerotic lesion of the spacecraft. **Aims** — to identify the features of the expression of adiponectin, leptin and IL-6 by adipocytes of epicardial, perivascular and subcutaneous adipose tissue depending on the degree of atherosclerotic lesion of the coronary channel in coronary heart disease. **Materials and methods.** The study conducted at the “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease” in 2017–2020, included 84 patients with coronary heart disease (CAD), of which 39 with a moderate degree of atherosclerotic lesion of the coronary artery (CA) (≤ 22 points on the SYNTAX Score scale), 20 with severe (23–31 points) and 25 with extremely severe (≥ 32 points). Biopsies of subcutaneous (SAT), epicardial (EAT) and perivascular adipose tissue (PVAT) were obtained during elective coronary artery bypass grafting (CABG). The expression of adipocytokine genes was determined using polymerase chain reaction (real-time PCR) using TaqMan probes and the concentration of the studied adipocytokines in adipocyte culture medium by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using Statistica 9.0, a one-dimensional and multi-dimensional logistic regression analysis. **Results.** In CAD in adipocytes of the cardiac fat depot, a shift in the balance of adipocytokines is observed towards increased expression and secretion of leptin, IL-6 and a decrease in adiponectin with maximum manifestation in severe and extremely severe coronary lesions. Adipocytes of EAT were characterized by the minimal expression of the adiponectin gene against the background of the maximum — leptin and IL-6 in comparison with adipocytes SAT and PVAT. **Conclusions.** Low expression of the adiponectin in EAT and PVAT against the background of increased expression of leptin and IL-6 is associated with an increase in the degree of atherosclerotic lesion of the coronary channel.

Keywords: expression, adiponectin, leptin, IL-6, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, SYNTAX Score scale

For citation: Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV, Akbasheva OE, Borodkina DA, Sinitsky MYu, Naumov DYu, Bychkova EE, Fanaskova EV, Palicheva EI, Kuzmina AA, Barbarash OL. Expression of Adipocytokine in Heart Fat Depots Depending on the Degree of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):159–168. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1388>

более 70%) и выявляли одно-, двух- и многососудистое поражение, т.е. наличие, как минимум, одного значимого стеноза в проекции передней нисходящей, огибающей и правой КА. Для оценки анатомически сложных поражений КА дополнительно применялась балльная шкала SYNTAX Score с использованием онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com/>), так как обнаружение стенозов $\geq 50\%$ и описание одно-, двух- и трехсосудистых поражений ограничено при стратификации пациентов с разным уровнем риска острых осложнений.

Исходы исследования

Основной исход исследования. В настоящем исследовании были выявлены особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ в зависимости от степени атеросклеротического поражения КР при ИБС.

Анализ в подгруппах. На основании баллов по шкале SYNTAX Score пациенты были разделены на три группы по степени тяжести поражения КР: умеренное (≤ 22 балла по SYNTAX Score — группа 1), тяжелое (23–31 балл — группа 2) и крайне тяжелое (≥ 32 баллов — группа 3).

Методы регистрации исходов

С целью определения экспрессии генов адипоцитоклинов из биоптатов (3–5 г жира), полученных во время проведения оперативного вмешательства, были изолированы адипоциты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ человека. Образцы ЭЖТ получали из жировых депо, локализованных преимущественно вокруг правых отделов сердца, образцы ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, а ПВЖ — из области маммакоронарного сосудистого пучка в переднем средостении — восходящей части аорты.

Полученные биоптаты были помещены в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (SigmaAldrich, США) с добавлением гентамицина (50 мкг/мл), стрептомицина (100 мг/мл), пенициллина (100 U/L) и доставлялись в лабораторию. Процедуру получения культуры адипоцитов из жировой ткани осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО (асептические медицинские системы, производитель «Миасский завод медицинского оборудования», Россия) по методике, описанной ранее [7].

Тотальную рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли из адипоцитов сразу после их изоляции наборами RNeasyPlusUniversalMiniKit (Qiagen) (первичное выделение) [8]. До следующего этапа эксперимента РНК хранилась при температуре -70°C . На основе выделенной РНК синтезировали молекулу кДНК с использованием наборов для обратной транскрипции High-Capacityc DNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems).

Экспрессию адипонектина, лептина и ИЛ-6 оценивали с помощью количественной ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Содержание ИЛ-6 и адипокинов (адипонектина, лептина) в культуральной среде оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием соответственно тест-систем R&D Systems (Канада) и Bender MedSystems GmbH (Вена, Австрия), согласно инструкции производителя.

Этическая экспертиза

Исследование проведено на базе НИИ КПССЗ, протокол соответствовал стандартам локального этического

комитета НИИ КПССЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266 (протокол № 22 от 15.08.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки был рассчитан с помощью программы Stata и специализированного пакета UnifyPow.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка результатов проведена с помощью GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США). Различия между группами, определяемыми степенью поражения КА, были оценены при помощи ANOVA и критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Предикторы прогрессирования ИБС были определены с помощью одномерного полиномиального логистического регрессионного анализа. В качестве эталона в последующем многомерном анализе использована группа с отсутствием повреждений (группа 0) для поэтапного включения переменных, которые оказались значимыми в одномерном анализе. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля (Me, Q1, Q3).

161

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 84 пациента (61 мужчина и 23 женщины) с ИБС, возраст которых составил 64,6 года (57,5; 68,5). В качестве группы сравнения в исследование было включено 35 пациентов мужского и женского пола без ИБС по данным коронароангиографического исследования (с приобретенными пороками сердца и показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца). Обследованные лица с ИБС получали стандартную антиангинальную и антиагрегантную терапию, пациенты с пороками сердца — антиангинальную, антитромботическую терапию.

Основные результаты исследования

Среди обследованных лиц с ИБС преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали артериальную гипертензию, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, 57 пациентов имели ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, а 6 человек — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При анализе клинико-анамнестической характеристики пациентов с пороками сердца выявлено, что данные лица характеризовались минимальной долей факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 1).

Затем пациенты с ИБС были разделены на три группы по степени тяжести поражения КР с использованием шкалы SYNTAX Score: умеренное (≤ 22 баллов по SYNTAX Score — группа 1), тяжелое (23–31 балл — группа 2) и крайне тяжелое (≥ 32 балла — группа 3). Клиническая характеристика обследованных лиц с различной степенью поражения КР представлена в табл. 2.

При рассмотрении клинико-анамнестической характеристики пациентов с ИБС с учетом тяжести поражения КР получено, что пациенты с избыточной массой тела

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с ИБС, n = 84	Пациенты без ИБС, n = 35	p
Мужской пол, n (%)	63 (75,0)	25 (71,4)	
Возраст, лет	64,6 (57,5; 68,5)	60,5 (54,0; 65,1)	
ИМТ, кг/м ²	29,43 (26,32; 31,61)	26,59 (23,44; 28,31)	
Избыточная масса тела, n (%)	28 (33,3)	10 (28,6)	
АГ, n (%)	81 (96,4)	8 (22,9)	p = 0,003
Гиперхолестеринемия, n (%)	20 (23,8)	4 (11,4)	p = 0,024
Курение, n (%)	58 (69,0)	10 (28,6)	p = 0.0001
<i>Анамнез</i>			
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	50 (59,52)	11 (31,4)	p = 0,018
Стенокардия до развития ИМ, n (%)	74 (88,09)	0	—
ИМ, n (%)	57 (67,85)	0	—
ОНМК, n (%)	6 (7,14)	0	—
ХСН, n (%)	66 (78,57)	28 (80,0)	
Атеросклероз одной КА, n (%)	6 (7,14)	0	—
Атеросклероз двух КА, n (%)	4 (4,76)	0	—
Атеросклероз трех и более КА, n (%)	74 (88,1)	0	—
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	13 (15,48)	0	—
Фракция выброса, %	50 (43,0; 56,0)	52,5 (43,3; 57,5)	
Креатинин, ммоль/л	93,2 (62,4; 145,5)	97,1 (65,3; 147,8)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – уровень статистической значимости. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КА – коронарная артерия.

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от тяжести поражения коронарного русла

Параметр	Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	p
Мужской пол, n (%)	27 (69,23)	17 (85,0)	19 (76,0)	
Возраст, лет	64,1 (60,0; 66,5)	65,2 (43,0; 56,2)	65,1 (61,0; 68,2)	
ИМТ, кг/м ²	29,42 (29,15; 30,22)	26,33 (25,21; 27,44)	29,41 (29,29; 31,68)	
Избыточная масса тела, n (%)	15 (38,5)	3 (15,0)	10 (40,0)	p _{1,2} = 0,001 p _{1,3} = 0,011 p _{2,3} = 0,003
АГ, n (%)	36 (92,30)	20 (100)	25 (100)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (25,62)	4 (20)	6 (24)	
Курение, n (%)	26 (66,67)	19 (95)	13 (52)	p _{1,2} = 0,011 p _{2,3} = 0,013
<i>Анамнез</i>				
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	19 (48,75)	14 (70)	16 (64)	p _{1,2} = 0,023 p _{1,3} = 0,014
Стенокардия до развития ИМ, n (%)	36 (92,31)	17 (85)	21 (84)	
ИМ, n (%)	21 (53,85)	14 (70)	22 (88)	p _{1,2} = 0,023 p _{1,3} = 0,024
ОНМК, n (%)	0	6 (30)	0	
ХСН, n (%)	30 (76,92)	20 (100)	16 (64)	p _{1,2} = 0,023 p _{2,3} = 0,021
Атеросклероз одной КА, n (%)	3 (7,74)	3 (15)	0	
Атеросклероз двух КА, n (%)	0	4 (20)	0	p _{1,2} = 0,015
Атеросклероз трех и более КА, n (%)	36 (92,33)	13 (65)	25 (100)	
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	6 (15,42)	3 (15)	4 (16)	p _{2,3} = 0,021
Фракция выброса, %	55 (45,0; 57,0)	52 (48,0; 55,0)	46 (38,0; 56,0)	
Креатинин, ммоль/л	83,5 (62,4; 99,1)	94,74 (73,3; 119,7)	101,47 (87,5; 145,5)	p _{1,3} = 0,001

встречались преимущественно в группах с умеренным и крайне тяжелым поражением (см. табл. 2). Процент курящих преобладал в группе с тяжелым поражением КА, при этом у них чаще зафиксированы случаи ОНМК и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и одно- и двухсосудистое поражение КА по сравнению с остальными группами. Пациенты групп 1 и 3 не различались по частоте встречаемости многососудистого поражения КР, в то время как лица групп 2 и 3 имели статистически значимые различия. По другим характеристикам исследуемые группы статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$). По мере прогрессирования атеросклероза наблюдалась тенденция к снижению фракции выброса: при крайне тяжелом поражении КР фракция выброса левого желудочка была на 18% меньше по сравнению с таковой при умеренном поражении сосудов. Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено варьированием показателя в каждой группе.

В результате проведенных исследований было установлено, что при ИБС экспрессия гена и концентрация адипонектина снижается, а лептина и ИЛ-6 увеличивается во всех жировых депо с максимальными отклонениями в адипоцитах сердечной локализации.

При ИБС экспрессия адипонектина в адипоцитах жировых депо сердца была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц без ИБС и составила в ЭЖТ 2,10 (1,55; 2,68) против 2,41 (2,19; 3,09), а в ПВЖТ — 3,11 (1,77; 4,39) против 3,62 (3,23; 4,62). Уровень мРНК лептина при ИБС, напротив, был выше в ЭЖТ (1,40 (0,87; 1,70) по сравнению с 0,75 (0,57; 1,19) и ПВЖТ — 0,91 (0,58; 1,19) против 0,46 (0,34; 0,68). Аналогично лептину изменялась экспрессия гена ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ, которая была равна соответственно 0,080 (0,062; 0,084) по сравнению с 0,058 (0,037; 0,073) и 0,058 (0,038; 0,066) против 0,030 (0,021; 0,032).

Нарушение экспрессии генов сопровождалось изменением концентрации адипоцитокинов в культуральной среде адипоцитов *in vitro*. Содержание адипонектина в культуральной среде адипоцитов в ЭЖТ при ИБС было ниже, чем у лиц без ИБС (12,36 (11,65; 14,47) нг/мл

по сравнению с 16,95 (14,34; 18,56) нг/мл, как и в среде ПВЖТ — 11,25 (10,72; 13,96) нг/мл против 20,4 (17,84; 23,04) нг/мл. Концентрация лептина в культуральной среде адипоцитов ЭЖТ составила 7,67 (5,95; 7,99) нг/мл, а ПВЖТ — 6,96 (6,54; 7,12) нг/мл у пациентов с ИБС, что превышало уровень лиц без ИБС (ЭЖТ — 6,21 (4,33; 7,34) нг/мл и ПВЖТ — 4,50 (2,81; 5,78) нг/мл). Содержание ИЛ-6 в культуральной среде адипоцитов сердечной локализации пациентов с ИБС было выше, чем у лиц без ИБС: 30,77 (20,11; 27,22) пг/мл по сравнению с 22,26 (17,45; 25,12) пг/мл для ЭЖТ и 16,92 (13,38; 20,16) пг/мл против 12,49 (9,71; 17,17) пг/мл для ПВЖТ. В ПЖТ больных с ИБС экспрессия и концентрация адипоцитокинов проявляла тенденцию к снижению для адипонектина и увеличению для лептина относительно группы сравнения ($p > 0,05$).

Экспрессия генов адипоцитокинов и их концентрация в адипоцитах жировой ткани, локализованной в области сердца, зависели от степени атеросклеротического поражения КР — умеренного, тяжелого и крайне тяжелого (табл. 3).

Экспрессия гена адипонектина была максимальна при умеренном поражении КА во всех исследованных типах жировых депо по сравнению с лицами с тяжелым и крайне тяжелым атеросклеротическим поражением. С увеличением степени поражения КА экспрессия адипонектина снижалась. Следует отметить, что в ЭЖТ экспрессия гена адипонектина была ниже, чем в ПВЖТ при всех стадиях атеросклеротического поражения КР: в 1,7 раза — при умеренном; в 2,1 раза — при тяжелом; в 2,5 раза — при крайне тяжелом поражении КР.

В ПЖТ экспрессия гена адипонектина составила 2,73 (2,37; 4,57) при умеренном атеросклерозе, 2,25 (2,08; 2,67) — при тяжелом и 2,20 (2,10; 2,58) — при крайне тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, что было выше, чем в ЭЖТ, но ниже, чем в ПВЖТ. С увеличением степени поражения КР снижались экспрессия гена и концентрация адипонектина в ПЖТ. Так, при умеренном поражении уровень мРНК адипонектина и его концентрация в ПЖТ превышали аналогичный по-

Таблица 3. Экспрессия генов адипонектина, лептина и ИЛ-6 в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от степени поражения коронарного русла

Показатель	Локализация адипоцитов		Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	P
			1	2	3	
Экспрессия гена адипонектина, дельта Ct	ЭЖТ	a	2,09 (1,91; 3,87)	1,43 (1,15; 2,58)	1,11 (1,03; 2,42)	$p_{1,2}=0,013$ $p_{1,3}=0,005$
	ПВЖТ	b	3,58 (3,01; 4,63)	3,11 (1,93; 4,11)	2,75 (2,27; 3,62)	$p_{1a,1b}=0,0003$ $p_{2a,2b}=0,0003$ $p_{3a,3b}=0,0022$ $p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,008$
Экспрессия гена лептина, дельта Ct	ЭЖТ	a	0,68 (0,35; 1,00)	1,47 (0,77; 1,74)	0,76 (0,48; 1,12)	$p_{1,2}=0,012$ $p_{2,3}=0,001$
	ПВЖТ	b	0,66 (0,26; 0,98)	0,75 (0,35; 1,15)	0,90 (0,67; 1,37)	$p_{2a,2b}=0,003$ $p_{1,3}=0,003$
Экспрессия гена ИЛ-6, дельта Ct	ЭЖТ	a	0,032 (0,026; 0,045)	0,076 (0,043; 0,096)	0,081 (0,054; 0,097)	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,012$
	ПВЖТ	b	0,028 (0,014; 0,033)	0,060 (0,037; 0,086)	0,053 (0,034; 0,086)	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,004$

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

казатель в ЭЖТ в 1,3 раза, при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе — в 1,5 и 2 раза, а его концентрация — в 1,2 и 1,3 раза соответственно.

В отличие от адипонектина, экспрессия гена лептина, напротив, была ниже при умеренном поражении КА. С увеличением степени атеросклероза экспрессия лептина возрастала. В ЭЖТ максимальная экспрессия выявлена при тяжелом поражении КР: увеличение в 2,2 раза в сравнении с умеренным и 1,9 раза — с крайне тяжелым поражением. В ПВЖТ высокая экспрессия лептина обнаружена у лиц с крайне тяжелым поражением КР: возрастание в 1,4 раза относительно умеренного поражения. Более того, при тяжелом поражении КР в адипоцитах ЭЖТ экспрессия лептина превышала в 2 раза его экспрессию в ПВЖТ.

Экспрессия гена ИЛ-6 в жировых депо сердца возрастала с увеличением степени поражения КР. Так, содержание мРНК ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ пациентов с тяжелым и крайне тяжелым поражением КР превышало показатели лиц с умеренным атеросклерозом в 2,4 и 2,5 раза соответственно, а в адипоцитах ПВЖТ — в 2,1 и 1,9 раза. При этом экспрессия гена ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ была в 1,5 раза выше, чем в ПВЖТ в группе пациентов с крайне тяжелым поражением КР.

Наряду с экспрессией, концентрация адипоцитокинов также зависела от степени поражения КР (табл. 4). Обнаружено, что наибольшее содержание адипонектина в культуральной среде адипоцитов локальных жировых депо сердца было у пациентов с умеренным атеросклеротическим поражением относительно лиц с тяжелым и крайне тяжелым поражением: в культуре адипоцитов ЭЖТ — в 1,2 и 1,5 раза соответственно; в ПВЖТ — в 1,2 и 1,2 раза соответственно. По мере прогрессирования атеросклероза концентрация адипонектина околосердечной висцеральной жировой ткани снижалась и была минимальной при крайне тяжелом атеросклерозе.

При сравнительном анализе групп показано, что тяжелое поражение КР характеризуется не только высокой экспрессией гена, но и повышенным уровнем лептина в культуре адипоцитов как в ЭЖТ, так и в ПВЖТ (в 1,6

и 2 раза соответственно в сравнении с умеренным поражением; в 1,5 и 1,1 раза — в сравнении с крайне тяжелым поражением сосудов). Концентрация лептина в культуральной среде ЭЖТ превышала аналогичный показатель ПВЖТ в группах умеренного и крайне тяжелого поражения КР в 1,4 и 1,1 раза соответственно.

В ПЖТ экспрессия и концентрация лептина была ниже, чем в адипоцитах, локализованных в жировых отложениях сердца. Так, экспрессия лептина в ПЖТ составила 0,30 (0,20; 1,16) при умеренном; 0,77 (0,44; 1,77) при тяжелом и 0,33 (0,22; 1,14) при крайне тяжелом атеросклерозе, что было существенно ниже, чем в ЭЖТ. Экспрессия лептина в ПВЖТ превышала таковую в ПЖТ при умеренном и крайне тяжелом атеросклерозе (в 2,2 и в 2,73 раза соответственно). Концентрация лептина в ПЖТ была равна 4,31 (3,92; 6,16) нг/мл, 7,57 (6,24; 8,38) нг/мл, 4,33 (3,94; 6,21) нг/мл соответственно при умеренном, тяжелом и крайне тяжелом поражении КА. Концентрация лептина в ПВЖТ при умеренном поражении снижена относительно ПЖТ, а при тяжелом и крайне тяжелом — повышена в 1,1 и 1,6 раза соответственно.

Концентрация ИЛ-6 в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПВЖТ при умеренном атеросклерозе была ниже соответственно в 1,8 и 2 раза по сравнению с тяжелым поражением и в 1,9 раза — по сравнению с крайне тяжелым поражением КА. Содержание ИЛ-6 в культуральной среде адипоцитов ЭЖТ превышало показатель в ПВЖТ: в 1,9 раза — при умеренном, в 1,7 раза — при тяжелом и в 2 раза — при крайне тяжелом поражении сосудов.

Следует отметить, что увеличение экспрессии гена и концентрации ИЛ-6 было максимально в адипоцитах, локализованных вокруг сердца, по сравнению с ПЖТ. Экспрессия гена ИЛ-6 в локальных жировых депо сердца по сравнению с ПЖТ была повышена в 2,0–2,5 раза в ЭЖТ и в 1,6–1,7 раза в ПВЖТ при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе соответственно.

С помощью логистического регрессионного анализа обнаружено, что предикторами многососудистого поражения при ИБС является снижение уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ (отношение шансов (ОШ) 0.753, довери-

Таблица 4. Содержание адипонектина, лептина и ИЛ-6 в культуральной среде эпикардиальных и периваскулярных адипоцитов в зависимости от степени поражения коронарного русла

Показатель	Локализация адипоцитов		Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	P
			1	2	3	
Адипонектин, нг/мл	ЭЖТ	a	12,36 (10,21; 13,84)	10,47 (7,89; 12,18)	8,10 (5,62; 10,33)	$p_{1,2}=0,022$ $p_{1,3}=0,001$
	ПВЖТ	b	11,25 (9,21; 14,55)	9,38 (8,14; 12,00)	9,23 (8,57; 11,83)	$p_{1a,1b}=0,002$ $p_{2a,2b}=0,0014$ $p_{3a,3b}=0,003$ $p_{1,2}=0,0011$ $p_{1,3}=0,007$
Лептин, нг/мл	ЭЖТ	a	5,61 (3,95; 7,00)	8,67 (6,35; 9,92)	5,77 (3,98; 7,17)	$p_{1,2}=0,032$ $p_{2,3}=0,0013$
	ПВЖТ	b	3,96 (3,26; 4,98)	7,95 (3,69; 8,81)	6,96 (5,26; 7,98)	$p_{2a,2b}=0,001$ $p_{1,3}=0,0032$
ИЛ-6, пг/мл	ЭЖТ	a	15,92 (13,22; 20,16)	28,17 (25,31; 33,69)	30,77 (20,10; 37,97)	$p_{1,2}=0,0041$ $p_{1,3}=0,022$
	ПВЖТ	b	8,33 (5,45; 10,01)	16,92 (13,37; 20,19)	15,53 (13,05; 19,64)	$p_{1,2}=0,0023$ $p_{1,3}=0,0012$

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

тельный интервал 95% (95%-й ДИ 0,650–0,985; $p < 0,001$) и ПВЖТ (ОШ 0,893; 95%-й ДИ 0,723–0,992; $p < 0,05$), уменьшение ФВ ЛЖ (ОШ 0,955; 95%-й ДИ 0,811–0,979; $p < 0,011$) и увеличение уровня мРНК ИЛ-6 в ЭЖТ (ОШ 2,846; 95%-й ДИ 1,512–5,367; $p < 0,001$) и ПВЖТ (ОШ 1,654; 95%-й ДИ 1,113–3,271; $p < 0,001$). Кроме того, риск развития атеросклероза был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,197; 95%-й ДИ 0,170–0,563; $p < 0,013$).

Таким образом, при ИБС снижаются экспрессия гена и концентрация адипонектина и увеличиваются экспрессия и содержание лептина и ИЛ-6 в жировых депо, с максимальными отклонениями в околосердечных адипоцитах. При умеренном атеросклерозе наблюдаются более высокий уровень адипонектина и низкое содержание лептина и ИЛ-6. С увеличением степени атеросклеротического поражения КР снижаются экспрессия и концентрация адипонектина и увеличиваются экспрессия и уровень лептина и ИЛ-6. Максимальные изменения лептина наблюдаются в ЭЖТ (тяжелый атеросклероз) и ПВЖТ (крайне тяжелые атеросклеротические поражения).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений во время проведения исследования не отмечено.

Обсуждение

Висцеральная жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве активного эндокринного органа и заслуженно привлекает внимание многих исследователей в области изучения этиологии, патогенеза, лечения и прогноза ИБС [1]. Предпосылкой настоящего исследования явились данные литературы о возможном участии ПВЖТ и периадвентициальной жировой ткани в патогенезе атеросклероза при ИБС. При этом ЭЖТ, находящаяся под висцеральным слоем перикарда, считается основным источником адипоцитокинов и, учитывая ее близость к КА, играет важную роль в воспалительном процессе КА и патогенезе атеросклероза [1, 3].

При планировании исследования в качестве потенциальных информативных показателей были выбраны адипонектин, лептин и ИЛ-6. Данные адипоцитокины синтезируются в жировой ткани и действуют как на локальном (ауто- и паракринном), так и системном (эндокринном) уровнях [9]. Целью работы было изучение взаимосвязи экспрессии генов и концентрации адипонектина, лептина и ИЛ-6 в жировой ткани со степенью атеросклероза КА сердца.

При определении степени поражения КА используются различные комбинированные шкалы, с помощью которых можно получить более чувствительные и надежные результаты, чем при оценке процента стеноза КР методом коронарографии. Наиболее перспективной является балльная оценка по шкале SYNTAX Score, обладающая компьютерным алгоритмом с возможностью учета локализации стеноза КА, полной окклюзии и тромбоза, бифуркации и извитости КА, а также наличия кальцификатов [10]. Именно эта шкала была применена в настоящем исследовании.

В результате проведенных исследований было показано, что при ИБС снижаются экспрессия и концентрация адипонектина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ по отношению к группе сравнения. Можно предположить, что клеточный дефицит адипонектина в адипоцитах сердечной локализации является патогномичным

признаком ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом. Подтверждают наши предположения результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о способности адипонектина ограничивать процесс атерогенеза: он подавляет поглощение макрофагами окисленных липопротеинов низкой плотности, выработку металлопротеиназ, снижает разрушение фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки и неогенез, уменьшает экспрессию молекул адгезии, активацию ФНО- α -индуцированного ядерного фактора-kb, ингибирует апоптоз эндотелиоцитов [11]. Нами показано, что по мере прогрессирования атеросклероза экспрессия и концентрация адипонектина еще больше снижаются и становятся минимальными при крайне тяжелом атеросклерозе. Полученные результаты согласуются с данными о роли адипонектина в прогрессировании атеросклеротических поражений коронарных сосудов [12]. Имеются данные об обратной корреляции уровней адипонектина с прогрессированием кальцификации КА и взаимосвязи мутации гена адипонектина, ассоциированной с его дефицитом, с развитием и прогрессированием ИБС [13]. Результаты логистической регрессии также подтверждают наши предположения. Обнаружено, что низкие уровни мРНК адипонектина в локальных жировых депо сердца предсказывают повышенный риск развития многососудистого повреждения. При этом в комплексе с ИЛ-6 прогностическая значимость адипонектина в отношении риска развития многососудистого поражения при ИБС возрастала. Мы предполагаем, что это может быть связано с подавлением экспрессии и синтеза адипонектина под влиянием повышенного провоспалительного ИЛ-6 в локальных жировых депо сердца. Известно, что ИЛ-6 способен подавлять экспрессию мРНК адипонектина не только в адипоцитах ПЖТ, но в ЭЖТ и ПВЖТ, не влияя на олигомеризацию адипонектина. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что у пациентов с ИБС экспрессия гена ИЛ-6 в ЭЖТ выше, чем в ПЖТ [14].

Действительно в проведенном нами исследовании экспрессия гена ИЛ-6 в жировых депо сердца возрастала с увеличением степени поражения КР. При этом повышение уровня мРНК ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ являлось предиктором многососудистого поражения при ИБС. По сравнению с ПЖТ экспрессия гена ИЛ-6 при крайне тяжелом атеросклерозе была повышена в 1,7 раза в ПВЖТ и в 2,5 раза — в ЭЖТ. Полученные данные согласуются с результатами Chen K.H. et al. о высокой концентрации ИЛ-6 в ЭЖТ пациентов с ИБС по сравнению с лицами без значительного коронарного стеноза по данным предоперационной коронарографии, которым проведены операции на открытом сердце, включая замену клапанов, коррекцию дефектов желудочковой и межпредсердной перегородки [15]. Предполагают, что увеличение уровня ИЛ-6 в крови более адекватно, чем повышение концентрации С-реактивного белка отражает риск множественного атеросклеротического поражения КА [16]. Наши данные свидетельствуют о том, что экспрессия гена ИЛ-6 в адипоцитах имеет важное значение в реализации его провоспалительных свойств на системном уровне. Известно, что экспрессия ИЛ-6 характерна для зрелых адипоцитов, в отличие от их недифференцированных клеток-предшественников. Секретция ИЛ-6 в адипоцитах активируется бета-адренергической активацией и умеренно снижается глюкокортикоидами, а сам ИЛ-6 стимулирует липолиз. Содержание ИЛ-6 в ЖТ в сотни раз больше, чем в плазме, что предполагает его важные ауто- и паракринные регуляторные функции [17].

Факт увеличения экспрессии гена ИЛ-6 в адипоцитах и связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных сосудов могут трактоваться как негативные факторы. Обнаружена экспрессия ИЛ-6 в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению: КА, сосуды головного мозга, периферические артерии. Негативный эффект ИЛ-6 проявляется гипертрофическим воздействием на кардиомиоциты. Гиперпродукция ИЛ-6 ассоциирована с ангиотензином II, который, в свою очередь, способен стимулировать синтез ИЛ-6 и принимает активное участие в регуляции сосудистого воспаления, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. В то же время известно и защитное влияние ИЛ-6 на кардиомиоциты, которое проявляется антиапоптотическим эффектом [18]. ИЛ-6 выполняет множество положительных функций, регулируя энергетический баланс жировой ткани, поступление свободных жирных кислот и активируя иммунные механизмы, а также ограничивая воспалительную реакцию посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α [19].

По данным литературы известно, что секреция ИЛ-6 стимулируется лептином [6]. Взаимосвязь ИЛ-6 и лептина основана на общности строения: их трехмерная структура аналогична друг другу и состоит из четырех α -спиралей и двух коротких β -нитей [20]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об увеличении экспрессии гена и секреции лептина адипоцитами жировой ткани разной локализации при ИБС. В жировой ткани, локализованной в области сердца, экспрессия и концентрация лептина возрастали в большей степени по сравнению с ПЖТ и были максимальны в ЭЖТ. Считается, что адипоциты являются единственным источником циркулирующего лептина, его активность на местном (тканевом) уровне обеспечивается взаимодействием с рецепторами лептина (ObR), а ПЖТ является наиболее активным источником лептина [21]. Наши данные, напротив, указывают на максимальную экспрессию гена лептина в ЭЖТ. Вероятно, при ИБС преимуществом для синтеза лептина обладают адипоциты эпикардиальной локализации.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов, продемонстрировавших повышение уровня мРНК лептина в ЭЖТ у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением по сравнению с пациентами с поражением одной-двух КА и пациентами без ИБС. Так, у пациентов с критической ИБС в ЭЖТ наблюдалась значительно более высокая экспрессия лептина и ИЛ-6, чем в ПЖТ [15]. Т. Zhang et al., изучая взаимосвязь экспрессии лептина и коронарного атеросклероза, показали, что уровень мРНК лептина в ЭЖТ у пациентов со стенозом был значительно выше, чем у пациентов без стеноза ($p = 0,0431$), в отличие от ПЖТ и сывороточного лептина. Кроме того, многомерный логистический регрессионный анализ выявил уровень экспрессии лептина в ЭЖТ как независимый фактор риска местного стеноза КА (ОШ = 1,09; 95%-й ДИ 1,01 \pm 1,18), $p = 0,031$) [22].

Менее изучена роль лептина в ПВЖТ. В литературе имеются лишь единичные немногочисленные сообщения. Например, I.A. Drosos et al. изучали экспрессию лептина в ПВЖТ, окружающей КА, в сравнении с таковой, окружающей внутреннюю грудную артерию, устойчивую к атеросклерозу. Авторы установили, что экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, окружающей корень аорты и КА, по сравнению с окружающей внутреннюю грудную артерию независимо от сывороточных уровней лептина.

Кроме того, ПВЖТ вокруг КА характеризовалась более выраженным ангиогенезом и воспалением, большей степенью фиброза и гипоксии, что, в свою очередь, усиливало транскрипцию гена лептина и приводило к значительному увеличению уровней его мРНК [23]. По нашим данным, увеличение лептина в ПВЖТ имело место лишь при крайне тяжелой степени атеросклеротического поражения сосудов.

Следует отметить, что с увеличением степени атеросклероза с учетом деления пациентов по тяжести поражения КР по шкале SYNTAX Score наибольшие экспрессия гена и концентрация лептина наблюдались при тяжелом поражении КА по сравнению с умеренной и крайне тяжелой степенью. Максимальная экспрессия выявлена в ЭЖТ у лиц с тяжелым поражением КР. Максимальная экспрессия гена лептина в ПВЖТ наблюдалась значительно позже — при крайне тяжелой степени атеросклероза КА.

Помимо плейотропных эффектов, регулирующих метаболические, иммунные и эндокринные функции, лептин, несомненно, вовлечен в патогенез атеросклероза, что подтверждено как в экспериментальных [24], так и в клинических исследованиях. Известно, что гиперлептинемия связана с ожирением, резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом, является предиктором развития кардиоваскулярных событий, геморрагического инсульта и коронарного рестеноза КА после баллонной ангиопластики [25]. Кроме того, лептин стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, участвующими в атерогенезе, которые, в свою очередь, способны стимулировать синтез лептина *in vivo*, образуя петлю обратной связи, что обеспечивает ауто- и паракринные эффекты лептина, значительно повышая риск развития ИБС и многососудистого поражения КА. Исследование по профилактике коронарных заболеваний в Шотландии (WOSCOPS) продемонстрировало умеренное повышение лептином риска развития ИБС [26]. Роль лептина в атеросклерозе подтверждена в эксперименте на мышцах ob/ob с отсутствием гена лептина, устойчивых к атеросклерозу, несмотря на ожирение и диабет, при введении которым лептина приводило к атеросклеротическим изменениям [27]. Имеющиеся данные о сверхэкспрессии лептина в атеросклеротических бляшках сонных артерий у пациентов с клинической симптоматикой, позволяют предположить, что локально продуцируемый лептин способствует проатерогенным и ремоделирующим процессам, ведущим к дестабилизации атеросклеротических бляшек [28]. Новыми данными по результатам наших исследований является обнаружение увеличения прогностической значимости лептина в комплексе с адипонектином и выявление реципрокного эффекта между ними.

В целом увеличение лептина в жировой ткани, локализованной в области эпикарда и КА, рассматривается как неблагоприятный фактор, ассоциированный с прогрессированием атеросклероза. Интересно отметить, что кардиомиоциты способны сами синтезировать лептин и обладают лептинорезистентностью, которая рассматривается в качестве защитного механизма против отрицательного воздействия данного адипокина. При этом лептин может снижать сократимость миокарда, что подразумевает еще одну возможную взаимосвязь между секрецией эпикардиального лептина и функцией сердца [29].

Резюме основного результата исследования

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что адипоцитокиновый дисбаланс

жировой ткани зависит от ее локализации. Так, адипоциты ЭЖТ пациентов с ИБС характеризуются ярко выраженным снижением мРНК адипонектина на фоне повышения лептина и ИЛ-6. Данная особенность ЭЖТ может оказывать негативное влияние как на адипоциты, так и на кардиомиоциты, что, возможно, способствует усугублению атеросклеротических процессов и связанных с ними осложнений.

Обсуждение основного результата исследования

Проведенное исследование с использованием шкалы SYNTAX Score для разделения пациентов по степени поражения КА при ИБС позволило выявить ассоциацию низкой экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 с увеличением степени атеросклеротического поражения КР.

Заключение

Установлено, что при ИБС в адипоцитах сердечного жирового депо наблюдается смещение баланса адипоциткинов в сторону усиления экспрессии и секреции лептина, ИЛ-6 и уменьшения адипонектина с максимальным проявлением при тяжелом и крайне тяжелом поражении КР. Адипоциты ЭЖТ характеризовались минимальной экспрессией гена адипонектина на фоне максимальной — лептина и ИЛ-6 по сравнению с адипоцитами ПЖТ и ПВЖТ. Низкая экспрессия гена адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 ассоциирована с увеличением степени атеросклеротического поражения КР. При умеренном поражении КА во всех типах жировой ткани отмечалась наиболее интенсивная экспрессия адипонектина по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым поражением. У лиц с тяжелым и крайне тяжелым поражением КА адипоциты сердечной локализации характеризовались повышенным уровнем мРНК лептина и ИЛ-6, что в сочетании со сниженной экспрессией адипонектина может способствовать дальнейшему прогрессированию атеросклероза.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы НИР «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

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

Участие авторов. О.В. Груздева — написание статьи, разработка концепции и дизайна исследования, клиническое сопровождение проекта, утверждение окончательного варианта статьи; Ю.А. Дылева — написание статьи, изоляция и культивирование адипоцитов, подготовка клеток к выделению РНК, проведение лабораторных методов исследования (ИФА), статистическая обработка и анализ результатов; Е.В. Белик — написание статьи, работа с историями болезней пациентов, участие в составлении базы данных, статистическая обработка и анализ результатов, поиск научной информации; О.Е. Акбашева — концепция, дизайн и написание статьи; Д.А. Бородкина — клиническое сопровождение проекта, поиск научной литературы, анализ полученных результатов; М.Ю. Синицкий — выделение РНК из адипоцитов, синтез молекулы кДНК, оценка генной экспрессии; Д.Ю. Наумов — проведение коронарографии, ангиографическая оценка степени поражения коронарного русла с применением шкалы Syntax; Е.Е. Бычкова — проведение лабораторных методов исследования; Е.В. Фанаскова — клиническое сопровождение проекта; Е.И. Паличева — клиническое сопровождение проекта, редакторская правка статьи; А.А. Кузьмина — проведение лабораторных методов исследования; О.Л. Барбараш — финальное утверждение концепции и дизайна исследования, курирование исследования, экспертиза конечного варианта статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–280. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05487>
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2006;14(2S):16S–19S. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.277>
3. Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):659–669. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x>
4. Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*. 2013;345:455–461. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318262dbef>
5. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):147–151. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000021>
6. Sanchez-Margalet V. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:11–19.
7. Груздева ОВ, Дылева ЯА, Антонова ЛВ, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):608–611. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3860-5>
8. Sinitsky MYu, Matveeva VG, Asanov M, Ponasenkov A. Modifications in routine protocol of RNA isolation can improve quality of RNA purified from adipocytes. *Anal Biochem*. 2018;543:128–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.12.020>
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–2556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Interv*. 2005;1:219–227.
11. Otabe S, Yuan X, Fukutani T, et al. Overexpression of human adiponectin in transgenic mice results in suppression of fat accumulation and prevention of premature death by high-calorie diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E210–8. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00645.2006>
12. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1640–1646. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi340>
13. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111:747–753. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000155251.03724.a5>
14. Simons PJ, van den Pangaart PS, Aerts JM, Boon L. Pro-inflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin

- secretion from human adipocytes without affecting adiponectin oligomerization. *J Endocrinol.* 2007;192:289–299. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-06-0047>
15. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (London)*. 2008;32(2):26–274. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803726>
 16. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J.* 2008;49(4):391–402.
 17. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology, Angiology, Pathobiochemistry and Clinical Chemistry, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany. *Obes Rev.* 2008;9:20–29. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x>
 18. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *IMAJ.* 2008;10(7):494–498.
 19. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interaction between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111:1448–1454. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>
 20. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature.* 1997;387:206–209. doi: <https://doi.org/10.1038/387206a0>
 21. Полякова Е.А., Драганова А.С., Колодина Д.А., и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца // *Артериальная гипертензия.* — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 488–497. [Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. *Arterial Hypertension.* 2017;23(6):488–497. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497>
 22. Zhang T, Yang P, Li T, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 2019;25:9913–9922. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.918390>
 23. Drosos I, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):887–900. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0996-7>
 24. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T, et al. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008;196:68–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.040>
 25. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation.* 2003;108:2074–2081. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095272.67948.17>
 26. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001;104:3052–3056. doi: <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 27. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2001;276:37402–37408. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M010176200>
 28. Schneiderman J, Schaefer K, Kolodgie FD, et al. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e001727. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.001727>
 29. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 2001;52:15–27. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.15>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н. [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD]; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, SPIN-код: 4322-0963, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Дылева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Dyleva, MD, PhD]; e-mail: dyleva87@yandex.ru, SPIN-код: 2064-6262, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Белик Екатерина Владимировна, м.н.с. [Ekaterina V. Belik, Junior Research Associate]; e-mail: sionina.ev@mail.ru, SPIN-код: 5705-9143, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Акбашева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор [Olga E. Akbasheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: akbashoe@yandex.ru, SPIN-код: 8042-6940, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

Бородкина Дарья Андреевна, к.м.н., с.н.с. [Daria A. Borodkina, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: alphaia@mail.ru, SPIN-код: 8666-3500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6221-3509>

Синицкий Максим Юрьевич, н.с. [Maxim Yu. Sinitzky, Research Associate]; e-mail: sinimu@kemcardio.ru, SPIN-код: 1095-2352, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Наумов Данил Юрьевич, лаборант-исследователь [Danil Yu. Naumov, Laboratory Assistant]; e-mail: naumdu@kemcardio.ru, SPIN-код: 1087-1748, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-3551>

Бычкова Евгения Евгеньевна, лаборант-исследователь [Evgeniya E. Bychkova, Laboratory Assistant]; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, SPIN-код: 8247-9881, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Фанаскова Елена Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Elena V Fanaskova, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: fanaskova70@mail.ru, SPIN-код: 8829-7720, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Паличева Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. [Elena I. Palicheva, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: palichevaelena@ Rambler.ru, SPIN-код: 6437-3222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-7746>

Кузьмина Анастасия Александровна, м.н.с. [Anastasia A. Kuzmina, Junior Research Associate]; e-mail: stusha76@mail.ru, SPIN-код: 788345, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4807-7686>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga L. Barbarash, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: barb61@yandex.ru, SPIN-код: 5373-7620, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

О.О. Кирилочев^{1, 2}¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация² Областная клиническая психиатрическая больница, Астрахань, Российская Федерация

Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT

Обоснование. Наиболее серьезными осложнениями фармакотерапии являются те, которые сопровождаются риском летального исхода. Одно из таких осложнений — удлинение интервала QT и, как следствие, развитие пируэтной тахикардии — жизнеугрожающего состояния, способного привести к асистолии и внезапной смерти. К факторам, способствующим развитию синдрома удлиненного интервала QT, можно отнести наследственность, структурную патологию сердца, электролитные нарушения, женский пол, пожилой возраст, назначение лекарственных препаратов, обладающих электрофизиологическими свойствами, межлекарственное взаимодействие. Учет перечисленных факторов может способствовать наиболее точной и объективной оценке риска указанных нарушений ритма. **Цель исследования** — оценить риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара. **Методы.** В исследование были включены 500 пациентов, получавших медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара. Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии проводилась с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan®. **Результаты.** Из 500 пациентов, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре, 224 имели риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии с наибольшим распространением в группе пожилых больных. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$; у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$; старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$. Анализ частоты встречаемости факторов риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил преобладание у пациентов старше 65 лет фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, заболеваний клапанов сердца, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда. Для пациентов младше 65 лет было характерно более частое назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, и их комбинаций, способных привести к потенциальным межлекарственным взаимодействиям с изучаемой клинической значимостью. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о значимости оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара как доступного профилактического мероприятия, способного повысить безопасность лекарственной терапии.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, психические заболевания, неблагоприятные лекарственные реакции

Для цитирования: Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT. Вестник РАМН. 2021;76(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1401>

169

О.О. Kirilochev^{1, 2}¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation² Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan, Russian Federation

Safety of Pharmacotherapy in a Psychiatric Inpatient Setting and the QT Interval

Background. Events associated with a risk of death are the most serious complications of pharmacotherapy. One of these complications is prolongation of the QT interval leading to Torsades de Pointes, a life-threatening condition that can result in asystole and sudden death. Factors contributing to the development of the long QT syndrome include heredity, structural abnormalities of the heart, electrolyte disorders, female gender, advanced age, use of drugs with certain electrophysiological properties, and drug-drug interactions. Consideration of all these factors can help achieve the most accurate and objective assessment of the risk of these rhythm disturbances. **Aims** — to assess the risk of prolongation of the QT interval and the development of Torsades de Pointes in psychiatric inpatients. **Methods.** The study enrolled 500 patients who received medical care in a psychiatric inpatient setting. The risk of QT interval prolongation and development of Torsades de Pointes was assessed using the MedSafety Scan® medical decision support system. **Results.** Of the 500 patients treated in the psychiatric inpatient setting, 224 had a risk of QT interval prolongation and developing Torsades de Pointes; the incidence was highest in the group of elderly patients. The mean risk score was 7.59 ± 3.29 in general, 6.02 ± 3.14 in patients aged under 65 years, and 9.16 ± 2.62 in subjects over 65 years of age. An analysis of the frequencies of risk factors for prolongation of the QT interval and Torsades de Pointes revealed that patients aged over 65 years most commonly had atrial fibrillation, chronic heart failure, heart valve disorders, hypertension, and a history of myocardial infarction. Patients under 65 years of age more commonly received medicinal products prolonging the QT interval and drug combinations that can lead to potential drug-drug interactions of relevant clinical significance. **Conclusion.** The obtained results indicate the importance of assessing the risk of QT interval prolongation and development of Torsades de Pointes in psychiatric inpatients as an affordable preventive tool that can increase the safety of drug therapy.

Keywords: long QT syndrome, Torsades de Pointes, mental disorders, adverse drug reactions

For citation: Kirilochev O.O. Safety of Pharmacotherapy in a Psychiatric Inpatient Setting and the QT Interval. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1401>

Обоснование

Основа рациональной лекарственной терапии — не только ее эффективность, но и безопасность. Обеспечение данного аспекта оказания медицинской помощи является важной задачей для клиницистов, а наиболее современным и оптимальным инструментом для достижения этой цели можно считать профилактику развития неблагоприятных лекарственных явлений. Наиболее серьезными осложнениями фармакотерапии выступают те, которые сопровождаются риском летального исхода. Одно из таких осложнений — удлинение интервала QT и, как следствие, развитие пируэтной тахикардии (Torsade de Pointes) — жизнеугрожающего состояния, способного привести к асистолии и внезапной смерти. Интервал QT является одним из показателей электрической систолы желудочков, фиксируемых на электрокардиограмме (ЭКГ). Нормальные значения интервала QT составляют менее 450 мс для мужчин и менее 470 мс для женщин. В клинической практике используется скорректированное значение показателя QTс с целью устранения влияния на посчитанный результат частоты сердечных сокращений больного.

К факторам, способствующим развитию синдрома удлиненного интервала QT, можно отнести наследственность, структурную патологию сердца, электролитные нарушения, женский пол, пожилой возраст [1]. Ведущим же фактором риска развития пируэтной тахикардии является назначение лекарственных препаратов, обладающих электрофизиологическими свойствами [2], а также вытекающими из этого дополнительными аспектами фармакотерапии, такими как дозозависимость и ее влияние на летальность [3], длительность лекарственной терапии [4], межлекарственные взаимодействия [5], в том числе возникающие на уровне метаболизма препаратов в системе цитохрома P450 [6].

Указанный синдром имеет особую актуальность при оказании психиатрической помощи. Основной класс лекарственных средств, применяемых в психиатрии, — антипсихотические препараты, занимающие одну из лидирующих позиций в удлинении интервала QT, а проблема кардиотоксичности у больных с психическими заболеваниями является одной из ведущих [7]. В развитии синдрома удлиненного интервала QT из антипсихотических препаратов наибольшая роль отводится тиоридазину [8], zipрасидону и сертиндолу [9], а также в определенной степени рисперидону [10] и некоторым другим препаратам, что связано со способностью данной группы лекарств снижать проницаемость калиевых каналов (IKr). К препаратам, удлиняющим интервал QT, также относятся антидепрессанты [11], особенно трициклические [12], широко применяемые в условиях психиатрического стационара. При оказании психиатрической помощи частота встречаемости удлинения интервала QT может варьировать от 8% на фоне антипсихотической терапии и 15% на фоне комбинированного применения антипсихотических средств с антидепрессантами до 23% у пациентов при лечении шизофрении [9]. Обсуждаемую проблему осложняет тот факт, что пациенты с психическими заболеваниями могут дополнительно получать лекарственные препараты для лечения сопутствующей патологии из фармакологических групп, также имеющих риск развития пируэтной тахикардии: антиаритмические средства, антибактериальные препараты из группы макролидов и фторхинолонов, некоторые противогрибковые, противоопухолевые, антигистаминные, гипополипидемические, прокинетики,

а также диуретические средства, кроме калийсберегающих [13]. Данный факт дополнительно обуславливает актуальность изучения лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при оказании стационарной психиатрической помощи.

Подчеркнем, что удлинение интервала QT — многофакторное явление. Для развития синдрома, как правило, необходимо наличие как немедикаментозных факторов риска [14], так и медикаментозных. Ко второй группе можно отнести антипсихотическую политерапию [15] и особенно межлекарственное взаимодействие [16], так как даже в случае применения только одного препарата с электрофизиологическими свойствами возможно увеличение его сывороточной концентрации вследствие ингибирования печеночных ферментов, отвечающих за его метаболизм, другими лекарственными средствами. Таким образом, только учет всех перечисленных факторов может способствовать наиболее точной и объективной оценке риска описанных нарушений ритма у пациента.

Цель исследования — оценить риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное одноцентровое проспективное обсервационное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- полипрагмазия (5 лекарственных средств и более в листе назначений);
- наличие у каждого пациента в лечении лекарственно-препарата из групп «психолептики» или «психоаналептики» (N05 и N06 коды по АТХ-классификации);
- оказание медицинской помощи в условиях общепсихиатрического и соматogerиатрического отделений.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- оказание психиатрической помощи в отделениях специализированного типа.

Условия проведения

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница».

Продолжительность исследования

Анализ медицинских карт стационарных больных психиатрического учреждения, находившихся на лечении в 2017–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Проведен анализ риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии на основании медицинских карт стационарных больных психиатрического учреждения здравоохранения.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Для каждого пациента произведен подсчет суммарного балла риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии. Определена частота встречаемости основных факторов риска, назначений лекарственных препаратов с электро-

физиологическими свойствами, потенциальных межлекарственных взаимодействий с изучаемым клиническим значением.

Дополнительные исходы исследования. Определена структура лекарственных назначений и их комбинаций, приводящих к риску удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Анализ в подгруппах

Ввиду дополнительного риска развития удлинения интервала QT у пожилых пациентов все пациенты были разделены на две равные группы — младше и старше 65 лет.

Методы регистрации исходов

Для оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии в нашем исследовании был применен инструмент по оценке такого риска, разработанный специальной некоммерческой организацией на базе Аризонского университета The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT), — MedSafety Scan® [17]. Данный инструмент представляет собой систему поддержки принятия врачебных решений, разработчиками которой являются признанные эксперты в области кардиологии и авторы списка лекарственных препаратов, способных приводить к лекарственно-индуцированным нарушениям ритма, — Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) [18], и выступает наиболее надежным источником информации по изучаемой проблеме [19].

MedSafety Scan® учитывает все имеющиеся факторы риска пируэтной тахикардии, лекарственные назначения, потенциальные межлекарственные взаимодействия. Каждому из факторов присваивается определенный балл в зависимости от клинической значимости. Инструмент учитывает такие факторы, как возраст и пол пациента, кардиологические диагнозы, данные электрокардиограммы (ЭКГ), электролитные нарушения, состояние элиминирующих органов. Вторым значимым разделом в используемой системе поддержки принятия врачебных решений является оценка назначенной фармакотерапии в разрезе риска удлинения интервала QT. MedSafety Scan® учитывает все лекарственные препараты, назначенные пациенту, и градуирует их в зависимости от степени риска на препараты с доказанным риском изменения QT-интервала и развития пируэтной тахикардии, вероятным риском, условным риском, а также препараты, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT. Список учитываемых факторов с присвоенными баллами риска указан в табл. 1.

Кроме лекарственных назначений, MedSafety Scan® прогнозирует все клинически значимые потенциальные межлекарственные взаимодействия, в том числе приводящие к повышению риска развития пируэтной тахикардии, с указанием механизма взаимодействия, если оно происходит на уровне системы цитохрома P450, что является важной клинико-фармакологической информацией для прогнозирования нежелательных побочных эффектов терапии. Результат работы системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® — три важных итоговых заключения: расчет суммарного балла риска, присвоение в соответствии с указанным баллом степени риска удлинения интервала QT и краткие рекомендации ведения пациента, такие как ЭКГ-мониторинг, контроль электролитов крови или оптимизация фармакотерапии. Следует

Таблица 1. Факторы риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, учитываемые в MedSafety Scan®

№ п/п	Фактор риска	Балл
<i>Данные пациента</i>		
1	Возраст ≥ 65 лет	1
2	Женский пол	1
<i>Кардиологические диагнозы</i>		
3	Фибрилляция предсердий	3
4	Врожденный синдром удлиненного интервала QT	8
5	Сердечная недостаточность	3
6	Заболевания клапанов сердца	2
7	Артериальная гипертензия	2
8	Инфаркт миокарда острый	3
9	Инфаркт миокарда перенесенный	2
<i>Электрокардиограмма</i>		
10	QTc ≥ 450 и < 500 мс	3
11	QTc ≥ 500 мс	8
<i>Электролиты</i>		
12	Гипокальциемия ≤ 2,12 ммоль/л	1
13	Гипокалиемия ≤ 3,5 ммоль/л	3
14	Гипомагниемия ≤ 1,5 ммоль/л	2
<i>Дополнительный риск</i>		
15	Сахарный диабет	0
16	Нарушение функции печени	0
17	Нарушение функции почек	0
<i>Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и способствующие увеличению риска Torsade de Pointes</i>		
18	Лекарственный препарат с доказанным риском	3
19	Лекарственный препарат с вероятным риском	1
20	Лекарственный препарат с условным риском	0
21	Лекарственный препарат, применение которого следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	0

подчеркнуть, что факторы, имеющие 0 баллов, также учитываются при формировании итогового заключения: дополнительный риск подчеркивается для понимания клиницистов, например, состояния элиминирующих органов, а препараты с условным и конгенитальным риском принимаются во внимание в разделе межлекарственных взаимодействий. Ввиду прогностической и профилактической направленности системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® нами была оценена фармакотерапия, назначенная после постановки клинического диагноза в стационарном отделении и включающая назначения как психиатра, так и других специалистов. То же самое имеет отношение и к данным ЭКГ. Нарушение функции печени оценивалось с помощью шкалы Child–Turcotte–Pugh, рекомендуемой зарубежными государственными медицинскими организациями для оценки метаболизирующей функции печени [20]. Нарушение

функции почек фиксировалось при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, рассчитанной с помощью формулы СКД–ЕРІ [21].

Этическая экспертиза

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 04.05.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка была проведена с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона и параметрического *t*-критерия Стьюдента при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, версия 7.3.1.0.

Результаты

172 Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 500 пациентов (178 мужчин и 322 женщины). Вследствие того что в используемой нами системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® возраст старше 65 лет является самостоятельным фактором риска удлинения интервала QT, а также мнения экспертов о том, что в пожилом возрасте чаще наблюдается приобретенное удлинение интервала QT, а в молодом — врожденное [22], было принято решение о разделении всей выборки на две равные группы: пациенты младше и старше 65 лет. Средний возраст больных — 62,23 ± 16,11 года; первая группа — 49,32 ± 11,76; вторая — 75,14 ± 6,88 года. Нозологический анализ выборки выявил, что у 155 (31,0%) и у 152 (30,4%) больных были поставлены диагнозы «другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» и «шизофрения» соответственно. Деменция при других болезнях, классифицированных в прочих рубриках, была диагностирована у 65 (13,6%) пациентов; сосудистая деменция — 36 (7,2%); расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга — 14 (2,8%); шизоаффективные расстройства и другие тревожные расстройства — по 11 (2,2%); деменция при болезни Альцгеймера — 10 (2,0%); умеренная умственная отсталость — 9 (1,8%); специфические расстройства личности — у 6 (1,2%) пациентов. Диагнозы, встретившиеся с частотой менее 1%, не указаны.

Основные результаты исследования

В первую очередь был проведен анализ имеющихся факторов риска. Как уже было указано, возраст старше 65 лет (1 балл) явился основанием для деления выборки на две группы по 250 исследуемых. 322 (64,4%) пациента были женского пола с превалированием в группе старшего возраста — 178 (71,2%) против 144 (57,6%). Фибрилляция предсердий (3 балла) зафиксирована у 27 (5,4%) пациентов, 23 (9,2%) из которых старше 65 лет. Хроническая сердечная недостаточность (3 балла) имела у 269 (53,8%) больных — 184 (73,6%) у пожи-

лых и 85 (34%) у пациентов младше 65 лет. Заболевания клапанов сердца (2 балла), артериальная гипертензия (2 балла) и инфаркт миокарда в анамнезе (2 балла) встретились соответственно у 29 (5,8%), 344 (68,8%) и 27 (5,4%) пациентов. Во всех случаях частота встречаемости одного из указанных факторов была выше у пациентов старше 65 лет: 24 и 5, 231 и 113, а также 23 и 4 пациента соответственно. Отметим, что фактор риска «интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» был обнаружен у одного пациента младше и одного старше 65 лет, что составило 0,4% от общей выборки. Таким образом, зарегистрированное удлинение интервала QT нами было интерпретировано как нежелательная побочная реакция со степенью достоверности причинно-следственной связи между приемом препарата и неблагоприятным лекарственным событием, оцененной с помощью шкалы Нараджо как «возможная». Дополнительные факторы риска, а именно сахарный диабет, нарушение функции печени и нарушение функции почек, были зафиксированы соответственно у 41 (8,2%), 50 (10,0%) и 103 (20,6%) пациентов с более высокой частотой у пожилых больных. Отметим, что факторы риска «врожденный синдром удлиненного интервала QT», «острый инфаркт миокарда», «интервал QTc > 500 мс», а также электролитные нарушения в исследуемой группе пациентов не обнаружены. Различия между группами, оцениваемые с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона, были статистически достоверными (*p* < 0,05) для всех перечисленных выше факторов, кроме таких, как «интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» и «нарушение функции печени».

Следующим этапом исследования была оценка назначенной в условиях психиатрического стационара лекарственной терапии, способной повлиять на длительность интервала QT и риск пируэтной тахикардии. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Анализ структуры назначений лекарственных препаратов, имеющих риск удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии, приведен ниже. Наиболее применяемыми лекарственными средствами с доказанным риском изменения QT-интервала, частота которых от общей доли препаратов с любым риском пируэтной тахикардии составила более 5%, были следующими: хлорпрогиксен (14,68%), тиоридазин (12,78%), галоперидол (10,37%), хлорпромазин (8,60%). Сравнение между группами младше и старше 65 лет показало более приоритетное назначение галоперидола и хлорпромазина в первой группе, а хлорпрогиксена и тиоридазина — во второй. Анализ назначений препаратов с вероятным риском удлинения интервала QT выявил лидирующую роль клозапина в общей выборке (6,20%) и у пациентов младше 65 лет, тогда как препаратом-лидером у пожилых пациентов явился мепамин (8,03%). Амитриптилин был зафиксирован как лекарственный препарат с условным риском удлинения интервала QT, наиболее часто назначаемый исследуемой группе пациентов, в том числе у больных младше 65 лет (9,32%). Пожилым чаще всего назначались рисперидон (6,37%), амитриптилин (5,81%), индапамид (5,26%). Выше были указаны только те препараты, частота назначения которых от общей доли примененных QT-модифицирующих лекарств составила более 5%.

Ввиду возможности усиления блокирования выходящего тока через калиевые каналы несколькими препаратами с электрофизиологическими свойствами, а также вероятного изменения плазменных концентраций лекарственных средств в результате угнетения их метаболизма другими нами с помощью инструмента MedSafety Scan®

Таблица 2. Частота назначения пациентам психиатрического стационара лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT

Фактор риска (количество назначенных ЛП и количество пациентов, которым были назначены указанные ЛП)	Пациенты, <i>n</i> (%)		Общее количество назначений/ пациентов, <i>n</i> (%)
	младше 65 лет	старше 65 лет	
Общее количество лекарственных назначений	1819 (47,40)	2018 (52,60)	3837 (100,00)
Общее количество пациентов	250 (50,00)	250 (50,00)	500 (100,00)
Количество назначенных ЛП, имеющих риск удлинения интервала QT	429* (23,58)	361 (17,89)	790 (20,59)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП, имеющие риск удлинения интервала QT	235 (94,00)	233 (93,20)	468 (93,60)
Количество назначенных ЛП с доказанным риском удлинения интервала QT	254* (13,96)	204 (10,11)	458 (11,94)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП с доказанным риском удлинения интервала QT	200 (80,00)	186 (74,40)	386 (77,20)
Количество назначенных ЛП с вероятным риском удлинения интервала QT	70 (3,85)	59 (2,92)	129 (3,36)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП с вероятным риском удлинения интервала QT	62 (24,80)	52 (20,80)	114 (22,80)
Количество назначенных ЛП с условным риском удлинения интервала QT	104 (5,72)	98 (4,86)	202 (5,26)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП условным риском удлинения интервала QT	92 (36,80)	89 (35,60)	181 (36,20)
Количество назначенных ЛП, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,05)	0 (0,00)	1 (0,03)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,40)	0 (0,00)	1 (0,20)

* $p < 0,05$ — статистически значимые различия между исследуемыми группами. ЛП — лекарственные препараты.

были проанализированы все потенциальные межлекарственные взаимодействия, клиническим исходом которых могут явиться удлинение интервала QT и пируэтная тахикардия. Из 500 пациентов почти половине (49,20%) были назначены комбинации лекарственных препаратов, способных привести к такому взаимодействию, причем у пациентов младше 65 лет такие комбинации были назначены чаще (60,40%), чем у пожилых (38,00%), что явилось статистически достоверным ($p < 0,05$). Всего было выявлено 376 потенциальных межлекарственных взаимодействий — 227 в первой группе и 149 во второй. Практическую значимость для клиницистов с точки зрения профилактики удлинения интервала QT должно иметь представление о наиболее часто встречающихся парах лекарственных средств, способных вступить в межлекарственное взаимодействие с указанной клинической значимостью. Частота распределения данных комбинаций представлена в табл. 3 (комбинации с частотой встречаемости менее 2% в таблице не указаны).

Ключевыми итогами применения системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® являются расчет суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии, а также присвоение соответствующей степени: отсутствие риска (0–8 баллов), умеренный (9–11 баллов), высокий (12–15 баллов) и очень высокий (16–20 баллов) риск. В первую очередь отметим, что 224 пациента из 500 (44,80%), находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре, имели риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахи-

кардии. В то же время нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов младше 65 лет — 65 (26%) пациентов и группой старше 65 — 157 (62,80%) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от степени риска представлено на рис. 1.

Анализ суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил следующие результаты. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$, у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$, у пациентов старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$, различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

В итоговом отчете по каждому пациенту система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® сигнализирует о так называемых нерациональных комбинациях лекарственных препаратов — не рекомендованных к медицинскому применению, которые являются составной частью анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий. В нашем исследовании такие комбинации были обнаружены у 15 пациентов младше 65 лет и 17 пациентов старше 65 лет. С клинической точки зрения важное значение имеет фармакологическая структура таких комбинаций. Наиболее часто встречающимися парами в порядке убывания были следующие: мемантин + тиоридазин, офлоксацин + тиоридазин, хлорпромазин + тиоридазин, донепезил + тиоридазин, флувоксамин + тиоридазин. Данные лекарственные средства способны вступать

Таблица 3. Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии

Пациенты младше 65 лет		Пациенты старше 65 лет		Общее количество пациентов	
Комбинация ЛП	n (%)	Комбинация ЛП	n (%)	Комбинация ЛП	n (%)
Хлорпромазин + галоперидол	25 (11,01)	Хлорпротиксен + индапамид	11 (7,38)	Клозапин + галоперидол	29 (7,71)
Клозапин + галоперидол	24 (10,57)	Мемантин + тиоридазин	11 (7,38)	Хлорпромазин + галоперидол	28 (7,44)
Галоперидол + левомепромазин	12 (5,29)	Хлорпротиксен + мемантин	9 (6,04)	Амитриптилин + сульпирид	14 (3,72)
Амитриптилин + хлорпротиксен	11 (4,84)	Хлорпротиксен + офлоксацин	8 (5,36)	Галоперидол + левомепромазин	13 (3,45)
Амитриптилин + сульпирид	8 (3,52)	Донепезил + мемантин	7 (4,69)	Мемантин + тиоридазин	13 (3,45)
Амитриптилин + галоперидол	7 (3,08)	Амитриптилин + сульпирид	6 (4,02)	Амитриптилин + хлорпротиксен	12 (3,19)
Амитриптилин + тиоридазин	6 (2,64)	Клозапин + галоперидол	5 (3,35)	Хлорпротиксен + индапамид	12 (3,19)
Хлорпромазин + зуклопентиксол	6 (2,64)	Амитриптилин + галоперидол	4 (2,68)	Амитриптилин + галоперидол	11 (2,92)
Клозапин + зуклопентиксол	6 (2,64)	Индапамид + тиоридазин	4 (2,68)	Хлорпротиксен + мемантин	9 (2,39)
—	—	—	—	Хлорпротиксен + офлоксацин	9 (2,39)

Примечание. ЛП — лекарственные препараты.

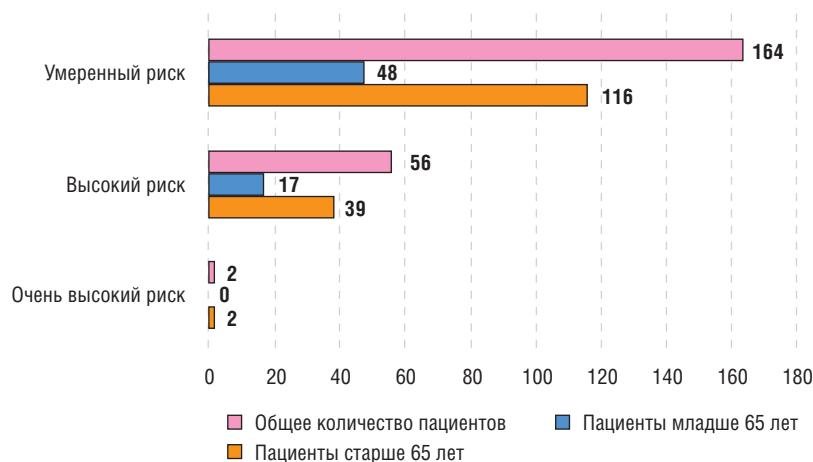


Рис. 1. Количество пациентов в зависимости от степени риска удлинения интервала QT

Примечание. Для умеренного и высокого риска различия между исследуемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$).

в межлекарственное взаимодействие так же, как и другие комбинации препаратов, описанных в предыдущем разделе нашего исследования, однако инструмент MedSafety Scan® предупреждает о большей клинической значимости подобных комбинаций. Для полноты информации нами были проанализированы найденные нерациональные комбинации с помощью официальных инструкций по медицинскому применению, представленные в Государственном реестре лекарственных средств. И хотя абсолютных противопоказаний для применения данных комбинаций не обнаружено, потенциальный риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии вследствие межлекарственного взаимодействия представлен в подавляющем большинстве типовых клинико-фармакологических статей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не зафиксировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Из 500 пациентов, включенных в исследование, 224 имели риск удлинения интервала QT и развития

пируэтной тахикардии с наибольшим распространением в группе пожилых больных. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$, у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$, старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$. Анализ частоты встречаемости факторов риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил преобладание у пациентов старше 65 лет фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, заболеваний клапанов сердца, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда. Для пациентов младше 65 лет было характерно более частое назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, и их комбинаций, способных привести к потенциальным межлекарственным взаимодействиям с изучаемой клинической значимостью.

Обсуждение основного результата исследования

Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара подчеркнула актуальность изучаемого аспекта безопасности больных в описываемых условиях оказания медицинской помощи. Почти половина (44,80%) находящихся на лечении пациентов имела подобный риск. Выявленный показатель может быть связан, по нашему мнению, с несколькими причинами.

Во-первых, 250 исследуемых из 500 были пожилого возраста, что не только добавляет дополнительный балл

в системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], но и значительно увеличивает распространенность сопутствующей патологии, имеющей отношение к интервалу QT, у этой категории пациентов, что было подтверждено статистически значимыми различиями в частоте встречаемости таких нозологий, как фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания клапанов сердца, артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда ($p < 0,05$).

Во-вторых, особое влияние на довольно высокую частоту наличия риска пируэтной тахикардии оказала специфика оказания медицинской помощи — психиатрический стационар. Большинство исследователей подчеркивается приоритетная роль в развитии лекарственно-индуцированной тахикардии типа пируэт-антипсихотических препаратов и антидепрессантов [23, 24]. В то же время включенные в исследование пациенты также принимали антиаритмики и антибактериальные препараты из групп фторхинолонов и макролидов, обладающие электрофизиологическими свойствами, а также диуретические средства, приводящие к гипокалиемии. Описываемый аспект также подтверждается полученными данными, свидетельствующими о том, что 93,60% пациентов получали хотя бы один препарат, удлиняющий интервал QT.

В-третьих, определенную роль мог сыграть дизайн исследования: наличие в листе назначений нейротропного препарата и общее их количество не менее пяти (полипрагмазия) значительно увеличивают вероятность применения в схеме лечения препарата, имеющего риск пируэтной тахикардии. Низкая частота встречаемости удлиненного интервала QT по данным ЭКГ (два пациента в исследовании), по-видимому, связана с отсутствием синдрома врожденного удлиненного интервала, а главное — с поставленной проспективной задачей проводимого исследования — оценить риски пируэтной тахикардии при назначении типовой фармакотерапии сразу после госпитализации в психиатрический стационар. Преобладание сахарного диабета и нарушения функции почек у пациентов старше 65 лет связано с возрастными особенностями, причем последнее может играть существенную роль в изменении фармакокинетики QT-модифицирующих препаратов и, как следствие, приводить к неблагоприятным лекарственным реакциям.

В то же время пациентам младше 65 лет чаще назначались лекарственные препараты, имеющие риск удлинения интервала QT, со статистической достоверностью для всех препаратов и подгруппы с доказанным риском ($p < 0,05$). Полученные данные мы связываем со структурой таких назначений, подавляющее число которых представляют антипсихотические препараты. Высокая частота применения их у пациентов младше 65 лет, вероятно, продиктована борьбой с терапевтической резистентностью и антипсихотической политерапией, распространенной в психиатрической практике для лечения пациентов молодого возраста, в то время как у пожилых больных такие схемы более редки в силу большего акцентирования внимания врачей на безопасности фармакотерапии.

Эти же причины, по нашему мнению, могли повлиять и на распространенность потенциальных межлекарственных взаимодействий. И хотя общее число пациентов с комбинациями, способными увеличить риск пируэтной тахикардии, составило 49,20%, нами было зафиксировано статистически значимое преобладание по-

добных назначений у больных младше 65 лет ($p < 0,05$). Оценивая фармакологическую структуру препаратов, указанных в табл. 3, можно подчеркнуть превалирование нейротропных лекарственных средств, за исключением индапамида и офлоксацина, чаще применяемых у пожилых больных.

Тем не менее итоговые результаты оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии указывают на преобладание таких пациентов в группе старшего возраста (62,80 против 26,00%), особенно для умеренного и высокого риска. Данный факт был подтвержден сравнением среднего суммарного балла риска удлинения интервала QT. Полученные результаты могут свидетельствовать о существенной роли кардиологических диагнозов, преобладающих у пациентов старше 65 лет и влияющих на итоговый риск пируэтной тахикардии.

Ограничения исследования

Основным ограничением проведенного исследования является отсутствие нескольких лекарственных препаратов в базе данных системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], назначенных изучаемым пациентам. К этим лекарственным средствам относятся бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, пирлиндол, пипофезин, алимемазина тартрат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, аминифенилмасляная кислота, го-пантенная кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, актовегин, церебролизин, меглюмина натрия сукцинат, железа (III) гидроксид полимальтозат, раторопши пятнистой плодов экстракт. Однако изучение официальных инструкций к медицинскому применению указанных препаратов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, не обнаружило связи их приема с риском удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о необходимости организации таких мероприятий, как внимательное мониторингирование состояния пациента, проведение необходимого количества электрокардиографических исследований, контроль электролитов плазмы крови, учет имеющихся факторов риска у больного, анализ лекарственных назначений и потенциальных межлекарственных взаимодействий, а также состояния элиминирующих органов. В случае выявления высокого риска клиницисты должны быть готовы к возможному пересмотру фармакотерапии: изменению дозового режима, назначению альтернативного препарата или полной отмене потенциально опасных лекарственных средств. Своевременная оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии является важным и доступным профилактическим мероприятием, способным повысить безопасность лекарственной терапии в психиатрическом стационаре.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — № 10. — С. 95–106. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QTc interval. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95–106. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190447>
2. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J*. 2016;149(3):139–152. doi: <https://doi.org/10.1177/1715163516641136>
3. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, et al. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):315–325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.013>
4. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(37):3110–3117. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz228>
5. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.016>
6. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect — comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0053-1>
7. Волков В.П. Кардиотоксичность антипсихотических препаратов. — Тверь: Триада; 2018. [Volkov VP. *Kardiotoksichnost' antipsikhoticheskikh preparatov*. — Tver': Triada; 2018. (In Russ.)]
8. Glassman AH, Bigger J. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774–1782. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
9. Abdelmawla N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Adv Psychiatr Treat*. 2006;12(1):35–44. doi: <https://doi.org/10.1192/apt.12.1.35>
10. Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Бородок Ю.Н., и др. Изменения липидного спектра и ЭКГ у больных параноидной шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотиками // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — № 3. — С. 49–53. [Smirnova LP, Parshukova DA, Borodyuk YuN, et al. Lipid spectrum changes and ECG in patients with paranoid schizophrenia in the course of therapy with atypical antipsychotics. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):49–53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153149-53>
11. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–122. doi: [10.1016/j.psych.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009)
12. Ших Е.В., Исмагилов А.Д., Сизова Ж.М., Демидова О.А. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста // *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 47–54. [Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya*. 2017;7(1):47–54. (In Russ.)]
13. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт» // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 9. — С. 11–20. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced pirouette-type tachycardia. *Farmateka*. 2019;26(9):11–20. (In Russ.)]
14. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):282–290. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
15. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):215–222. doi: [10.1177/070674371506000503](https://doi.org/10.1177/070674371506000503)
16. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1756–1764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.761>
17. [medsafetyscan.org](https://www.medsafetyscan.org/) [internet]. MedSafety Scan. The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AZCERT [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://medsafetyscan.org>
18. Woosley RL, Romero K, Heise CW, et al. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf*. 2017;40(6):465–474. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0519-0>
19. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(2):94–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.010>
20. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010. — Т. 19. — № 2. — С. 40–47. [Kobalava ZhD, Shavarova EK, Malaya IP. Pharmacokinetics and drugs dosage adjustment in patients with liver dysfunction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2010;19(2):40–47. (In Russ.)]
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
22. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — № 3. — С. 62–67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):62–67. (In Russ.)] doi: [10.26442/20751753.2019.5.190415](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415)
23. Das B, Rawat VS, Ramasubbu SK, Kumar B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients. *Therapies*. 2019;74(6):599–609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.03.008>
24. Hefner G, Hahn M, Hohner M, et al. QTc Time Correlates with Amitriptyline and Venlafaxine Serum Levels in Elderly Psychiatric Inpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2018;52(1):38–43. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0044-102009>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кирилочев Олег Олегович, к.м.н., доцент [Oleg O. Kirilochev, MD, PhD, Assistant Professor];
 адрес: 414000, Астрахань, улица Бакинская, д. 121 [address: 121 Bakinskaya str., 414000, Astrakhan, Russia];
 e-mail: kirilochev@gmail.com, SPIN-код: 3452-9269, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8788-8510>

А.А. Кубанов, Е.В. Богданова

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,
Москва, Российская Федерация

Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом)

В статье обоснована актуальность ведения регистров пациентов на примере регистров пациентов с псориазом, дана сравнительная характеристика рандомизированных контролируемых и наблюдательных регистровых исследований, описаны их преимущества и недостатки, рассмотрены основные цели ведения регистров пациентов. Описана значимость регистров пациентов как источников дополнительных знаний о заболеваниях. Дано представление о существующих дерматологических регистрах пациентов. Приведено подробное описание наиболее значимых регистров пациентов с псориазом: PSOLAR, Badbir, Corrona, BIOBADADERM и др. Представлен обзор публикаций и основных результатов исследований, базирующихся на регистрах пациентов с псориазом. Дано описание регистра пациентов с псориазом в рамках Базы данных пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, ведение которой с 2018 г. осуществляет Российское общество дерматовенерологов и косметологов. В статье обоснована актуальность ведения регистров пациентов на примере регистров пациентов с псориазом, дана сравнительная характеристика рандомизированных контролируемых и наблюдательных регистровых исследований, описаны их преимущества и недостатки, аргументирована взаимодополняемость данных, полученных по результатам рандомизированных контролируемых исследований и исследований на базе регистров. Рассмотрены основные цели ведения регистров пациентов, описана значимость регистров пациентов как источников дополнительных знаний о заболеваниях и о качестве оказываемой пациентам медицинской помощи. Дано представление о существующих дерматологических регистрах пациентов. Приведено подробное описание наиболее значимых регистров пациентов с псориазом: PSOLAR, Badbir, Corrona, BIOBADADERM и др. Представлен обзор публикаций и основных результатов исследований, базирующихся на регистрах пациентов с псориазом. Дано описание регистра пациентов с псориазом в рамках Базы данных пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, ведение которой с 2018 г. осуществляет Российское общество дерматовенерологов и косметологов, критериев включения в него пациентов. Кроме того, перечислены основные федеральные регистры пациентов, ведение которых осуществляется в Российской Федерации, указаны цели их ведения.

177

Ключевые слова: регистры пациентов, псориаз, наблюдательные исследования

Для цитирования: Кубанов А.А., Богданова Е.В. Что такое регистры пациентов и зачем они нужны (на примере регистров пациентов с псориазом). Вестник РАМН. 2021;76(2):177–186. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1454>

A.A. Kubanov, E.V. Bogdanova

State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology,
Moscow, Russian Federation

What Are Patient Registries and Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries)

The article substantiates the relevance of registries of patients as illustrated by registries of patients with psoriasis, gives a comparative characteristic and description of the advantages and disadvantages of randomized controlled and observational registry studies, considers the main goals of patient registers. The importance of patient registers as sources of additional knowledge about diseases is described. Review of the existing dermatological patient registers is given. The paper provides the detailed description of the most significant registries of patients with psoriasis: PSOLAR, Badbir, Corrona, BIOBADADERM and others. An overview of publications and main results of the research based on registries of psoriasis patients is presented. A description of the register of patients with psoriasis as part of the Database of patients with chronic diseases of the skin and subcutaneous tissue, maintained by the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists since 2018 is given. The article substantiates the relevance of patient registries as illustrated by registries of patients with psoriasis, gives a comparative characteristic and description of the advantages and disadvantages of randomized controlled studies and observational registry studies, argues in favor of complementarity of data from randomized controlled trials and registry-based studies. Consideration of the main goals of patient registers is given. The importance of patient registers as sources of additional knowledge about diseases and quality of medical care is described. Review of the existing dermatological patient registers is given. The paper provides the detailed description of the most significant registries of patients with psoriasis: PSOLAR, Badbir, Corrona, BIOBADADERM and others. An overview of publications and main results of the research based on registries of patients with psoriasis is presented. A description of the register of patients with psoriasis as part of the Database of patients with chronic diseases of the skin and subcutaneous tissue, maintained by the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists since 2018 is given, as are inclusion criteria. In addition, the main federal registries of patients that are maintained in the Russian Federation are listed, the goals of their maintenance are indicated.

Keywords: psoriasis, registries, observational study

For citation: Kubanov A.A., Bogdanova E.V. What Are Patient Registries And Why Are They Needed (Through a Number of Examples of Psoriasis Registries). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(2):177–186. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1454>

Введение

На протяжении последних десятилетий в мире происходит быстрое развитие информационных технологий и их внедрение во все сферы жизни. В Российской Федерации в настоящее время проводятся мероприятия по информатизации здравоохранения [1]. Активное внедрение информационных технологий и подключение медицинских организаций к информационно-коммуникационной сети «Интернет» делают возможным создание электронных многоцентровых регистров пациентов, позволяющих осуществлять сбор данных для анализа на обширной географической территории.

Регистр пациентов — это организованная система, которая использует методы наблюдательного исследования для сбора однородных данных (клинических и пр.) с целью оценки заданных исходов для популяции с определенным заболеванием, состоянием или воздействием и которая служит одной и более предварительно определенным научным, клиническим или управленческим целям [2].

S. Larsson et al. дают более широкое понимание регистров — не только как систем сбора и анализа данных по клиническим исходам, но и как организационных «катализаторов» усилий, направленных на улучшение этих исходов в перспективе [3].

Рандомизированные контролируемые исследования и регистровые исследования

Общепризнано, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» клинического исследования, они предназначены для получения данных по эффективности терапевтического вмешательства в идеальных условиях [4–10]. По результатам РКИ может быть установлена причинная связь между вмешательством и исходом [9].

Это исследования с экспериментальным дизайном, их преимущества и ограничения подробно описаны в литературе. Рандомизация в группы лечения (исследуемого и эталонного/плацебо) позволяет устранить систематические ошибки и минимизировать влияние факторов, которые способны оказать влияние на результаты исследования [4, 6–9].

В то же время строгие критерии включения и исключения из исследования ограничивают репрезентативность выборки пациентов, включенных в исследование, и распространение полученных результатов на все популяцию пациентов с исследуемым состоянием или воздействием (недостаточная внешняя валидность) [4, 7, 9, 11, 14]. Короткий временной период РКИ ограничивает получение данных по долгосрочной эффективности и безопасности вмешательства [9, 11–12].

Исследования, которые проводятся на базе регистров пациентов, как правило, являются наблюдательными исследованиями с проспективным когортным дизайном. Неэкспериментальный наблюдательный дизайн не предполагает наличие строгих критериев включения и исключения пациентов из исследования. В регистры возможно включение неограниченного числа неотобранных пациентов, в том числе групп высокого риска, не включаемых в РКИ, что обеспечивает репрезентативность выборки. В ходе длительного проспективного наблюдения пациентов формируется большой набор катamnестических данных, полученных в условиях повседневной клинической практики. Это дает возможность описать исследуемую

популяцию пациентов, выявить вариации клинических исходов — редко встречающихся и долгосрочных и нежелательных явлений. Результаты такого исследования имеют более высокую внешнюю валидность, их можно распространить на всю популяцию пациентов с изучаемым заболеванием, состоянием или воздействием [4, 7, 12, 13].

Все это имеет значение в связи с тем, что в клинической практике наблюдают и назначают терапию более гетерогенным пациентам, нежели пациентам, включаемым в рандомизированные контролируемые исследования, в которых могут быть в недостаточной степени представлены в первую очередь группы более высокого риска (как правило, пациенты старшего возраста, а также с определенными сопутствующими заболеваниями), для которых результаты по эффективности и безопасности лекарственных препаратов не могут быть применимы [10, 12]. В клинической практике отличается и приверженность пациентов назначенному лечению [13].

Каждое рандомизированное контролируемое исследование имеет четко сформулированную гипотезу, которую подтверждают или опровергают по результатам исследования [7]. Однако возникающие клинические, научные и регуляторные вопросы гораздо более разнообразны, и все их невозможно охватить в рамках РКИ. Данные же, полученные в рамках регистров, могут служить многочисленным целям [2, 6].

Рандомизированные контролируемые исследования являются важным источником данных для описания профиля безопасности лекарственных препаратов [12]. Но не все нежелательные явления могут быть выявлены в ходе РКИ. Это касается в первую очередь поздних и редко встречающихся нежелательных явлений: число включенных пациентов и продолжительность РКИ, как правило, недостаточны для их выявления и оценки частоты их возникновения [7, 11, 12, 14]. Приверженность пациентов лечению в клинической практике также может быть иной, нежели в РКИ [13]. Опять же в РКИ не представлены пациенты определенных возрастных групп, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, профиль безопасности у которых может отличаться [12, 15].

Регистры представляют ценные источники данных по безопасности того или иного метода лекарственного или нелекарственного лечения, в том числе в отдельных группах пациентов, недостаточно представленных или не представленных в РКИ. Продолжительный период наблюдения в рамках регистрового исследования делает возможным получение данных по долгосрочной безопасности и регистрации редко встречающихся нежелательных явлений. Мониторинг и анализ данных по безопасности из регистров нередко проводят фармацевтические компании в рамках выполнения пострегистрационных фармаконадзорных обязательств [7, 12, 15].

Таким образом, рандомизированные контролируемые исследования и наблюдательные исследования, базирующиеся на регистрах пациентов, играют важные и дополняющие друг друга роли [2, 4, 6, 13]. Регистровые исследования позволяют подтвердить клиническую пользу и эффективность вмешательства в условиях повседневной клинической практики [5, 6, 13], определить подгруппы пациентов с наилучшим соотношением риска и пользы для конкретного вмешательства, факторы риска неблагоприятных исходов [3, 6].

Кроме того, регистровые исследования несут и некоторую поисковую функцию: данные, полученные в регистрах, могут служить для формулирования гипотез для клинических исследований, являться основой

для планирования, определения дизайна и проведения клинических исследований [2, 6, 16].

Регистры применимы в тех случаях, когда проведение клинических исследований невозможно или нецелесообразно с практической точки зрения, как, например, при редких заболеваниях [6, 13], в случае которых могут быть необходимы многоцентровые регистры [16]. Регистры пациентов с редко встречающимися заболеваниями позволяют дать клиническую и эпидемиологическую характеристику болезни, варианты ее естественного течения [2, 17–19], сформировать набор данных по существующим тактикам ведения пациентов [20, 21].

Качество медицинской помощи

Многие авторы подчеркивают роль регистров в совершенствовании медицинской помощи и достижении экономической выгоды [2, 3, 9, 13, 16, 21].

Регистры являются источником данных для оценки качества оказываемой медицинской помощи. В рамках регистров могут быть получены данные по вариациям клинических исходов, по применяемым тактикам и подходам к ведению пациентов на уровне медицинской организации, региона, системы здравоохранения, на национальном и международном уровнях. В результате сравнительного анализа показателей могут быть определены оптимальная тактика или подход, в том числе для различных групп пациентов [3, 16, 21, 22].

Также по результатам анализа данных регистров могут быть выявлены проблемы организации оказания и качества медицинской помощи, такие как недостаточное внедрение или несоответствие оказываемой медицинской помощи утвержденным порядкам и клиническим рекомендациям, предложены варианты их решения и сформированы инициативы по повышению качества и результативности медицинской помощи [2, 3, 21, 22].

Систематическое улучшение качества медицинской помощи по результатам ведения и анализа данных регистров, как полагают S. Larsson et al., приведет к снижению затрат, связанных с ее оказанием при изучаемом заболевании или состоянии. Так, исследование, проведенное по 13 регистрам в пяти странах, показало, что регистры пациентов могут функционировать как платформа для сбора и анализа данных в целях улучшения исходов пациентов и экономии затрат на медицинскую помощь [3].

Данные, полученные в рамках регистровых исследований, могут быть использованы при разработке национальных клинических рекомендаций и стандартов [3, 12].

Примером успешного ведения регистра пациентов в Российской Федерации является Федеральный регистр больных с сахарным диабетом [23].

Ограничения регистров

Как и все виды исследований, регистровые (наблюдательные) исследования имеют ограничения — в первую очередь высокий риск систематических ошибок, а также влияние искажающих факторов на результаты исследования [2, 4–6, 8, 9, 24], которые необходимо распознавать и учитывать при интерпретации результатов исследования. Минимизация влияния искажающих факторов и систематических ошибок может быть достигнута посредством тщательного планирования дизайна исследования, использования соответствующих методологиче-

ских, статистических и аналитических подходов [6–8, 10, 13, 22, 25].

Другие ограничения регистров включают неоднородное качество данных, сложность проведения аудита, отсутствие «ослепления» в отношении проводимого вмешательства [2, 6, 7, 9].

Регистры в дерматологии

Большое значение регистры пациентов имеют и для дерматологии [26, 27]. Многими авторами отмечено, что особенностью дерматологии является существование гораздо большего количества болезней кожи (более 2–3 тыс., согласно разным источникам), по сравнению с таковыми для других органов и систем [12, 25, 27]. В специальности существует огромное количество редких дерматозов, изучение которых в рамках клинических исследований затруднительно в связи со сложностью набора пациентов [28]. Так, примером регистрового исследования редкого наследственного заболевания является Национальный регистр больных врожденным буллезным эпидермолизом в США [29]. Регистры пациентов используют и в случае распространенных болезней кожи для получения многосторонних данных о заболеваниях, о пациентах, страдающих ими, в повседневной клинической практике [30].

По результатам обзора регистров пациентов, проведенного G. DiMarco et al. (2016), авторы выявили 48 регистров пациентов по 23 дерматологическим заболеваниям. Наиболее представленным заболеванием был псориаз — авторами были найдены 10 регистров пациентов с этим диагнозом [26]. Кроме того, еще об 11 регистрах пациентов с псориазом было заявлено в комментарии к статье G. DiMarco et al. [31]. Помимо псориаза, DiMarco et al. были найдены данные о регистрах пациентов с очаговой алопецией, атопическим дерматитом (два регистра), хронической экземой кистей, кожными лекарственными реакциями, врожденным дискератозом, эктодермальной дисплазией, буллезным эпидермолизом (три регистра), наследственным ангионевротическим отеком (пять регистров), ихтиозом (три регистра), гангреноподобным гистиоцитозом (три регистра), меланокитарными невусами и другими болезнями [26].

По результатам систематического обзора регистров пациентов с псориазом, проведенного L. Eissing et al. в октябре 2015 г., было установлено 14 регистров местного, национального и международного уровня, предусматривающих долгосрочное наблюдение пациентов с псориазом, а число включенных в них пациентов варьировало от 35 до более 12 тыс. [30].

Псориаз — это заболевание с хроническим течением, требующее пожизненного лечения, что подвергает пациентов постоянному риску возможных побочных эффектов [30]. Толчком к созданию регистров пациентов с псориазом в целом ряде стран послужило появление лекарственных препаратов нового класса — генно-инженерных биологических лекарственных препаратов [12, 32, 33]. Эти препараты имели высокую эффективность, доказанную в рамках рандомизированных контролируемых исследований, однако их долгосрочная эффективность и безопасность в клинических условиях вызвали вопросы [12, 34]. Это, а также случаи отзыва биологических лекарственных препаратов с рынка по причине установления связи их применения с развитием серьезных нежелательных явлений потребовало проведения актив-

ного фармаконадзора [12]. Первые регистры пациентов с псориазом были созданы с появлением на рынке биологических лекарственных препаратов, и основными их задачами были мониторинг безопасности биологической терапии и ее сравнение с безопасностью традиционной терапии [30, 35].

Регистры пациентов с псориазом

Регистр **Badbir (The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register)** — это инициированный в 2007 г. Британской ассоциацией дерматологов регистр, предназначенный для оценки долгосрочной безопасности применения биологической терапии у пациентов с тяжелым псориазом. Предусмотрено включение в регистр пациентов в возрасте 16 лет и старше с тяжелыми формами псориаза, получающих биологическую терапию, а также когорты пациентов, получающих традиционную системную терапию. Этот регистр является фармаконадзорным, и его первичные конечные точки включают возникновение злокачественного новообразования, инфекции, серьезного нежелательного явления и смертельного исхода. Второстепенными целями регистра является сбор информации о долгосрочной эффективности терапии, о влиянии последовательности традиционной и биологической терапии, а также об исходах беременности, возникающей на фоне лечения. Дополнительным назначением регистра является сбор информации о безопасности, требуемой органами власти, которые осуществляют регистрацию лекарственных препаратов в рамках фармаконадзора [35]. Максимальное число пациентов, включенных в регистр, найденное в публикациях, составляет 12 848 [36].

В опубликованных на сегодняшний день статьях освещены демографические характеристики и характеристики заболевания включенных пациентов [37]; практика назначения и факторы, влияющие на выбор лекарственного препарата в качестве биологической терапии первой линии [38]; применяемые схемы лечения [39], а также демографические, социальные и клинические предикторы эффективности биологической терапии [40]. На сегодняшний день также опубликованы результаты сравнения показателей эффективности и безопасности терапии у пациентов, подходящих и не подходящих для участия в клинических исследованиях [41]. Кроме того, опубликованы: результаты фармакоэкономического анализа «затраты—эффективность» в отношении биологической терапии пациентов, ранее получавших лечение биологическими препаратами [42]; итоги исследования влияния биологической терапии на качество жизни пациентов [43]; данные по риску возникновения серьезных инфекций [44] и значительных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих системное лекарственное лечение [36]; данные по выживаемости биологических лекарственных препаратов [45–47] и по несоблюдению пациентами назначенного лекарственного лечения [48].

PSOLAR (The Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) — международный проспективный продольный регистр пациентов с псориазом, одним из назначений которого является выполнение пострегистрационных обязательств компании-спонсора Janssen Scientific Affairs (LLC) по оценке безопасности терапии пациентов и предоставлению отчетов по фармаконадзору регуляторным органам [49]. В рамках регистра был осуществлен сбор эпидемиологических данных, данных по безопасности, клиническим исходам, качеству жизни и сопутствующим

заболеваниям у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом, которые получают или имеют показания к назначению традиционной системной (иммуносупрессивные препараты и фототерапия) или биологической генно-инженерной (в том числе препаратов компании-спонсора — устекинумаба и инфликсимаба) терапии. В регистре был достигнут запланированный размер выборки более 12 тыс. пациентов в возрасте 18 лет и старше. В PSOLAR представлены пациенты 16 стран, однако большинство пациентов (более 90%) составляют граждане из США и Канады [49].

По результатам ведения регистра опубликовано несколько статей, резюмирующих сведения: по демографическим характеристикам пациентов, характеристикам заболевания, по сопутствующим заболеваниям и получаемому по поводу псориаза лечению [49]; по выживаемости лекарственных препаратов [50]; по сравнительной эффективности биологических генно-инженерных препаратов [51]; по тяжелым нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы [52]; по влиянию возраста начала псориаза на клинические исходы при системном лечении [53]; а также по долгосрочной безопасности применения системной терапии у пациентов с псориазом [54–59].

В рамках **Национального регистра США Соггона** функционирует несколько регистров аутоиммунных заболеваний. Регистр был инициирован в 2001 г. с заболевания «ревматоидный артрит», с 2015 г. начали функционировать регистры псориаза и псориатического артрита. В регистре консолидируют данные по долгосрочной эффективности и безопасности, а также по сравнительной эффективности и соотношению затраты — эффективность лекарственных препаратов, предназначенных для лечения по поводу этих аутоиммунных заболеваний [33]. Целью регистра Соггона является изучение сравнительной безопасности и эффективности системных лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения псориаза [34].

Регистр пациентов с псориазом Соггона — это многоцентровой (США и Канада) наблюдательный регистр с целевым числом включенных пациентов более 10 тыс. и минимальным периодом наблюдения 8 лет. Включению подлежат взрослые пациенты (18 лет и старше) с установленным дерматологом диагнозом «псориаз» без критериев относительно минимальной тяжести заболевания, которые начали получать лекарственное лечение (зарегистрированные биологические генно-инженерные лекарственные препараты и системные лекарственные препараты метотрексат, циклоспорин и апремиласт) при включении в регистр или в течение предшествующих включению 12 мес [33, 34, 60].

В регистре предусмотрен сбор следующих данных (всего 1202 переменных): демографических; о наличии/отсутствии псориатического артрита; о длительности и морфологии псориаза; о сопутствующих заболеваниях в анамнезе и предшествующем лечении; о результатах клинического обследования (площадь поражения поверхности тела и по шкалам), а также об исходах, сообщаемых пациентами [60]. Регистр имеет финансовую поддержку девяти производителей лекарственных препаратов и способствует выполнению определенными фармацевтическими компаниями обязательств по пострегистрационному наблюдению с целью изучения долгосрочной безопасности лекарственных препаратов [34]. С учетом регистрации все новых системных лекарственных препаратов для лечения по поводу псориаза и растущего количества назначений биологических лекарственных препаратов в США, а также на фоне прекращения набора

пациентов в регистр PSOLAR, регистр Cogrona позиционируют как всеобъемлющий и авторитетный регистр следующего десятилетия, предоставляющий данные о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в повседневной практике [34].

По результатам анализа базы данных регистра опубликованы статьи, посвященные: описанию бремени болезни, сопутствующих заболеваний и состояний и применяемому лечению в когорте пациентов [60]; влиянию тяжести заболевания на клинические симптомы, сообщаемые пациентами, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья и на работоспособность [61]; описанию пациентов, получающих системную комбинированную и монотерапию [62], с локализацией высыпаний на участках, наиболее резистентных к терапии [63] или с недостаточным клиническим ответом на лечение [64, 65]; оценке риска возможного недиагностированного псориатического артрита среди пациентов с псориазом [66]; эффективности лечения пациентов с псориазом [67, 68].

Испанский регистр нежелательных явлений, связанных с применением биологических лекарственных препаратов в дерматологии, **BIOBADADERM** — это проспективное многоцентровое когортное исследование на базе регистра, ведение которого было начато в 2008 г. В регистр включают пациентов с псориазом при первом назначении системного лечения [69]. Цель регистра — документирование исходов по безопасности [69] и оценка долгосрочных рисков нежелательных явлений [70]. Согласно публикациям, максимальное число пациентов, включенных в регистр, составило 2845 [71].

По результатам ведения этого регистра опубликованы статьи, посвященные: сравнительному анализу фенотипа пациентов с псориазом с и без псориатического артрита, имеющих у них сопутствующих заболеваний, профиля терапии и частоты встречаемости нежелательных явлений [72]; по безопасности системных лекарственных препаратов и рискам нежелательных явлений [69, 71, 73, 74], в том числе нежелательных явлений, приводящих к прекращению применения лекарственных препаратов [75]; по выживаемости лекарственных препаратов [76]; по распространенности латентного туберкулеза среди пациентов, являющихся кандидатами на получение биологической терапии, и по частоте развития туберкулеза у пациентов с псориазом, получающих системное лечение [77]; по сопутствующим заболеваниям у пациентов с псориазом [78]; по эффективности и безопасности применения системного лечения у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция [79], вирусный гепатит В [80], а также по применению биологических генно-инженерных препаратов в случае отсутствующих хирургических вмешательств [81].

На основании данных регистра была разработана прогностическая модель клинического ответа на применение системных лекарственных препаратов [82].

База данных **Dermbio** — датский национальный проспективный регистр, ведение которого было начато в мае 2007 г. по инициативе датских дерматологов. Целями регистра являются мониторинг эффективности и безопасности применения биологических лекарственных препаратов у пациентов с псориазом и контроль качества лечения в различных центрах. Ведение регистра осуществляется при финансовой поддержке производителей биологических лекарственных препаратов. Все пациенты с дерматологическими проявлениями заболевания, получающие лечение биологическими препаратами в Дании, подлежат включению в регистр [83].

По результатам ведения регистра опубликовано несколько статей, в том числе посвященных: характеристикам пациентов, начинающих терапию биологическими препаратами [84]; эффективности, выживаемости и безопасности биологических генно-инженерных лекарственных препаратов у пациентов с псориазом [85–87]; генетическому полиморфизму, ассоциированному с псориазом и развитием псориатического артрита [88]; корреляции изменений индексов PASI и DLQI [89]; недостаточному лекарственному лечению пациентов с тяжелыми формами псориаза по поводу коронарных факторов риска [90].

Немецкий регистр пациентов с псориазом **PsoBest** включает данные о пациентах в возрасте 18 лет и старше с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза или псориатического артрита. Включение в регистр происходит при инициации системного лечения, наблюдение осуществляется в течение 10 лет [91, 92]. По состоянию на 2016 г. в регистр было включено более 5 тыс. пациентов, регистр был самым крупным дерматологическим регистром в Германии [92]. Цели регистра включают оценку долгосрочной эффективности, безопасности, схем и пользы лечения для пациента [91]. Ведение регистра также осуществляется при спонсорской поддержке фармацевтических компаний [92]. В опубликованных статьях освещены результаты: по безопасности лекарственного лечения [93]; по значимым для пациентов целям лечения [94]; по различиям характеристик заболевания в различных возрастных группах пациентов [92].

По результатам анализа объединенных данных регистров PsoBest и швейцарского регистра пациентов с псориазом **SDNTT (Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies)**, в котором также предусмотрена регистрация данных по долгосрочной эффективности и безопасности системного лечения при псориазе, определены различия потребностей пациентов в зависимости от пола и возраста [95].

По результатам анализа базы данных швейцарского регистра пациентов с псориазом SDNTT авторами сделан вывод о том, что частота ответа на лечение метотрексатом в условиях повседневной практики ниже заявленной по результатам проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования METOP [96]. Также показан низкий уровень достижения в повседневной практике установленных руководящими целевыми уровнями PASI75 и PASI90 (58 и 36% соответственно) [97].

Шведский регистр системного лечения при псориазе **PsoReg** был создан в 2006 г. для получения данных для анализа долгосрочной безопасности и эффективности системного лекарственного лечения при псориазе в целях получения информации, которая сделает возможной обоснованную индивидуализацию терапии. Другим назначением этого регистра является формирование исходных данных для контроля качества медицинских услуг. В регистр включают всех пациентов, получающих системное лечение [98].

Исследователями проанализированы три инструмента оценки эффективности лечения (Европейский опросник оценки качества жизни по пяти категориям EQ-5D, Индекс качества жизни при заболеваниях кожи DLQI и Индекс площади и тяжести псориаза PASI) пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза в зависимости от их демографических характеристик, а также связь между ними [99]. Эти же инструменты оценки эффективности были использованы авторами при последующем анализе. На основании значимого улучшения этих оценок исследователями был сделан вывод о поль-

зе перевода пациентов на лечение биологическими лекарственными препаратами, наибольшей для пациентов с высоким количеством баллов по индексам PASI и DLQI [100]. Также авторами были изучены различия тяжести псориаза у мужчин и женщин [101, 102]; приведены результаты сравнения исходов при непрерывном и эпизодическом лечении биологическими препаратами [103]; оценено влияние тяжести заболевания на качество жизни пациентов с псориазом [104]; выявлены факторы (высокий абсолютный PASI перед переводом на биологическую терапию и низкий индекс массы тела), ассоциированные с более выраженным относительным изменением PASI, а также сделан вывод о непригодности таких целевых показателей, как PASI90, для использования в руководствах по лечению и в клинической практике [105].

В аспекте контроля качества медицинской помощи по результатам анализа полученных данных авторами сделан вывод о неоптимальном назначении в Швеции как традиционного системного лечения, так и биологических препаратов [106, 107], выявлены географические различия в назначении биологических лекарственных препаратов, на основании чего сделан вывод о необходимости улучшения медицинской помощи пациентам с псориазом и обеспечения ее справедливости [108].

База данных **BioCAPTURE (Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry)** — проспективный голландский регистр, ведение которого осуществляется с 2005 г. [109]. Регистр содержит данные по эффективности, безопасности и сообщаемых пациентами с псориазом исходах лечения биологическими препаратами. В опубликованных статьях раскрыты: результаты анализа выживаемости биологических генно-инженерных препаратов в сочетании с оценкой дерматологического индекса качества жизни (DLQI) [110]; итоги анализа «стоимости—полезность» для различных последовательностей применения биологических препаратов [111]; описаны предикторы выживаемости / прекращения применения биологических лекарственных препаратов [112], в том числе предикторы прекращения применения по причине неэффективности (более высокий индекс массы тела) и по причине побочных эффектов (женский пол) [113]; приведены результаты анализа соответствия назначений врачей определенным Европейским консенсусом целям лечения [114], а также результаты анализа удовлетворенности лечением биологическими генно-инженерными препаратами и ее гендерные различия [115, 116]; а также описано лечение, получаемое пациентами с псориазом до инициации биологической терапии [109] и проанализированы эффективность лечения биологическими генно-инженерными препаратами [117] и предикторы клинического ответа [118].

С 2018 г. Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) начато ведение регистра пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. Регистр представляет собой электронную базу данных, ведение которой участвующими медицинскими организациями и кафедрами осуществляется дистанционно. Регистр был иницирован с двух нозологий — псориаза и хронической крапивницы. В настоящее время к ним прибавились еще три тяжелых заболевания — врожденный буллезный эпидермолиз, атопический дерматит и пузырчатка.

Критериями включения пациентов в регистр по нозологии «псориаз» являются установленный врачом-дерматовенерологом диагноз псориаза (тяжелые и среднетяжелые формы) и наличие согласия пациента на включение

в регистр. Предусмотрен сбор демографических, клинических, медико-социальных данных, а также данных по получаемому пациентами лекарственному и нелекарственному лечению. На сегодняшний день число включенных в регистр пациентов с псориазом составляет более 2800.

Помимо регистров, являющихся платформой для клинических исследований, существуют административные регистры, несущие иные функции. В Российской Федерации Минздрав России осуществляет ведение нескольких федеральных регистров. К таким регистрам относятся:

- Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [119];
- Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [120];
- Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом [120];
- Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II, VII, X, лиц после трансплантации органов и/или тканей [121].

Ведение этих регистров осуществляется в целях учета пациентов, обеспечения их лекарственными препаратами, эффективного планирования и расходования финансовых средств [121]. В 2020 г. постановлением Правительства РФ были утверждены правила ведения федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации. Ведение этого регистра осуществляется в целях координации деятельности органов власти различных уровней в части обеспечения граждан лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания, осуществления мониторинга движения и учета движения граждан, имеющих право на льготное обеспечение, и полноты их обеспечения [122].

Заключение

Резюмируя, можно отметить, что регистры пациентов являются важным источником получения медицинских данных. Данные, полученные в регистровых исследованиях, позволяют подтвердить, дать сравнительную характеристику, расширить и дополнить знания по эффективности и безопасности исследуемых вмешательств, охарактеризовать их применительно к отдельным группам пациентов, определить новые направления для исследований. Регистры позволяют дать оценку организационным и экономическим аспектам оказания медицинской помощи. В конечном счете полученные результаты используются для оптимизации и повышения качества оказываемой пациентам медицинской помощи. Можно отметить востребованность регистров пациентов

в дерматологии в целом и регистров пациентов с псориазом в частности.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Кубанов — концепция обзора, одобрение окончательной версии статьи; Е.В. Богданова — анализ литературы, написание текста статьи. Оба автора внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочли и одобрили направленные рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

- Zarubina TV. Актуальные вопросы внедрения информационных технологий в здравоохранении // *Вестник Росздравнадзора*. — 2018. — № 3. — С. 20–25. [Zarubina TV. Issues of information technologies implementation in health service. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;3:20–25. (In Russ.)]
- Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>.
- Larsson S, Lawyer P, Garellick G, et al. Use of 13 Disease Registries in 5 Countries Demonstrates the Potential to Use Outcome Data to Improve Health Care's Value. *Health Aff*. 2012;31:220–227. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0762>
- Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR, et al. From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(10):613–620. doi: <https://doi.org/10.1038/npcardio1307>
- Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(57Suppl7):vii54–vii58. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key109>
- O'Leary CP, Cavender MA. Emerging opportunities to harness real world data: An introduction to data sources, concepts and applications. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(Suppl3):3–12. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/dom.13948>
- Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;(27):129–138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.005>
- Yuan H, Sanny Ali M, Brouwer ES, et al. Real-World Evidence: What It Is and What It Can Tell Us According to the International Society for Pharmacoeconomics (ISPE) Comparative Effectiveness Research (CER) Special Interest Group (SIG). *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):239–241. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1086>
- De la Torre Hernandez JM, Edelman ER. From Nonclinical Research to Clinical Trials and Patient-Registries: Challenges and Opportunities in Biomedical Research. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(12):1121–1133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.07.008>
- Dreyer NA, Garner S. Registries for Robust Evidence. *JAMA*. 2009;302(7):790–791. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1092>
- Torre K, Shahriari M. Clinical trials in dermatology. *International Journal of Women's Dermatology*. 2017;(3):180–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.12.001>
- Asfour L, Yiu ZZN, Warren RB. How is safety of dermatology drugs assessed: trials, registries, and spontaneous reporting. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(4):449–457. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1746267>
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293–2297. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1609216>
- Zarbin M. Real Life Outcomes vs. Clinical Trial Results. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14:88–92. doi: https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_279_18
- Reid CM. The Role of Clinical Registries in Monitoring Drug Safety and Efficacy. *Heart, Lung Circ*. 2015;24(11):1049–1052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.04.184>
- Schleelein LE, Harris KA, Elliot EM. Developing Multicenter Registries to Advance Quality Science. *Anesthesiology Clin*. 2018;(36):7586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.10.002>
- Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2473>
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384; quiz 385–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402; quiz 403–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.053>
- Jackson AD, Goss CH. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of CF population. *J Cyst Fibros*. 2018;17:297–305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.013>
- McIntyre K, Bertrand DP, Rault G. Using registry data to improve quality of care. *J Cyst Fibros*. 2018;17:566–572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.006>
- Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010;31(5):525–529. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp596>
- Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Духарева О.В., Викулова О.К., Шестакова М.В. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — № 2. — С. 113–124. [Antsiferov MB, Demidov NA, Kalashnikova MF, Duhareva OV, Vikulova OK, Shestakova MV. The dynamics of the main epidemiological indicators among living in Moscow patients with diabetes mellitus (2013–2018). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):113–124 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM11374>
- Egeberg A, Nast A. A critical eye on registry data in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177:245–246. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15309>
- Dávila-Seijo P. Registries as a real-world cohort studies that are useful and necessary in the pyramid of evidence. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):300–301. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15968>
- DiMarco G, Hill D, Feldman SR. Review of patient registries in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):824–829. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.020>
- de Souza M, Miller VR. Significance of Patient Registries for Dermatological Disorders. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132:1749–1752. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.168>
- Naldi L, Chatenoud L. Registry research in dermatology. *Dermatol Clin*. 2009;27(2):185–vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2008.11.004>
- Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM. The National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):54S–56S. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12388622>
- Eissing L, Rustenbach SJ, Krensel M, et al. Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. *JEADV*. 2016;30:1100–1106. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13634>
- Zweegers J, Bronckers IM, van den Reek JM, et al. Comment on “Review of patient registries in dermatology”. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):e241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.051>
- Schmitt-Egenolf M. Psoriasis Therapy in Real Life: the Need for Registries. *Dermatology*. 2006;213:327–330. doi: <https://doi.org/10.1159/000096196>
- Kremer JM. The Corrona US registry of rheumatic and autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 101):S96–S99.

34. Strober V. Commentary: The Corrona-National Psoriasis Foundation Psoriasis Registry: A new collaborative approach for postapproval registries. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):333–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.011>
35. Burden AD, Warren RB, Kleyn CE, et al. The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):545–554. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10835.x>
36. Rungapiromnan W, Mason KJ, Lunt M, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):769–778. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16018>
37. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):510–518. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13908>
38. Davison NJ, Warren RB, Mason KJ, et al. Identification of factors that may influence the selection of first-line biological therapy for people with psoriasis: a prospective, multicentre cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):828–836. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15551>
39. Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1297–1307. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15027>
40. Warren RB, Marsden A, Tomenson B, et al. Identifying demographic, social and clinical predictors of biologic therapy effectiveness in psoriasis: a multicentre longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1069–1076. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16776>
41. Mason KJ, Barker JNWN, Smith CH, et al. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA Dermatol.* 2018;154(5):581–588. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0183>
42. Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, et al. Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(2):163–177. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0226-y>
43. Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Comparative effectiveness of biological therapies on improvements in quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1410–1421. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15531>
44. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534–541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.005>
45. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632–2640. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>
46. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):775–784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.044>
47. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;183(2):294–302. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18981>
48. Thorneloe RJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Intentional and Unintentional Medication Non-Adherence in Psoriasis: The Role of Patients' Medication Beliefs and Habit Strength. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):785–794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.11.015>
49. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol.* 2014;171(1):137–147. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13013>
50. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1148–1158. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13611>
51. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):851–61.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.017>
52. Bissonnette R, Kerdell F, Naldi L, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(10):1002–1013.
53. Singh S, Kalb RE, de Jong EMG, et al. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):879–86. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0388-z>
54. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(12):1441–1448.
55. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):845–854.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.013>
56. Shalom G, Naldi L, Lebwohl M, et al. Biological treatment for psoriasis and the risk of herpes zoster: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):534–539. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1445193>
57. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol.* 2019;3:52. doi: <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0094-3>
58. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706–714.
59. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961–969. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0718>
60. Strober B, Karki C, Mason M, et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):323–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.012>
61. Strober B, Greenberg JD, Karki C, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: realworld data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open.* 2019;9:e027535. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027535>
62. Bonomo L, Abittan BJ, Hashim PW, et al. Combination Use of Systemic Therapies in Psoriasis: Baseline Characteristics from Corrona Psoriasis Registry. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(8):731–740.
63. Duffin KC, Mason MA, Gordon K, Harrison RW, Crabtree MM, Guana A, et al. Characterization of Patients with Psoriasis in Challenging-to-Treat Body Areas in the Corrona Psoriasis Registry. *Dermatology.* 2021;237:46–55. doi: <https://doi.org/10.1159/000504841>
64. Van Voorhees AS, Mason MA, Harrold LR, et al. Characterization of insufficient responders to anti-tumor necrosis factor therapies in patients with moderate to severe psoriasis: real-world data from the US Corrona Psoriasis Registry. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(3):302–309. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1656797>
65. Van Voorhees AS, Mason MA, Harrold LR, et al. Characterization of insufficient responders to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis in the US Corrona Psoriasis Registry. *J Dermatolog Treat.* 2020;27:1–9. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1720586>
66. Mease PJ, Palmer JB, Hur P, et al. Utilization of the validated Psoriasis Epidemiology Screening Tool to identify signs and symptoms of psoriatic arthritis among those with psoriasis: a cross-sectional analysis from the US-based Corrona Psoriasis Registry. *JEADV.* 2019;33:886–892. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15443>
67. Merola JF, Perez Chada L, Siegel M, et al. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Treatment Targets in Real World Patients: Prevalence and Association with Patient Reported Outcomes in the Corrona Psoriasis Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):2051–2058. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16274>

68. Strober BE, Germino R, Guana A, et al. US real-world effectiveness of secukinumab for the treatment of psoriasis: 6-month analysis from the Corrona Psoriasis Registry. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(4):333–341. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1603361>
69. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):463–470. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.2768>
70. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, et al. BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(2):132–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.10.016>
71. Daudén E, Carretero G, Rivera R, et al. Long term safety of nine systemic medications for psoriasis: a cohort study using the Biobadaderm Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):139–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.033>
72. Pérez-Plaza A, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Comparison of phenotype, comorbidities, therapy and adverse events between psoriatic patients with and without psoriatic arthritis. Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):1021–1028. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14188>
73. Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(1):156–163. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12492>
74. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):858–64. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12688>
75. Belinchón I, Ramos JM, Carretero G, et al. Adverse events associated with discontinuation of the biologics/classic systemic treatments of moderate-severe plaque psoriasis: data from the Spanish Biologics Registry, Biobadaderm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1700–1708. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14314>
76. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(11):1942–1950. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13682>
77. Sánchez-Moya AI, García-Doval I, Carretero G, et al. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: a study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in Spain. BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(11):1366–1374. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12011>
78. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):907–914. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12208>
79. Montes-Torres A, Aparicio G, Rivera R, et al. Safety and effectiveness of conventional systemic therapy and biological drugs in patients with moderate to severe psoriasis and HIV infection: a retrospective multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(5):461–465. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1535690>
80. Sanz-Bueno J, Vanaclocha F, García-Doval I, et al. Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Psoriasis Patients Treated with Biologics: A Retrospective Analysis of 20 Cases from the BIOBADADERM Database. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(6):477–482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.01.010>
81. Galiano Mejías S, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Management of Biologic Therapy in Moderate to Severe Psoriasis in Surgical Patients: Data from the Spanish Biobadaderm Registry. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(1):52–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.08.003>
82. García-Doval I, Pérez-Zafra B, Ferrandiz C, et al. Development of clinical prediction models for good or bad response to classic systemic drugs, anti-TNFs, and ustekinumab in psoriasis, based on the BIOBADADERM cohort. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(3):203–209. doi: <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1088130>
83. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1091–1096. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10213.x>
84. Egeberg A, Iversen L, Gniadecki R, et al. Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis — nationwide results from the DERMBIO registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(7):1183–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14200>
85. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):244–252. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13343>
86. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509–519. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16102>
87. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):173–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.048>
88. Loft ND, Skov L, Rasmussen MK, et al. Genetic polymorphisms associated with psoriasis and development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192010. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192010>
89. Loft ND, Egeberg A, Rasmussen MK, et al. Patient-reported Outcomes During Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis: A Danish Nationwide Study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1224–1230. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3331>
90. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Pharmacological undertreatment of coronary risk factors in patients with psoriasis: observational study of the Danish nationwide registries. *PLoS One.* 2012;7(4):e36342. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036342>
91. Augustin M, Spehr C, Radtke MA, et al. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(1):48–57. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12233>
92. Trettel A, Spehr C, Körber A, Augustin M. The impact of age on psoriasis health care in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):870–875. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14115>
93. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(10):875–883. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1593-8>
94. Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(2):69–78. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1613-8>
95. Maul JT, Navarini AA, Sommer R, et al. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis — a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):700–708. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15324>
96. Drach M, Papageorgiou K, Maul JT, et al. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT). *Arch Dermatol Res.* 2019;311(10):753–760. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01945-6>
97. Maul JT, Djamei V, Kolios AGA, et al. Efficacy and Survival of Systemic Psoriasis Treatments: An Analysis of the Swiss Registry SDNTT. *Dermatology.* 2016;232(6):640–647. doi: <https://doi.org/10.1159/000452740>
98. Schmitt-Egenolf M. PsoReg — the Swedish registry for systemic psoriasis treatment. The registry's design and objectives. *Dermatology.* 2007;214(2):112–117. doi: <https://doi.org/10.1159/000098568>
99. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):797–802. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10778.x>
100. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology.* 2012;225(4):326–332. doi: <https://doi.org/10.1159/000345715>
101. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One.* 2013;8(5):e63619. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063619>
102. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):583–590. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0274-0>

103. Hjalte F, Steen Carlsson K, Schmitt-Egenolf M. Real-world outcome analysis of continuously and intermittently treated patients with moderate to severe psoriasis after switching to a biologic agent. *Dermatology*. 2015;230(4):347–353. doi: <https://doi.org/10.1159/000371881>
104. Geale K, Henriksson M, Schmitt-Egenolf M. How is disease severity associated with quality of life in psoriasis patients? Evidence from a longitudinal population-based study in Sweden. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0721-x>
105. Norlin JM, Nilsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Complete skin clearance and Psoriasis Area and Severity Index response rates in clinical practice: predictors, health-related quality of life improvements and implications for treatment goals. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):965–973. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18361>
106. Calara PS, Norlin JM, Althin R, et al. Healthcare Provider Type and Switch to Biologics in Psoriasis: Evidence from Real-World Practice. *BioDrugs*. 2016;30(2):145–151. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0163-8>
107. Norlin JM, Carlsson KS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Register-Based Evaluation of Relative Effectiveness of New Therapies: Biologics Versus Conventional Agents in Treatment of Psoriasis in Sweden. *BioDrugs*. 2015;29(6):389–398. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0151-4>
108. Calara PS, Althin R, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Regional Differences in the Prescription of Biologics for Psoriasis in Sweden: A Register-Based Study of 4168 Patients. *BioDrugs*. 2017;31(1):75–82. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0209-y>
109. Van den Reek JMPA, Seyger MMB, van Lümmig PPM, et al. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present — Results from the BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(4):615–623. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14684>
110. Van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, et al. “Happy” drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1189–1196. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13087>
111. Klijn SL, van den Reek JMPA, van de Wetering G, et al. Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1181–1189. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16247>
112. Van den Reek JM, Tummers M, Zweegers J, et al. Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the Bio-CAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29(3):560–565. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12636>
113. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):340–347. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14552>
114. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, et al. Comparing treatment goals for psoriasis with treatment decisions in daily practice: results from a prospective cohort of patients with psoriasis treated with biologics: BioCAPTURE. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1091–1098. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13137>
115. Van den Reek JM, van Lümmig PP, Otero ME, et al. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1158–1165. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12862>
116. Van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(10):1913–1920. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15733>
117. Zweegers J, Groenewoud JMM, van den Reek JMPA, et al. Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):1001–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15023>
118. Zweegers J, Roosenboom B, van de Kerkhof PC, et al. Frequency and predictors of a high clinical response in patients with psoriasis on biological therapy in daily practice: results from the prospective, multicenter BioCAPTURE cohort. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):786–793. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14888>
119. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Resolution of the Government of the Russian Federation of April 26, 2012 No. 403 «On the procedure for maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment» (In Russ.)]
120. Постановление Правительства РФ от 8 апреля 2017 г. № 426 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом». [Resolution of the Government of the Russian Federation of April 8, 2017 No. 426 «On approval of the Rules for maintaining the Federal Register of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus and the Federal Register of Persons with Tuberculosis» (In Russ.)]
121. Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными средствами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». [Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No. 1416 «On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic uremic syndrome, juvenile arthritis with systemic onset, mucopolysaccharidosis types I, II and VI, unspecified aplastic anemia, hereditary deficiency of factors II (fibrinogen), VII (labile), X (Stuart–Prower), persons after organ and (or) tissue transplantation, and also on recognizing as invalid some acts of the Government of the Russian Federation» (In Russ.)]
122. Постановление Правительства РФ от 12 октября 2020 г. № 1656 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, медицинскими изделиями и специализированными продуктами лечебного питания за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации». [Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2020 No. 1656 «On approval of the Rules for maintaining the Federal Register of Citizens Eligible for the Provision of Medicines, Medical Devices and Specialized Health Food Products at the expense of budgetary allocations from the federal budget and the budgets of the constituent entities of the Russian Federation» (In Russ.)]

186

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Богданова Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Bogdanova, MD, PhD];

адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko str., Moscow, Russia];

e-mail: bogdanova@cnikvi.ru, SPIN-код: 6372-2237, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-2682>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: alex@cnikvi.ru; SPIN-код: 8771-4990,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Н.Г. Николаева¹, Е.В. Приймак¹,
И.С. Разина¹, М.А. Казанцева²

¹ Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Российская Федерация

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Менеджмент рисков применительно к организациям здравоохранения

Считается, что более 70% ошибок в медицинской организации можно предотвратить, используя, в частности, методы менеджмента риска и внедряя инструменты риск-менеджмента в практику их деятельности. С этой целью авторы провели исследование, основанное на анализе данных научных работ и нормативных документов, регламентирующих вопросы управления качеством и риск-менеджмента в здравоохранении. В ходе проведенного исследования обобщены основные подходы к реализации методов менеджмента риска в здравоохранении и предложен алгоритм проведения анализа видов и последствий потенциальных отказов в здравоохранении (HFMEA). Проанализирован процесс выполнения назначений врача медицинскими сестрами по лекарственной терапии, который относится к основным медицинским событиям. Результаты проведенного исследования позволили выявить возможные риски, связанные с каждым шагом анализируемого процесса, и определить тяжесть последствий выявленных рисков. В соответствии с предложенным алгоритмом и на основе использования дерева решений HFMEA предложены меры по воздействию на риски в целях их снижения. Проведенное исследование целесообразно в связи с тем, что в настоящее время многие учреждения здравоохранения внедряют систему менеджмента качества с целью улучшения своих процессов.

Ключевые слова: система менеджмента качества, риск, риск-менеджмент, медицинская организация

Для цитирования: Николаева Н.Г., Приймак Е.В., Разина И.С., Казанцева М.А. Менеджмент рисков применительно к организациям здравоохранения. Вестник РАМН. 2021;76(2):187–195. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1490>

187

Введение

Качество и безопасность медицинской деятельности напрямую связаны с укреплением и сохранением здоровья населения. Проблемой безопасности медицинской деятельности в мире начали заниматься около 20 лет назад с публикации данных США о числе погибших в результате нежелательных инцидентов во время пребывания в медицинском учреждении [1]. В последние годы среди организаций и учреждений здравоохранения все чаще внедряются системы менеджмента качества, которые являются основным механизмом управления качеством предоставляемых услуг и их постоянного совершенствования [2–4]. А если речь заходит о потребностях и требованиях к качеству предоставляемых медицинских услуг, то потребитель ожидает исключительно безупречного их исполнения. Поэтому важно снижение числа ошибок и их исключение. В целях своевременного предупреждения неблагоприятных событий системы менеджмента на современном этапе развития используют

риск-ориентированный подход [5]. Имеется достаточное количество методов оценки рисков, используемых в промышленности, которые нацелены на превентивный анализ. Это, в частности, FMEA (failure mode and effects analysis — анализ видов и последствий потенциальных отказов), FTA (fault tree analysis — анализ дерева неисправностей), ETA (event tree analysis — анализ дерева событий), PHA (preliminary hazard analysis — предварительный анализ опасности), HAZOP (hazard and operability studies — исследование опасности и работоспособности), HRA (health risk assessment — оценка риска для здоровья), RCA (root cause analysis — анализ первопричины отказа), HACCP (hazard analysis and critical control points — анализ рисков и критические контрольные точки) и другие проактивные методы [6]. Почти все из них относятся к инженерным методам, и опыт применения их отраслях промышленного производства достаточно большой [7–11]. Опыт же использования риск-менеджмента в отечественной системе здравоохранения очень мал, поскольку в рамках этой сферы рекомендуемые методы [12–14]

N.G. Nikolaeva¹, E.V. Priimak¹, I.S. Rasina¹, M.A. Kazanceva²

¹ Kazan National Research Technological University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Risk Management for Healthcare Organizations

It is believed that more than 70% of errors in a medical organization can be prevented, in particular, by using risk management methods and implementing risk management tools in the practice of their activities. To this end, the authors conducted a study based on data from the analysis of scientific papers and regulatory documents regulating quality management and risk management in healthcare. The study summarizes the main approaches to implementing risk management methods in healthcare and suggests an algorithm for analyzing the types and consequences of potential failures in healthcare (HFMEA). As the analyzed process, the process of performing doctor's appointments by medical nurses for drug therapy was chosen, which refers to the main medical events, and drug error is a serious problem in drug therapy. The results of the study revealed possible risks associated with each step. The study is appropriate due to the fact that many healthcare institutions are currently implementing a quality management system to improve their processes.

Keywords: management system; risk; risk management; medical organization

For citation: Nikolaeva NG, Priimak EV, Rasina IS, Kazanceva MA. Risk Management for Healthcare Organizations. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(2):187–195. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1490>

нуждаются в дополнительной адаптации. В зарубежных исследованиях имеется любопытный пример специально разработанного для медицинской сферы метода HFMEA (healthcare failure mode effect analysis — анализ видов и последствий потенциальных отказов в здравоохранении), который интегрировал в себя такие методы, как FMEA и НАССР, значительно модернизировав их [15–20].

В связи с этим целями исследования являются анализ научных работ и нормативных документов, регламентирующих вопросы управления качеством и риск-менеджмента в здравоохранении, обобщение данных с разработкой возможного алгоритма применения метода HFMEA организациями. Использование HFMEA в деятельности медицинских учреждений способствует обеспечению безопасности оказываемых услуг данным медицинским учреждением.

Стандартизация в области управления качеством и риск-менеджмента в здравоохранении

На основе анализа подходов к стандартизации вопросов управления качеством и риск-менеджмента в здравоохранении можно отметить, что объектом стандартизации могут выступать общие вопросы, медицинские изделия, медицинские лаборатории, информационные сети и др. (табл. 1). Анализ данных стандартов позволил дать обоб-

щенное определение: риск — это сочетание вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда. Применительно к сфере оказания медицинских услуг риск связан с негативными последствиями. Кроме того, характерные его черты — сложность, высокая степень неопределенности, информационная асимметрия и др.

Таким образом, в настоящее время в России действует более 20 стандартов в рассматриваемой области. В стандарте ГОСТ Р 53092-2008 «Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения» даются рекомендации по использованию различных методов оценки риска, направленных на устранение нежелательных событий (табл. 2), таких как метод защиты от ошибок (roka-yoke), FMEA, FTA, диаграммы зависимостей, метод имитационного моделирования и надежности в рамках валидации и измерения, FMEA и FTA для превентивного менеджмента риска в рамках улучшений [21].

Метод анализ видов и последствий потенциальных отказов в здравоохранении (HFMEA)

Ряд зарубежных исследований отмечает ограниченную полезность рекомендуемых стандартами методов

188

Таблица 1. Стандартизация в области риск-менеджмента по ряду объектов медицинской промышленности и здравоохранении

Объект	Нормативный документ
Общие требования	Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. 31.07.2020)
	ГОСТ Р 53092-2008 «Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения»
	Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре), 2015 г.
	Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике), 2017 г.
	Предложения (практические рекомендации) по внутреннему контролю качества и безопасности деятельности медицинской лаборатории, 2018 г.
Медицинские изделия	ГОСТ Р ИСО/ТО 16142-2008 «Изделия медицинские. Руководство по выбору стандартов, поддерживающих важнейшие принципы обеспечения безопасности и эксплуатационных характеристик медицинских изделий»
	ГОСТ Р 53918-2010 «Изделия медицинские. Руководство по интеграции принципов менеджмента риска в систему менеджмента качества»
	ГОСТ ISO 13485-2017 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования»
	ГОСТ ISO 14971-2011 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»
	ГОСТ Р ИСО 22442-1-2011 «Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска»
	ГОСТ 31508-2012 «Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования»
	ГОСТ Р 56606-2015 «Контроль технического состояния и функционирования медицинских изделий. Основные положения»
Медицинские лаборатории	ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»
	ГОСТ Р 56395-2015/ISO/TS 22367:2008 «Лаборатории медицинские. Снижение ошибок посредством менеджмента риска и постоянного улучшения»

Таблица 1. Окончание

Объект	Нормативный документ
Информационно-вычислительные сети	ГОСТ Р МЭК 80001-1-2015 «Информатизация здоровья. Менеджмент рисков в информационно-вычислительных сетях с медицинскими приборами. Часть 1. Роли, ответственности и действия»
	ГОСТ Р 56839-2015/IEC/TR 80001-2-1:2012 «Информатизация здоровья. Менеджмент рисков в информационно-вычислительных сетях с медицинскими приборами. Часть 2-1. Пошаговый менеджмент рисков медицинских информационно-вычислительных сетей. Практическое применение и примеры»
	ГОСТ Р 56850-2015/IEC/TR 80001-2-2:2012 «Информатизация здоровья. Менеджмент рисков в информационно-вычислительных сетях с медицинскими приборами. Часть 2-2. Руководство по выявлению и обмену информацией о защите медицинских приборов, рисках и управлении рисками»
	ГОСТ Р 56841-2015/IEC/TR 80001-2-4:2012 «Информатизация здоровья. Менеджмент рисков в информационно-вычислительных сетях с медицинскими приборами. Часть 2-4. Руководство по применению. Общее руководство для медицинских организаций»

Таблица 2. Методы менеджмента качества, рекомендованные ГОСТ Р 53092-2008

Пункт ГОСТ Р 53092-2008	Требование
5.4.4. Защита от ошибок	Учреждение здравоохранения должно использовать соответствующие методы защиты от ошибок (error-proofing) — применение особенностей процессов жизненного цикла или конструкции медицинского изделия для предотвращения приемки или дальнейшего использования несоответствующей продукции) при планировании медицинских услуг, процессов и применяемого оборудования с целью предотвращения нежелательных событий
7.1.3.3. Валидация и изменения продукции и процессов	Средства оценки рисков включают в себя: <ul style="list-style-type: none"> • анализ характера и последствий отказов; • анализ дерева отказов; • диаграммы зависимостей; • методы моделирования; • прогноз надежности
8.5. Улучшение	Анализ характера и последствий отказов (FMEA) и анализ дерева отказов (FTA) могут применяться для превентивного менеджмента риска

для применения в здравоохранении без необходимости адаптации. Так, в 2001 г. Национальным центром по безопасности пациентов Департамента по делам ветеранов, совместной комиссией по аккредитации организаций здравоохранения, исследовательскими центрами, менеджерами по качеству и рискам разработано руководство по безопасности пациентов — метод «анализ видов и последствий потенциальных отказов в здравоохранении» — HFMEA.

HFMEA — это гибридная модель системного проактивного анализа, направленная на создание культуры безопасности в больничной системе [15, 16, 22]. Цель HFMEA — обеспечение безопасности пациентов за счет либо выявления потенциальных отказов и причинно-следственных связей, либо определения, идентификации и устранения известных проблем и источников ошибок в системе и улучшение качества уже предоставляемых (текущих) услуг. И хотя в названии метода фигурирует только FMEA, по сути, HFMEA — интеграция целого ряда отраслевых методов. Ключевые элементы были взяты из таких методов и систем, как FMEA, НАССР, RCA, HAZOP и др. [15–17, 23, 24]. Методы существенно различаются в своей работе и акцентах. Так, концепция НАССР ранее не имела прямого отношения к здравоохранению из-за своей сосредоточенности на контроле критических контрольных точек продуктов питания. Определение критических контрольных точек с исполь-

зованием дерева решений НАССР в здравоохранении — значительный шаг вперед в качестве перспективного подхода при производстве лекарственных средств, медицинских изделий и оказании медицинских услуг [15, 23, 24]. При анализе причин ошибок в HFMEA, кроме перечисленных методов, применяется также диаграмма Исикавы, методика «Пять почему», а при разработке контрмер возможно применение методов стандартизации, визуализации, рока-юке, 5S.

На основе рассмотрения ряда статей [16–20, 22–26] были обобщены основные подходы к реализации данного метода и предложен алгоритм, состоящий из пяти шагов, отражающий этапы HFMEA (рис. 1). По сравнению с традиционным FMEA-анализом метод HFMEA упрощает анализ опасностей путем объединения этапов обнаружения и критичности на шаге 4, представленном в виде модернизированного дерева решений НАССР.

Еще одно существенное отличие HFMEA — оценка опасности вместо расчета числа приоритета риска, которая считывается из матрицы опасности, разработанной специально для этой цели [26]. Баллы матрицы кода оценки безопасности (security assessment code, SAC) для приоритизации событий варьируются от 1 до 16. При численном значении показателя опасности 8 и выше риск определяется как существенный, и каждое несоответствие проходит анализ через дерево решений HFMEA для выявления критичности, эффективности контроля и вероят-

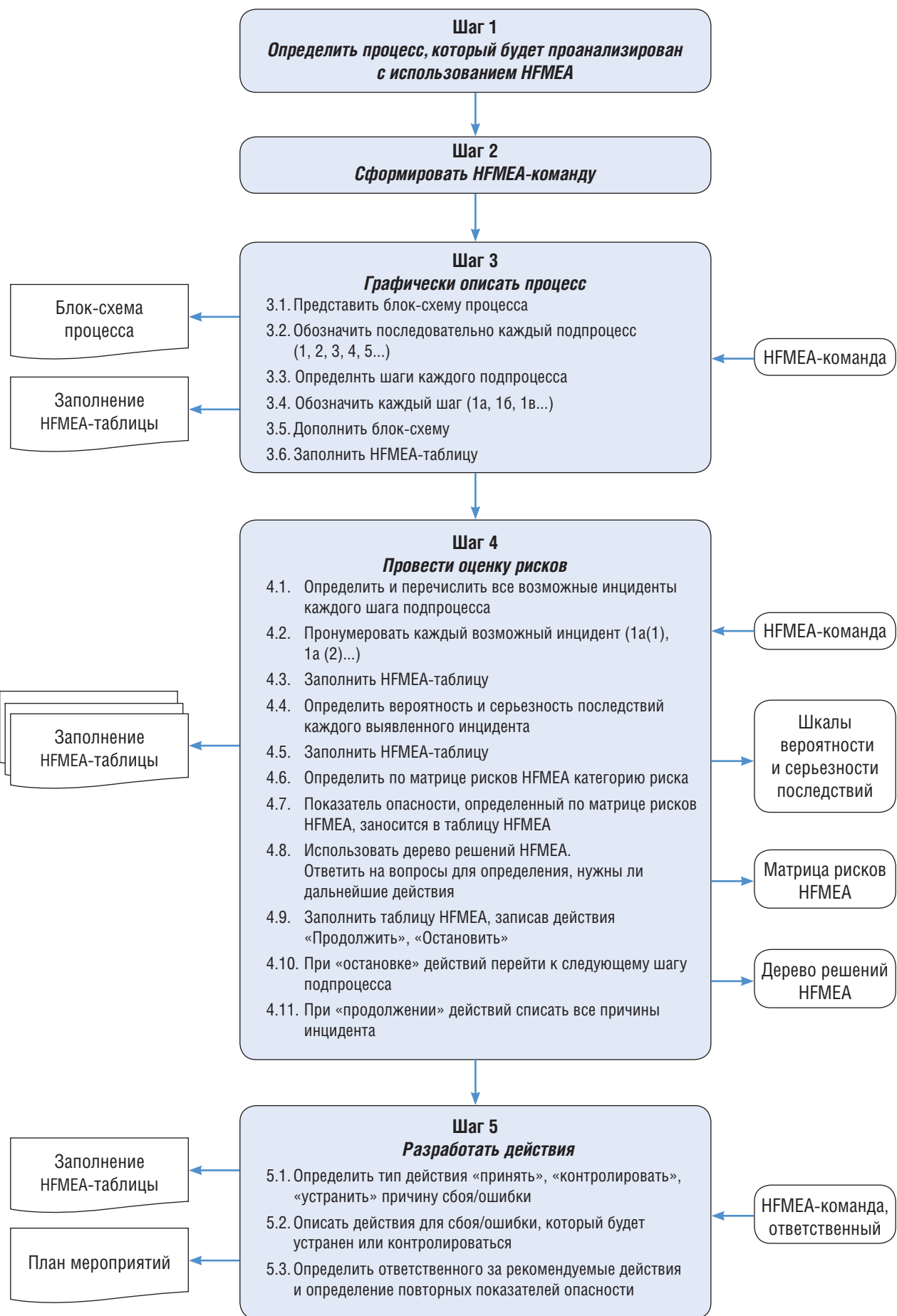


Рис. 1. Алгоритм шагов реализации метода HFMEA



Рис. 2. Процесс выполнения назначений врача медицинскими сестрами по лекарственной терапии

ности обнаружения [15, 16]. По ответам на вопросы по дереву решений HFMEA определяются либо необходимость и оправданность дальнейших действий для смягчения факторов риска, либо зоны, которые не требуют пристального внимания, поскольку они не столь критичны либо уже имеют эффективную меру контроля.

Практическое использование метода HFMEA в деятельности медицинской организации

Риски в деятельности медицинских учреждений могут возникать как в рамках осуществления медицинских процессов (нежелательные события в процессе медицинского вмешательства, невозможность оказания медицинской помощи и т.д.), так и независимо от медицинских процессов (повреждения инфраструктуры, пожары, бедствия и т.д.). Практическое использование алгоритма внедрения HFMEA апробировано в практике деятельности одной из больниц г. Казани на примере процесса выполнения назначений врача медицинскими сестрами по лекарственной терапии. Данный процесс выбран случайно. С одной стороны, он достаточно прост и понятен для рассмотрения, с другой — следует отметить, что лекарственная ошибка является серьезной проблемой в медикаментозной терапии и занимает 9-е место среди 10 основных медицинских событий. Сбор данных, используемых для анализа, целесообразно осуществлять на основе изучения жалоб пациентов, различных опросов

пациентов и персонала, а также данных медицинской документации. В соответствии с алгоритмом HFMEA, представленным на рис. 1, анализируемый процесс был разбит на подпроцессы (рис. 2).

Далее необходимо зафиксировать все нежелательные события, которые могут возникнуть на каждом этапе, и оценить возможные риски на каждом шаге подпроцесса в соответствии со шкалами вероятности (табл. 3) и тяжестью последствий выявленных рисков (табл. 4).

Некоторые возможные риски на шаге подпроцесса «Сбор медикаментов» представлен в табл. 5.

Значения вероятности и тяжести последствий можно использовать для категоризации выявленных рисков и оценки показателя опасности. Далее для рисков, которые находятся в зоне высокой и средней степени опасности в соответствии с алгоритмом проведения HFMEA и дерева решений HFMEA (рис. 3), необходимо перейти к определению мер по воздействию на риски. С этой целью заполняется HFMEA-таблица, фрагмент которой для шага «Сбор медикаментов» представлен в табл. 6.

Задача метода HFMEA — как можно раньше поставить барьер потенциальным причинам, приводящим к опасным инцидентам по всей цепочке рассматриваемого процесса. Реализация действий по сортировке, упорядочиванию и стандартизации лекарственных препаратов (5S) на шаге 2а(2) позволит избежать инцидентов на шаге 4в; введение дополнительного шага — сбор лекарственных препаратов по ячейкам (заранее проверяется ФИО, назначение, доза) — позволит избежать

Таблица 3. Шкала вероятности потенциального инцидента

Частота	Вероятность	Балл
Часто	Возможны немедленно или в течение короткого периода времени (могут происходить несколько раз в месяц)	4
Случайно	Вероятно, произойдет (может произойти несколько раз в течение 1 года)	3
Редко	Возможно возникновение (может произойти несколько раз за 2–5 лет)	2
Маловероятно	Маловероятно (может произойти несколько раз за 5–10 лет)	1

Таблица 4. Шкала тяжести последствий реализации потенциального инцидента

Событие	Тяжесть последствий	Балл
Катастрофическое	Смерть пациента, значительная потеря физиологической функции, неверно идентифицированный пациент, неправильная операция, удаление неправильной части тела, неверная выписка, госпитализация персонала больницы (3 человека и более), необратимый выход из строя дорогостоящего оборудования, пожар	4
Опасное	Потеря функции организма пациента, требуется дополнительная операция, увеличение времени пребывания пациента в стационаре, персонал больницы временно не трудоспособен (1 человек и более), выход из строя дорогостоящего оборудования	3
Умеренное	Увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре, необходимость дополнительного обследования персонала больницы, потеря время для пациента и ограничение функций для персонала, повреждение оборудования	2
Незначительное	Отсутствие травм пациента, вероятность увеличения продолжительности пребывания в стационаре с согласия пациента, оказание персоналу первой помощи, временный выход из строя оборудования без какого-либо неблагоприятного воздействия на пациентов	1

Таблица 5. Риски процесса (фрагмент)

Подпроцесс	Риски	Вероятность	Тяжесть
Сбор медикаментов (2а)	2а(1). Отсутствие лекарственных препаратов.	3	3
	2а(2). Долгий поиск лекарственных препаратов.	4	1
	2а(3). Медсестра может перепутать препарат.	2	4
	2а(4). Медсестра может перепутать дозировку препарата	2	4
Проверка медикаментов в соответствии с Журналом назначений (2б)	2б(1). Медсестра может перепутать препарат из-за неправильного прочтения названия препарата в Журнале назначений.	3	4
	2б(2). Медсестра изначально неправильно записала название препарата в Журнал назначений.	2	4
	2б(3). Медсестра может перепутать дозировку из-за неправильного прочтения в Журнале назначений.	3	4
	2б(4). Медсестра изначально неправильно записала дозировку препарата в Журнале назначений	2	4
...	...		

192

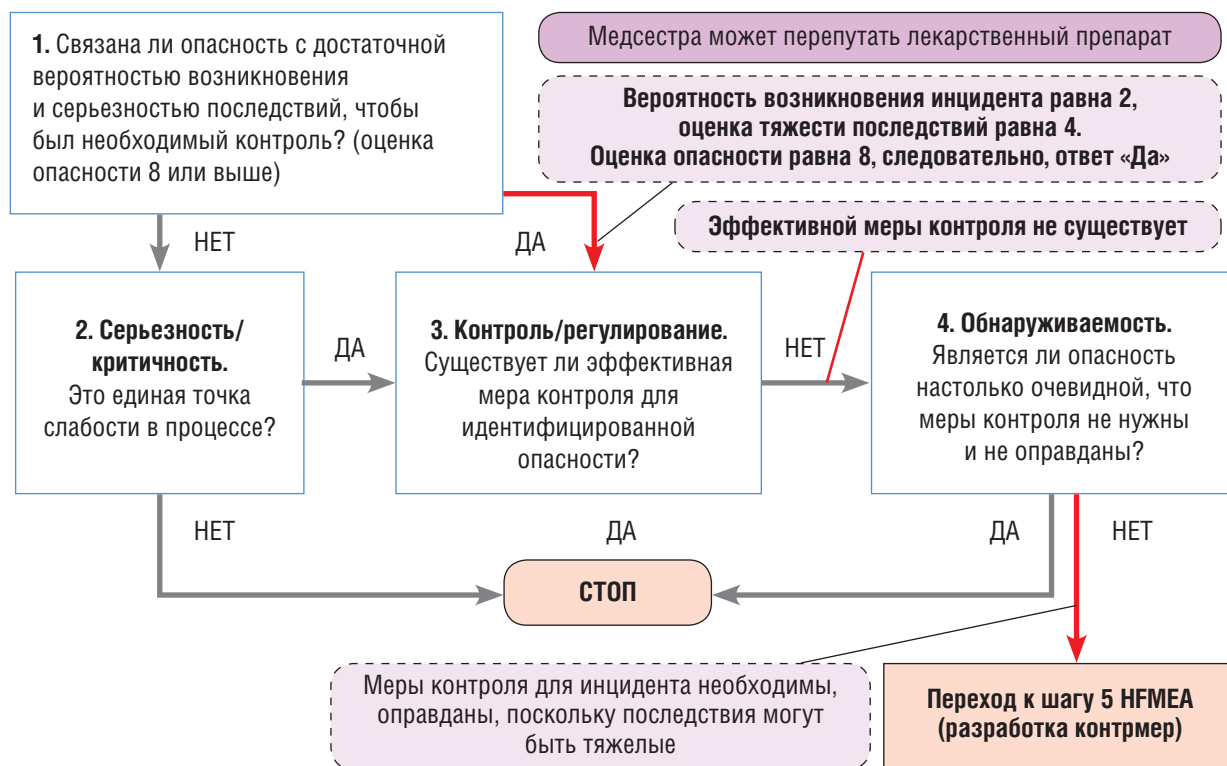


Рис. 3. Процесс реализации метода HFMEA

Таблица 6. Пример заполнения HFMEA-таблицы (фрагмент)

Шаг подпроцесса	Инцидент	Потенциальные причины	Оценка			Анализ дерева решений*					Тип действия	Действия (контроль меры) или обоснование остановки	Мера результата	Ответственное лицо	
			тяжесть	вероятность	оценка	1	2	3	4	5					
															4
Сбор медикаментов (2а)	2а(2). Долгий поиск лекарственных препаратов	Препараты хранятся кучно, нет упорядочивания. Труднодоступность препаратов из-за хранения в сейфе	4	1	4	4	Н**	Д	Н	Н	К	Устранить	Сортировка, упорядочивание, стандартизация лекарственных препаратов (5S). Алгоритм действий/коммуникаций при необходимости взять препарат из сейфа	Ускорение поиска, снижение вероятности перепутать лекарственные препараты. Уменьшение времени поиска необходимого человека/улучшение коммуникаций	Старшая медсестра
			2	4	8	Д	→	Н	Н	К	Устранить	Сортировка, упорядочивание, стандартизация лекарственных препаратов (5S). Фармсеминар/презентация. Назначение препаратов в электронном журнале назначений	Снижение вероятности взять другой препарат	Медсестра. Старшая медсестра. Зав. отделением	
...													

* Вопросы дерева решений пронумерованы по порядку: 1 — «Связана ли опасность с достаточной вероятностью возникновения и серьезностью последствий, чтобы был необходимый контроль? (оценка опасности 8 или выше)»; 2 — «Это единая точка слабости в процессе?»; 3 — «Существует ли эффективная мера контроля для идентифицированной опасности?»; 4 — «Является ли опасность настолько очевидной, что меры контроля не нужны и не оправданы?»; 5 — итог анализа — стоп или разработка контрмер.
 ** Н — нет; Д — да; С — стоп; К — контрмеры.

инцидентов на шагах 4а, 4б, 4в. Также по итогам анализа данных, представленных в HFMEA-таблице, для исключения выявленных рисков ситуаций рекомендуется использовать стандартные формы журналов для фиксации различного рода инцидентов и сбора накопленных данных для заполнения реестра рисков. Безопасность и качество медицинских услуг можно повысить и за счет стандартизированной маркировки и надлежащего обращения с лекарственными средствами, а также на основе разработки стандартов организации (как например, стандарт организации «Процесс обращения с лекарствами»).

Заключение

Согласно руководству Failure Mode and Effects Analysis in Health Care: Proactive Risk Reduction, разработанному Международной объединенной комиссией JCI, FMEA/HFMEA рассматривается как метод совершенствования систем здравоохранения и повышения безопасности пациентов [17]. По стандартам JCI в настоящее время аккредитовано более 800 медучреждений в 57 странах мира. Фундаментом для их внедрения являются стандарты ISO 9001 и совершенствование деятельности на основе премий по качеству [27–30]. Этот процесс начал и в России. Так, уже ряд клиник имеют сертификаты JCI (БСМП (г. Набережные Челны), ОАО «Медицина» (г. Москва), сеть «Дентал Фэнтези», Belgravia Dental Studio, многопрофильная детская клиника «Фэнтези» (г. Москва) и др.) и начали процесс выявления и анализа рисков [12–14].

Таким образом, совершенствование деятельности медицинских учреждений, в том числе на основе систем менеджмента качества, потребует построения системы управления рисками. Для создания и поддержания этой системы в работоспособном состоянии потребуются компетентные

специалисты, знакомые с методами FMEA/HFMEA. Некоторые медицинские организации создают для этих целей специальный отдел управления рисками (американский подход). В рамках европейского подхода все специалисты несут ответственность за риск, поэтому методом использования и применения инструментов риск-менеджмента должны быть обучены все сотрудники организации. Какой подход выбрать — зависит от индивидуальных особенностей медицинской организации. Главное, что система управления рисками медицинских услуг — это не только готовность к худшему, но и предоставление качественных услуг в соответствии с требованиями потребителей, формирование культуры организаций.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Н.Г. Николаева — автор исследования, разработка дизайна исследования, анализ результатов, редакция текста; Е.В. Приймак — методическое руководство в реализации исследования, редакция анализа результатов, редакция текста; И.С. Разина — анализ результатов исследования и источников литературы, редакция текста; М.А. Казанцева — участие во всех этапах реализации исследования, анализ источников литературы, графический дизайн. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. *Медицинская организация по международным стандартам качества: практическое руководство по внедрению*. — М.: МЕДпресс-информ, 2018. — 152 с. [Roytberg GYe, Kondratova NV. *Meditsinskaya organizatsiya po mezhdunarodnym standartam kachestva: prakticheskoye rukovodstvo po vnedreniyu*. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 152 p. (In Russ.)]
2. Герцик Ю.Г. Внедрение систем менеджмента качества и риск-менеджмента в здравоохранении и медицинской промышленности // *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. — 2016. — № 2. — С. 92–93. [Gertsik YuG. *Vnedreniye sistem menedzhmenta kachestva i risk-menedzhmenta v zdravookhraneni i meditsinskoj promyshlennosti*. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obucheniye. Vestnik VSHOUZ*. 2016;2:92–93. (In Russ.)]
3. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (станции). — М., 2015. — 114 с. [Predlozheniya (prakticheskiye rekomendatsii) po organizatsii vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoj deyatel'nosti v meditsinskoj organizatsii (stacii). Moskva; 2015. 114 p. (In Russ.)] Available from: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/pract_recom_org_vkk_i_bmd_v_mo.pdf (accessed: 10.12.2020).
4. Klimentova AA, Geller LN, Skripko AA, Gravchenko LA, Fedorenko NV. Quality management system of a pharmaceutical organization: criteria and implementation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(3):170–179. doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-3-170-179>
5. *ГОСТ Р 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь»*. — М.: Стандартинформ, 2015. — 50 с. [*ГОСТ Р 9000-2015 “Sistemy menedzhmenta kachestva. Osnovnyye polozheniya i slovar”*]. Moscow: Standartinform; 2015. 50 p. (In Russ.)]
6. *ГОСТ Р ИСО 31000-2019 «Менеджмент риска. Принципы и руководство»*. — М.: Стандартинформ, 2020. — 14 с. [*ГОСТ Р ИСО 31000-2019 “Menedzhment riska. Printsipy i rukovodstvo”*]. Moscow: Standart inform; 2011. 14 p. (In Russ.)]
7. Розенталь П.М. Методика повышения надежности и качества FMEA: мировой и российский опыт развития. [Rozenal' RM. *Metodika FMEA. Put' povysheniya kachestva produktsii*. (In Russ.)] Available from: https://ria-stk.ru/upload/image/stq/2010/N4/04_2010-1.pdf (accessed: 10.12.2020).
8. Розенталь П.М. Методика FMEA. Путь повышения качества продукции. [Rozenal' RM. *Metodika FMEA. Put' povysheniya kachestva produktsii*. (In Russ.)] Available from: http://www.electronics.ru/files/article_pdf/0/article_131_275.pdf (accessed: 10.12.2020).
9. Розенталь П.М. Особенности применения методики FMEA в оборонной промышленности. [Rozenal' RM. *Osobennosti primeneniya metodiki FMEA v oboronnoy promyshlennosti*. (In Russ.)] Available from: <https://centr-prioritet.ru/knowledge-base/132-instrumenty-kachestva/2847-osobennosti-primeneniya-metodiki-fmea-v-oboronnoj-promyshlennosti.html> (accessed: 10.12.2020).

10. Гобл У. FMEA: анализ видов и последствий отказов. Мощный инструмент анализа данных для повышения надежности. [Gobl U. FMEA: analiz vidov i posledstviy otkazov. Moshchnyy instrument analiza dannykh dlya povysheniya nadezhnosti. (In Russ.)] Available from: <http://ua.automation.com/content/fmea-analiz-vidov-i-posledstviy-otkazov> (accessed: 10.12.2020).
11. Петровская Ю.А., Петровская Е.А. Комплексная оценка рисков методом FMEA // *Актуальные проблемы авиации и космонавтики*. — 2016. — Т. 2. — № 5. — С. 194–196. [Petrovskaya YuA, Petrovskaya YeA. Kompleksnaya otsenka riskov metodom FMEA. *Aktual'nyye Problemy Aviatsii i Kosmonavtiki*. 2016;2(5):194–196. (In Russ.)]
12. Александровский В. За год я узнал свою компанию лучше, чем за последние десять лет. [Aleksandrovskiy V. Za god ya uznal svoju kompaniyu luchshe, chem za posledniye desyat' let. (In Russ.)] Available from: https://vadamec.ru/article/standarty_est_standarty-_i_esli_kto-to_im_ne_sootvetstvuet-_on_ne_prokhorodit_akkreditatsiyu/ (accessed: 10.12.2020).
13. Кондратова Н.В. Применение FMEA анализа для управления рисками лекарственной терапии в многопрофильном стационаре // *Евразийский союз ученых*. — 2015. — Т. 5. — № 14. — С. 41–42. [Kondratova NV. Primeneniye FMEA analiza dlya upravleniya riskami lekarstvennoy terapii v mnogoprofil'nom stacionare. *Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh*. 2015;5(14):41–42. (In Russ.)]
14. Кондратова Н.В. Риск-менеджмент в медицинской организации: как извлечь пользу из медицинских ошибок // *В мире научных открытий*. — 2016. — Т. 4. — № 76. — С. 52–62. [Kondratova NV. Risk-menedzhment v meditsinskoй organizatsii: kak izvlech' pol'zu iz meditsinskikh oshibok. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*. 2016;4(76):52–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-4-4>
15. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using Health Care Failure Mode and Effect Analysis™: The VA National Center for Patient Safety's Prospective Risk Analysis System. *Jt Comm J Qual Improv*. 2002;28(5):248–267. doi: [https://doi.org/10.1016/s1070-3241\(02\)28025-6](https://doi.org/10.1016/s1070-3241(02)28025-6)
16. Wetterneck TB. Challenges with the performance of failure mode and effects analysis in healthcare organizations: an IV Medication Administration HFMEA TM [Internet]. Available from: <https://docplayer.net/13794688-Challenges-with-the-performance-of-failure-mode-and-effects-analysis-in-healthcare-organizations-an-iv-medication-administration-hfmea-tm.html>
17. Saut AM. Risk Analysis on the Planning of Surgery: A Case Study in a Brazilian Public Hospital of Oncology [Internet]. Available from: <https://www.pomsmeetings.org/ConfProceedings/065/Full%20Papers/Final%20Full%20Papers/065-1285.pdf>
18. Ouellette-Piazza BK. CT healthcare failure mode effect analysis (HFMEA): the misadministration of IV contrast in outpatients [Internet]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/22b8/b7d43a2ab63b7335fc5d5d5254cafa5ed8e5.pdf>
19. Wang C-C, Huang L-J, Pan H-N. Risk Evaluation of Drug Safety in the Emergency Treatment Process Using a Modified HFMEA-based Associated Matrix. *Asian Journal of Medicine and Health*. 2016;1(2):1–8. doi: <https://doi.org/10.9734/AJMAH/2016/28922>
20. Linkin DR, Sausman C, Santos L. Applicability of Healthcare Failure Mode and Effects Analysis to Healthcare Epidemiology: Evaluation of the Sterilization and Use of Surgical Instruments. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1014–1019. doi: <https://doi.org/10.1086/433190>
21. ГОСТ Р 53092-2008 «Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению процессов в учреждениях здравоохранения». [GOST R 53092-2008 “Sistemy menedzhmenta kachestva. Rekomendatsii po uluchsheniyu protsessov v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya”. (In Russ.)] Available from: <http://docs.cntd.ru/document/1200073045> (accessed: 10.12.2020).
22. John E. McDonough Proactive Hazard Analysis and Health Care Policy [Internet]. Available from: <https://www.milbank.org/wp-content/files/documents/Proactive/020925Proactive.html>
23. Strategies and Tips for Maximizing Failure Mode Effect Analysis in Your Organization [Internet]. Available from: Available from: <https://www.ashrm.org/sites/default/files/ashrm/FMEAwhitepaper.pdf>
24. Янушевская М.Н., Буглевская Т.Б. Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве. Система НАССР // *Вестник науки Сибири*. — 2013. — Т. 4. — № 10. — С. 67–71. [Yanushevskaya MN, Buglevskaya TB. Sistema obespecheniya kachestva na farmatsevticheskom proizvodstve. Sistema NASSR. *Vestnik Nauki Sibiri*. 2013;4(10):67–71. (In Russ.)]
25. Healthcare FMEA (HFMEA) [Internet]. Available from: <https://quality-one.com/hfmea/>
26. The Basics of Healthcare Failure Mode and Effect Analysis [Internet]. Available from: <https://www.patientsafety.va.gov/docs/hfmea/HFMEAIntro.doc>
27. Абрамов А.Ю., Улумбекова Г.Э. (ред.). *Международные стандарты аккредитации медицинских организаций*: пер. с англ. — М.: Наука, 2013. — 222 с. [Abramov AYU, Ulumbekova GE (eds). *Mezhdunarodnyye standarty akkreditatsii meditsinskikh organizatsiy*: per. s angl. Moscow: Nauka; 2013. 222 p. (In Russ.)]
28. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Методические подходы к оценке культуры безопасности в медицинских организациях // *В мире научных открытий*. — 2016. — Т. 3. — № 75. — С. 57–71. [Roytberg GYe, Kondratova NV. Metodicheskiye podkhody k otsenke kul'tury bezopasnosti v meditsinskikh organizatsiyakh. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*. 2016;3(75):57–71. (In Russ.)]
29. Международная аккредитация медучреждений. [Mezhdunarodnaya akkreditatsiya meduchrezhdeniy.] Available from: <http://www.intmedtourism.com/ru/accrreditation-and-certification/> (accessed: 10.12.2020).
30. Joint Commission International [Internet]. Available from: <https://www.assuta-clinic.org/akkreditacii-jci/>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приймак Елена Валентиновна, к.х.н., доцент [Elena V. Priimak, PhD in Chemistry, Associate Professor];
адрес: 421001 г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68 [68 K. Marks str., 421001, Kazan, Russia];
e-mail: lenaprima@yandex.ru, SPIN-код: 4192-2616, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8763-7922>

Николаева Наталья Геннадьевна, к.х.н., доцент [Natalia G. Nikolaeva, PhD in Chemistry, Associate Professor];
e-mail: natalia0205@yandex.ru, SPIN-код: 3221-4060, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5865-1186>

Разина Ирина Сергеевна, к.х.н. [Irina S. Razina, PhD in Chemistry]; e-mail: ira-a82@mail.ru, SPIN-код: 4195-2825,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9157-2554>

Казанцева Мария Андреевна, студентка [Maria A. Kazanceva, Student]; e-mail: pretty131@mail.ru, SPIN-код: 2523-3247,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6926-6016>

А.А. Михайлова¹, А.К. Ефимова¹, А.В. Шестаков¹,
А.А. Бобрышева¹, Е.А. Мотлохова¹, О.И. Звонарёва^{1, 2}

¹Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

²Университет Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды

Комплексный анализ процессов интеграции информационных технологий в медицинские организации

На современном этапе технологического развития информационные технологии (ИТ) закономерно занимают стабильную позицию в организации работы различных предприятий, в частности медицинских организаций. В мировом научном сообществе все большее внимание уделяется особенностям интеграции ИТ в медицинскую среду, на этом вопросе и сфокусировано внимание авторов данной статьи. Нашим научным коллективом был спланирован и проведен систематический обзор, целью которого было получить ответ на поставленный исследовательский вопрос: с какими проблемами могут столкнуться организации здравоохранения в процессе внедрения новых медицинских информационных технологий? Выполнение обзора осуществлялось по разработанному протоколу исследования в соответствии с актуальными рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. В ходе последовательно проведенных этапов работы из 2050 обнаруженных статей было отобрано 23 ключевых статьи и проведен их детальный анализ. В итоге были выделены, классифицированы и описаны барьеры, препятствующие успешному внедрению ИТ в учреждения здравоохранения. Кроме того, составлен список практических рекомендаций, выполнение которых, вероятно, приведет к повышению уровня внедрения технологии, а также позволит снизить риск непринятия технологии в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: цифровая медицина, здравоохранение, систематический обзор, информационные технологии, общественное здравоохранение, электронные медицинские карты, мировое здравоохранение

Для цитирования: Михайлова А.А., Ефимова А.К., Шестаков А.В., Бобрышева А.А., Мотлохова Е.А., Звонарёва О.И. Комплексный анализ процессов интеграции информационных технологий в медицинские организации. *Вестник РАМН.* 2021;76(2):196–209. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1436>

196

Введение

Ключевое место в технологическом развитии современного мира, безусловно, занимают информационные технологии (ИТ). Цифровизация является закономерным и неотъемлемым этапом развития любой отрасли, в частности медицины. Функционирование современных учреждений здравоохранения уже не представляется возможным без какого-либо ИТ-инструмента. Напри-

мер, системы электронного документооборота и электронных медицинских карт, технологии дистанционной регистрации и записи на прием крайне широко распространены в России и в мире, являясь частью повседневности врачей.

В связи с высокой потребностью цифровизации медицинских учреждений ИТ привлекают к себе внимание исследователей с точки зрения эффективного внедрения. Существует множество отдельных работ, раскрывающих

А.А. Mikhailova¹, А.К. Efimova¹, А.В. Shestakov¹, А.А. Bobrysheva¹, Е.А. Motlokhova¹, О.И. Zvonareva^{1, 2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

²Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Complex Analysis of Information Technologies Integration and Adoption into Medical Organizations

Nowadays Information Technologies (IT) are taking more and more stable position in the process of work organization in various companies, and particularly among medical organizations. Present-day scientific society has already begun to research the topic of IT integration particularities into the Health organizations. Current article is focused on this issue. Our team has planned and provided a systematic review to understand which barriers can appear in different medical centers during implementation of the innovative IT into working process. The review has been fulfilled according to the designed protocol based on the actual recommendations of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. In the course of the workflow we have explored 2050 articles complied with the requirements. As a result, 23 key publications have been chosen and analyzed in detail. After considering the list of issues and barriers associated with the IT Implementation into hospitals and medical centers have been highlighted and described. We have classified them to notional clusters depending on the reasons of their appearance as well. In addition our team has defined the list of practical recommendations following which the result of the IT integration will be improved, but the risk of a negative outcome in the future can be eliminated.

Key words: Digital health, healthcare, systematic review, IT, public health, electronic health record, global health, innovation

For citation: Efimova AK, Mikhailova AA, Shestakov AV, Bobrysheva AA, Motlokhova EA, Zvonareva OI. Complex analysis of information technologies integration and adoption into medical organizations. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):196–209. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1436>

примеры внедрения конкретных ИТ в определенных условиях. Однако, несмотря на наличие большого количество описанных кейсов, все они индивидуальны и не систематизированы.

Не существует также и универсальной модели для внедрения ИТ в медицинские организации [1]. Описаны попытки использования модели UTAUT (Unified Theory of Acceptance and Use of Technology), которая представляет собой теорию принятия и использования технологий и может быть использована в любых отраслях. Однако она не является специфичной для уникальных потребностей здравоохранения и требует дальнейшей доработки для успешного применения в области медицины [2].

К настоящему моменту не было проведено масштабного и подробного анализа процессов внедрения различных ИТ-инноваций с целью поиска имеющихся закономерностей, а самое главное барьеров, которые могут уменьшить вероятность получения успешного результата [3, 4]. Поэтому наша команда исследователей приняла решение провести работу по обобщению современных данных по обозначенной теме в наиболее доказательном формате систематическом обзоре [5].

Таким образом, данная работа призвана расширить понимание закономерностей внедрения ИТ в медицинских организациях и определить ряд регулярно возникающих проблем и барьеров в данном процессе. Это, в свою очередь, поможет сформировать список рекомендаций по повышению шанса успешного внедрения и применения ИТ, что в итоге приведет к развитию медицинской отрасли в России и повышению качества оказания медицинской помощи населению.

Материалы и методы

Систематический тип обзора представляет собой процесс поэтапного поиска и анализа литературных данных по установленной методологии. Данный вариант работы позволяет обеспечить максимально полное изучение тематической литературы за выбранный временной промежуток [6–8].

Систематический обзор выполнялся по разработанному и утвержденному протоколу исследования в соответствии с актуальными рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [9].

Исследовательский вопрос нашей работы был сформулирован следующим образом: с какими барьерами могут столкнуться организации здравоохранения в процессе внедрения новых медицинских ИТ?

Написание работы предполагало три ключевых этапа.

Первый этап включал поиск (identification) и скрининг (screening) литературы [10]. Поиск осуществлялся с помощью системы PubMed по разработанному поисковому запросу.

Стратегия поиска литературы была построена на основании следующих ключевых терминов, предварительно проанализированных по системе MeSH:

- 1) Health Information Exchange [Mesh];
- 2) Decision Support Systems, Clinical [Mesh];
- 3) Health Information Systems [Mesh];
- 4) Electronic Health Records [Mesh];
- 5) Health Information Interoperability [Mesh].

Для формирования поискового запроса использовались поисковые операторы AND, OR и NOT.

Найденные публикации были подвергнуты скринингу и первичной оценке на релевантность в соответствии с критериями включения и исключения.

Критериями включения являлись следующие:

- английский язык работы;
- исследования из любых стран;
- период публикации 01.01.2013–01.01.2019;
- статья должна представлять собой описание внедрения ИТ в медицинскую организацию и/или анализ применения внедренной ИТ;
- применение качественных методов исследования.

В исследование были включены оригинальные работы с применением качественных методов исследования, работы по вторичной оценке ранее собранных качественных данных, а также работы со смешанными методами исследования.

В обзор были включены статьи, рассматривающие следующие типы медицинских ИТ: получающие и фиксирующие информацию от пациентов, осуществляющие первичные обследования любого типа, обеспечивающие управление данными и документооборотом внутри организации и/или между медицинскими учреждениями, системы помощи принятия решений.

Критерии исключения:

- литературные и систематические обзоры, метаанализы, комментарии к статьям без исследовательской составляющей;
- исключительно количественные исследования;
- «серая литература», работы, не опубликованные в рецензируемом журнале;
- тезисы и диссертации;
- материалы конференций.

На первом этапе исследователями были проанализированы исключительно заголовки и абстракты найденных статей. Каждая работа была оценена на соответствие критериям включения/исключения и ранжирована по системе 1–3, где 1 — статья совершенно не подходит для включения в обзор; 2 — статья, возможно, подходит; 3 — статья подходит с высокой вероятностью. Каждая статья была просмотрена двумя исследователями независимо друг от друга, спорные ситуации решались с привлечением третьего исследователя.

Таким образом, в результате осуществления первого этапа работы (поиск + скрининг) была сформирована база данных публикаций с их первичной оценкой, количество работ составило 2051.

Вторым этапом написания обзора являлось извлечение ключевой информации (data selection and extraction) с последующей оценкой из отобранных на первом этапе работ по критериям GRADE–CER Qual [11] и критериям Спенсера [12]. Анализу были подвержены статьи, получившие оценки «2» и «3» в ходе предыдущего этапа исследования. На данном этапе каждая работа была проанализирована независимо двумя исследователями с привлечением третьего в спорных вопросах.

Результатом второго этапа явился отбор 23 ключевых статей (табл. 1), соответствующих цели планируемого обзора, а также содержащих информацию, необходимую для ответа на поставленный исследовательский вопрос. Список рассмотренных в данных публикациях технологий отражен в табл. 2.

На третьем этапе осуществлялись комплексный анализ финальных статей, поиск закономерностей, формирование выводов и написание обзора. Процесс поэтапного отбора статей отражен на диаграмме установленного формата PRISMA-P (рис. 1).

Таблица 1. Список включенных в обзор статей

№	Название	Страна	Авторы	Год издания	Рассмотренная ИТ
1	An analysis of the development and implementation of a smartphone application for the delivery of antimicrobial prescribing policy: lessons learnt.	UK	E. Charani, Y. Kyratsis, et al.	2013	Imperial Antimicrobial Prescribing Application (IAAP)
2	Empowering village doctors and enhancing rural healthcare using cloud computing in a rural area of mainland China.	China	C.-W. Lina, S.S. Abdul, et al.	2014	Electronic Health Record (HER)
3	Effective notification of important non-urgent radiology results: A qualitative study of challenges and potential solutions	Australia	A. Georgiou, A. Hordern, et al.	2014	Radiology Notification System (RNS)
4	Rates, levels, and determinants of electronic health record system adoption: a study of hospitals in Riyadh, Saudi Arabia.	Saudi Arabia	B. Aldosari	2014	Electronic Health Record (HER)
5	Lessons learned from the introduction of an electronic safety net to enhance test result management in an Australian mothers' hospital.	Australia	A.Georgiou, Sh. Lymer, et al.	2014	Electronic Test Result Acknowledgement (RA) System
6	Meeting user needs in national healthcare systems: lessons from early adopter community pharmacists using the electronic prescriptions service.	UK	J. Harvey, A.J. Avery, et al.	2014	The Electronic Prescription Service (EPS)
7	Evaluation of user adoption during three module deployments of region-wide electronic patient record systems.	Sweden	R. Janols, T. Lind, et al.	2014	Electronic Patient Record (EPR) systems
8	Knowledge and attitudes of nurses in community health centres about electronic medical records.	South Africa	D. O'Mahony, G. Wright, et al.	2014	Electronic Health Record (HER)
9	Implementing electronic health care predictive analytics: considerations and challenges.	USA	R. Amarasingham, R.E. Patzer, et al.	2014	Electronic Health Care Predictive Analytics (e-HPA)
10	Exploring Factors Affecting Voluntary Adoption of Electronic Medical Records Among Physicians and Clinical Assistants of Small or Solo Private General Practice Clinics	China	C. Or, E. Tong, J. Tan, S. Chan	2018	Electronic Medical Record (EMR)
11	Enablers and barriers to using patient decision aids in early stage breast cancer consultations: a qualitative study of surgeons' views.	Canada	M.A. O'Brien, C. Charles, et al.	2014	Patient Decision Aids (PtDAs)
12	Organizational strategies for promoting patient and provider uptake of personal health records.	USA	S. Wells, R. Rozenblum, et al.	2014	Personal Health Records (PHRs)
13	Sociotechnical challenges to developing technologies for patient access to health information exchange data.	USA	J.S. Ancker, M.C. Miller, et al.	2014	Health information exchange (HIE)
14	Implementation of multiple-domain covering computerized decision support systems in primary care: a focus group study on perceived barriers.	Netherlands	M. Lugtenberg, J.-W. Weenink, et al.	2015	Computerized Decision Support Systems (CDSSs)
15	Natural Language Processing for Real-Time Catheter-Associated Urinary Tract Infection Surveillance: Results of a Pilot Implementation Trial.	USA	W. Branch-Elliman, J. Strymish, et al.	2015	Natural Language Processing (NLP) system
16	A case study evaluation of a Critical Care Information System adoption using the socio-technical and fit approach.	Malaysia	M.M. Yusof	2015	Critical Care Information System (CCIS)
17	Health workers' experiences, barriers, preferences and motivating factors in using mHealth forms in Ethiopia.	Ethiopia	A.A. Medhanyie, A. Little, et al.	2015	Electronic Maternal Health Care Forms for mHealth
18	Critical success factors in implementing an e-rostering system in a healthcare organisation.	UK	Z.A. Soomro, J. Ahmed, et al.	2017	Electronic and Systematic Staff Scheduling (e-rostering) system

Таблица 1. Окончание

№	Название	Страна	Авторы	Год издания	Рассмотренная ИТ
19	Success factors for implementing and sustaining a mature electronic medical record in a low-resource setting: a case study of iSanté in Haiti	Haiti	N. Puttkammer, N. Hyppolite, et al.	2017	Electronic Medical Records (EMRs)
20	Examining barriers to healthcare providers' adoption of a hospital-wide electronic patient journey board.	Australia	A. Tariqa, M. Baysari, et al.	2018	Electronic Patient Journey Board (EPJB)
21	The impact of computerised physician order entry and clinical decision support on pharmacist-physician communication in the hospital setting: A qualitative study	UK	S.K. Pontefract, J.J. Coleman, et al.	2018	Computerised Physician Order Entry (CPOE), Clinical Decision Support (CDS)
22	Challenges in the use of the mental health information system in a resource-limited setting: lessons from Ghana.	Ghana	L. Kpobi, L. Swartz, A.L. Ofori-Atta	2018	Mental Health Information System (MHIS)
23	Public and physician's expectations and ethical concerns about electronic health record: Benefits outweigh risks except for information security.	Greece	E. Entzeridoua, E. Markopouloua, V. Mollaki	2018	Electronic Health Record (HER)

Таблица 2. Список рассмотренных в обзоре медицинских информационных технологий (МИС)

№	Описанные в статьях МИС	Название МИС на русском языке	Описание технологии
1	Electronic Health Records (EHR) / Personal Health Records (PHR) / Electronic Patient Record (EPR) system / Electronic Medical Records (EMRs)	Электронные медицинские карты	Информационная система, обеспечивающая электронный формат ведения персональной медицинской документации пациентов медицинского учреждения
2	Health Information Exchange (HIE)	Система внешнего документооборота	Информационная система, призванная обеспечить обмен информацией и документооборот между двумя и более медицинскими организациями
3	Clinical Decision Support System (CDSS) / Clinical Decision Support (CDS)	Клиническая система поддержки принятия решений	Система сбора и анализа клинической информации для вычисления наиболее эффективных вариантов дальнейшей тактики ведения конкретного пациента
4	Electronic Health Care Predictive Analytics (e-HPA)	Электронная система прогнозирования наступления клинических событий	Комбинация медицинских ИТ, в совокупности позволяющих использовать, модифицировать и обновлять информацию о пациенте с целью прогнозирования наступления клинически значимых событий (например, неотложных состояний)
5	Mental Health Information System (MHIS)	МИС психического здоровья	Информационная система сбора, обработки и анализа информации о психическом здоровье населения, используемая психиатрическими службами
6	Imperial Antimicrobial Prescribing Application (IAAP)	Мобильное приложение помощи в назначении лекарственных средств	Данное мобильное приложение было разработано индивидуально под нужды медицинского учреждения с целью поддержки назначения антимикробной терапии. Оно включало системы поиска, выбора и расчета доз антимикробных лекарственных средств для разных групп населения
7	The Electronic Prescription Service (EPS) / Computerized Physician Order Entry (CPOE)	Система электронного заказа лекарственных средств	Данная система позволяет выписывать рецепты и заказывать необходимые пациенту лекарственные средства посредством электронного документооборота
8	Radiology Notification System (RNS) / Electronic Test Result Acknowledgement (RA) System	Электронная система оповещений о результатах клинических исследований	Система обеспечивает оповещение лечащего врача о важных обновлениях в результатах клинических пациентов
9	Patient Decision Aids (PtDAs)	Система поддержки принятия решений для пациентов	Данная система приводит данные касательно различных вопросов о личном здоровье и помогает пациентам принять решение о дальнейших действиях

Таблица 2. Окончание

№	Описанные в статьях МИС	Название МИС на русском языке	Описание технологии
10	Natural Language Processing (NLP) system	Система распознавания текста	Данная технология способна распознавать рукописный текст и автоматически переводить его в электронный формат
11	Critical Care Information System (CCIS)	МИС для отделения неотложной помощи	МИС, разработанная под нужды отделения неотложной помощи
12	Electronic Maternal Health Care Forms for mHealth	Мобильные формы опроса относительно материнского здоровья	Мобильное приложение, содержащее формы для опроса пациенток, обращающихся за медицинской помощью в связи с беременностью и материнством
13	Electronic and Systematic Staff Scheduling (e-rostering) system	Электронное расписание врачей	Система электронного планирования и распределения рабочих смен медицинского персонала
14	Electronic Patient Journey Board (EPJB)	Система трекинга пациента	Электронная система отслеживания перемещений пациента внутри медицинского учреждения

200

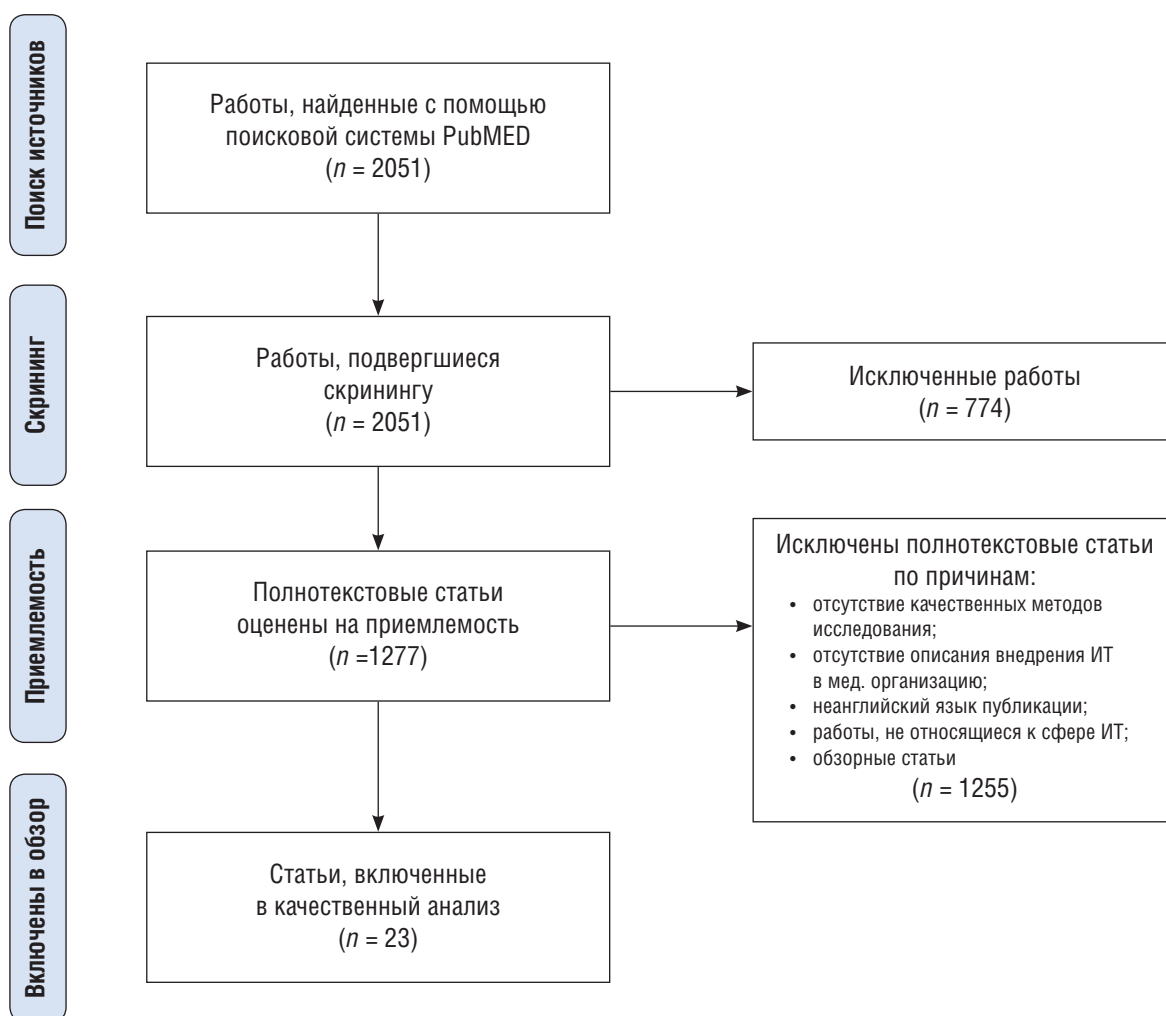


Рис. 1. Процесс поэтапного отбора статей, диаграмма PRISMA-P

Результаты

Систематизация результатов была проведена в соответствии с основными этапами внедрения новой ИТ-технологии в медицинское учреждение, которые прослеживались в отобранных публикациях, а именно:

разработка технологии, планирование внедрения, пилотирование проекта, интеграция в повседневный рабочий процесс, комплексная оценка на каждом этапе (рис. 2). Важно отметить, что на каждом из выделенных этапов могут возникнуть барьеры, препятствующие успешной интеграции нового продукта в существующий рабочий

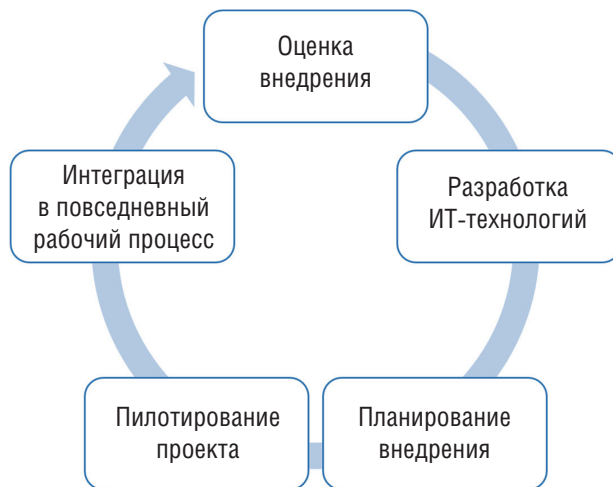


Рис. 2. Этапы внедрения новой ИТ-технологии в медицинскую среду

порядок. Тем не менее часто не представляется возможным провести четкую границу между названными этапами, ведь такие барьеры могут встречаться повсеместно в разной степени: будет неверно сказать, что конкретный барьер строго характерен для конкретного этапа. Однако определенные закономерности все же прослеживаются (рис. 3).

Разработка технологии и планирование ее внедрения

Пренебрежение планированием и мультидисциплинарным подходом. Этап разработки, планирования и построения стратегии внедрения ИТ в учреждение представляет собой теоретически направленный процесс, но в то же время он не должен происходить в отрыве от практического опыта и повседневной рутинной работы, в особенности от его ключевых пользователей — медицинского персонала. Такой вывод подтверждается наблюдениями М.М. Yusof [13], описавшей процесс внедрения и адаптации клинической информационной системы для отделений реанимации и интенсивной терапии (Critical Care

Information System, CCIS) в центре третичной медицинской помощи в Малайзии. Оказалось, что ключевым препятствием для успешной интеграции ИТ-системы явилось прежде всего недостаточное системное планирование с учетом рекомендаций будущих пользователей. В частности, к планированию внедрения CCIS в медицинскую организацию не привлекались врачи и медицинские сестры, их потребности не были тщательно выявлены и структурированы, а следовательно, эффективно удовлетворены [13].

Описанный подход, лишенный качественного планирования с коллегиальной его оценкой, отрицательно влияет на все этапы — разработку, установку и внедрение нового продукта, что приводит к негативному восприятию многообещающей технологии при практическом ее использовании. С целью обеспечения максимальной эффективности интегрируемой системы крайне важно обеспечить полное вовлечение заинтересованных сторон на всех этапах. Важность такого подхода подчеркивают J. Harvey et al., наблюдавшие за интеграцией

201



Рис. 3. Основные барьеры, препятствующие успешной интеграции технологии

системы электронных рецептов и электронных заказов лекарственных средств (The Electronic Prescription Service release Two, EPS2) в английских госпиталях [14]. Ключевой проблемой, препятствующей успешному внедрению, оказалось несоответствие предложенного дизайна и интерфейса базовым запросам пользователей, что заставляло искать способы адаптировать ее к соответствующим потребностям уже непосредственно в процессе использования [14]. Крайне важно выявлять потребности пользователей посредством их активного привлечения еще на этапе разработки продукта, ведь внесение критических изменений уже на этапе апробации — процесс дорогостоящий, а порой и невозможный.

Совсем иначе происходит интеграция новой технологии в медицинскую среду, когда этап планирования тщательно выверен, а к разработке плана внедрения привлекаются будущие пользователи. Благодаря многопрофильной команде экспертов в сфере ИТ, менеджмента, организации здравоохранения и практикующих клиницистов предстоящую имплементацию электронных медицинских карт (Electronic Health Records, EHR) в г. Эр-Рияде (Саудовская Аравия) удалось рассмотреть наиболее комплексно и предвосхитить потенциальные ошибки: в частности, был разработан план ее внедрения как в государственные и частные учреждения, так и в организации различного масштаба и специализации. После непосредственной его реализации авторы установили ряд закономерностей, характерных для процессов адаптации новой технологии к повседневному рабочему процессу, а главной рекомендацией вновь стала необходимость мультидисциплинарного подхода на всех этапах работы [15].

Важным дополнением к мультидисциплинарному подходу является позитивное командное видение продукта разработчиками, организаторами и исполнителями, а также осознание важности его внедрения и соответствия ключевым потребностям медицинского учреждения, именно эти элементы, по мнению S. Wells et al., способствуют эффективному внедрению продукта в устоявшуюся систему [16].

Позитивное отношение будущих пользователей к идее цифровизации рабочего процесса, как уже было сказано, является ключевым фактором успеха интеграции ИТ-продукта. Для формирования положительного настроения важно подчеркнуть основные достоинства нововведения и постараться предупредить возможные трудности при его пилотировании, в противном случае первое отрицательное впечатление может не позволить перейти к следующим этапам. Интересно, что негативная оценка предлагаемой инновации со стороны пользователей чаще всего объясняется необходимостью выполнять дополнительный объем работы.

Участники исследования, посвященного внедрению информационной системы по психическому здоровью (Mental Health Information System, MHIS) в одном из госпиталей Ганы, отмечали, что цифровизация была в большей степени обременительной, нежели полезной. Данный факт был связан с необходимостью дублировать работу из-за полуавтоматизированного характера информационной системы: информация о пациенте на первом этапе собиралась врачами и медицинскими сестрами с использованием бумажных носителей, а затем вручную вводилась в электронные базы данных. Очевидно, что объем нагрузки на персонал лишь увеличивался, что, в свою очередь, приводило к снижению полноты и точности вводимой информации. Важно отметить, что информа-

ционная система вводилась в таком гибридном режиме в связи с ограниченным числом компьютеров, имеющихся в больнице (отсутствие материально-технической базы), что еще раз подчеркивает факт тесной взаимосвязи между описываемыми нами барьерами и необходимостью комплексной работы для их преодоления [17].

С аналогичной проблемой столкнулись специалисты Сиднейского госпиталя в период внедрения системы оповещений о готовности результатов исследований методов лучевой диагностики [18]. В связи с недостаточной организацией служебной коммуникации между врачами-рентгенологами и лечащими врачами пациентов на этапе разработки данные о пациенте и о направившем его враче приходилось дублировать в бумажный журнал, что вызывало негативные реакции со стороны участвующего в процессе внедрения персонала, описывающего такую ситуацию как «излишние бумажные хлопоты». В другой публикации 78,3% респондентов посчитали электронные формы опроса для пациентов (дублирующие информацию, вносимую в аналогичные бумажные бланки) пустой тратой времени, чем объяснили свою низкую мотивацию к их использованию [19].

Необходимость дублировать данные повсеместно встречается в пилотных исследованиях, однако важно учитывать, что дополнительная работа, создаваемая для клиницистов в период адаптации нового ИТ-продукта, часто негативно сказывается на его восприятии. Для пользователей часто неочевидно, что при непосредственной интеграции технологии в рабочий процесс необходимость дублировать информацию отпадет, поэтому стоит обращать внимание пользователей на этот факт еще на начальных этапах разработки и планирования интеграции ИТ-технологии.

Очевидно, что невозможно полностью предвосхитить все сложности и устранить их еще на ранних этапах, однако пренебрежение планированием и мнением непрофильных специалистов, в том числе и потенциальных пользователей, может привести к отрицательному результату внедрения даже самой многообещающей инновации.

Ограниченное использование единых информационных стандартов (data standarts) и функциональная несовместимость медицинских ИТ-платформ. Важный аспект спешного внедрения — унификация данных на первых этапах разработки медицинских информационных технологий. К примеру, в ходе интеграции системы обмена медицинскими данными (Health Information Exchange, HIE) в нескольких клиниках штата Нью-Йорк участники столкнулись с недостаточным использованием единых информационных стандартов на этапе разработки системы [20]. Проблема стала очевидной, когда была предпринята попытка включить полученные с помощью системы данные в электронные медицинские карты (Personal Health Records, PHR) для дальнейшего анализа. Оказалось, что лабораторные данные крайне редко были закодированы в соответствии с универсальным стандартом LOINC (Logical Observation Identifiers Names). Это значительно усложнило процессы стандартизации имеющейся информации, ее эффективного обмена и дальнейшей интеграции в рутинный процесс.

Другой иллюстрацией данного барьера служит случай адаптации системы распознавания текста вместо используемого ручного метода ведения документации для наблюдения в реальном времени за возникновением катетер-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей. Одним из препятствий, выявленных в данном пилотном исследовании, оказалось отсутствие межведомственной

стандартизации документов, в которых фиксируются изучаемые параметры, к примеру длительность уретральной катетеризации. Внедрение алгоритма с недостаточной унификацией данных, по мнению авторов, возможно в рамках одного лечебного учреждения, однако эффективная массовая адаптация такой технологии и полноценный обмен данными между организациями представляются маловероятными [21].

К аналогичному выводу пришли R. Amarasingham et al., анализируя внедрение электронной системы прогнозирования наступления клинических событий (Electronic Health Care Predictive Analytics, e-HPA). Согласно их наблюдениям, именно функциональная совместимость различных медицинских платформ и возможность обмена данными между ними позволяют масштабировать новый продукт в систему здравоохранения. Подчеркивается, что эту особенность важно принимать во внимание еще на ранних этапах создания системы, применяя единые информационные стандарты для успешного подключения предлагаемого решения к уже функционирующей ИТ-системе учреждения [22].

Отсутствие соответствующей материально-технической базы и финансирования. Интеграция новой ИТ-разработки в устоявшийся порядок дел представляет собой комплексный и многоступенчатый процесс. Одно из первостепенных и базовых мероприятий, которое необходимо провести на этапе планирования, — это реалистичная экспертная оценка материально-технической базы учреждения. Несоответствие технического оснащения может явиться значительным барьером и вызвать критические проблемы для рутинного использования данной технологии.

L. Krobi et al. описали проблему недостаточного обеспечения материальной базой Аккорской психиатрической больницы при интеграции МИС электронного документооборота. Суммарно клинике были предоставлены три новых компьютера и наборы программного обеспечения к ним, чего оказалось критически недостаточно для удовлетворения информационных потребностей больницы: поток входящих данных превышал фактические технические возможности. Кроме того, повышенная нагрузка на электрическую сеть здания вызвала появление перебоев электропитания компьютеров, послужив причиной значительной задержки работы МИС [17]. Без сомнения, важнейшим этапом при планировании внедрения новой МИС является объективная оценка материально-технической базы учреждения и при необходимости улучшение отстающих технических характеристик учреждения. При этом важно комплексно учитывать возможные препятствия в перспективе, к примеру нестабильные источники питания, износ оборудования и техническое обслуживание.

Кроме того, на этапе оценки технического обеспечения и обслуживания учреждения важно также принять во внимание необходимость присутствия бесперебойного интернет-покрытия территорий медицинского учреждения, где планируется внедрение технологии. В частности, E. Charani et al. акцентировали внимание на барьере, связанном с потребностью высокоскоростного интернет-соединения на всей территории учреждения для полноценного обновления и функционирования мобильного приложения для рационального назначения антибактериальной терапии. Клиника не была способна обеспечить пользователей качественным бесперебойным интернет-поток (Wi-Fi) на территории всего учреждения, в связи с чем у ряда пользователей возникли технические слож-

ности с обновлением системы и, как следствие, обеспечением актуальной версией программы [23].

Таким образом, серьезным техническим аспектом на организационном уровне в связи с современными характеристиками ИТ является удовлетворение базовых потребностей в качественном интернет-соединении учреждения.

Неочевидным барьером послужил недостаток физического пространства для установки дополнительного оборудования. В одной из публикаций отмечается, что порой непросто найти дополнительное место для компьютеров и другого оборудования (например, компьютерных мониторов, кабелей, переходников и разветвителей) и организовать рабочее пространство соответствующим образом. Подобного рода трудности могут явиться факторами индивидуального неприятия технологии пользователями и организаторами, что в итоге скажется на общем результате внедрения ИТ. Проблему может решить выбор более компактных и мобильных устройств (например, ноутбуков вместо стационарных компьютеров); при этом важно помнить про технические характеристики устройств и делать осознанный выбор между занимаемым физическим пространством и работоспособностью компьютеров. Положительным фактором здесь выступит физическое пространство, занимаемое хранимыми бумажными носителями: переход на использование электронных записей потенциально может освободить его [24].

Затраты на внедрение ИТ в медицинские организации — важная проблема, особенно для небольших и частных клиник, поскольку финансовые ресурсы, необходимые для приобретения и обслуживания технологии, могут быть значительными, а большинство клиник, как правило, не получают дополнительного финансирования на подобные цели. Многие медицинские организации и врачи не считают необходимым тратить деньги на инновационные технологии, поскольку цифровизация не является приоритетом для ограниченного бюджета учреждения. Высокая стоимость — одна из ключевых причин нежелания администрации обновлять или заменять старые компьютеры, даже если последние были слишком медленными для запуска внедряемой технологии [24].

Подобный отказ от модернизации техники может привести, с одной стороны, к проблемам со стороны самой технологии (которая становится нестабильной и ненадежной на недостаточно мощном оборудовании), а с другой — к проблеме нарушения рабочего процесса в связи с замедлением работы информационной системы. Поиск дополнительных финансовых вложений в клинику может послужить потенциальным решением данной проблемы. Внедрение системы электронных медицинских карты условиях низких ресурсов свидетельствует о необходимости не только дополнительных источников финансирования для успешного запуска и поддержания стабильности новой технологии, но и тщательного бизнес-планирования для комплексной оценки общей стоимости технологии и последующих издержек (текущие расходы, износ оборудования, обновление программного обеспечения, поддержка пользователей и т.д.), что редко претворяется в реальности [25]. Вместе с тем возможно перераспределение уже имеющегося бюджета учреждения, однако в данном случае важно понимать необходимость информационной работы с врачами и администрацией для повышения доверия к технологии и обеспечения понимания ценности компьютеризации. Это может быть достигнуто путем акцентирования таких преимуществ, как облегчение ежедневной работы за счет электронных записей и обмена

информацией, улучшение качества помощи пациентам и медицинского обслуживания, возможность совместного использования электронных записей, а также упрощенная преемственность медицинской помощи [24].

Недостаточное делегирование обязанностей и служебное взаимодействие. Помимо необходимости учитывать уже имеющиеся материально-технические возможности учреждения, еще на этапе планирования важно грамотно распределить обязанности персонала, принимающего участие в процессе пилотирования проекта. Решение об экспериментальном внедрении новой ИТ в выбранное медицинское учреждение должно быть поддержано стратегическими сессиями и обсуждением бесперебойного функционирования новой организационной системы в рамках существующего рабочего порядка и уже используемых ИТ-решений. В частности, A.Georgiou et al. [26] подчеркивают необходимость построить четкую иерархическую систему ответственности за использование полученных данных в процессе принятия клинических решений, предполагая назначение конкретных ответственных лиц. Отдельно следует проработать алгоритм оперативного «поднятия» процесса принятия решения на более высокий административный уровень ответственности в спорных и неясных ситуациях. Недостаточная адаптация электронных систем в медицинских учреждениях представляет собой потенциальную опасность значимого снижения эффективности передачи клинической информации, а соответственно, снижения качества оказываемой медицинской помощи.

Важно подчеркнуть роль эффективного служебного взаимодействия между администрацией и непосредственными пользователями в процессе интеграции электронной системы. Эффективное руководство на каждом уровне иерархической системы оказывает значительное влияние на его успешную реализацию. Важно, чтобы участники внедрения, занимающие управленческие должности, имели четкое видение необходимости внедрения инновации в рутинный процесс и могли транслировать свое позитивное восприятие связанному с ними персоналу. Прочная коммуникационная связь между всеми уровнями иерархической системы выступает одним из основных факторов успеха для преодоления психологического дискомфорта, связанного с переменами в рабочем процессе. Именно коллегиальное сотрудничество с определенным кругом ответственных за отчетность лиц позволит обеспечить эффективный мониторинг внедрения [27].

Экспериментальное внедрение и интеграция в повседневный рабочий процесс

Так или иначе, невозможно предугадать все трудности, с которыми могут столкнуться администрация и работники медицинского учреждения, на базе которого происходит внедрение нового ИТ-продукта. Часто такие барьеры связаны с пользовательскими или социальными факторами и становятся очевидными уже в процессе работы, что требует оперативного их устранения.

Некачественное предварительное обучение и отсутствие технической поддержки. Данный барьер тесно взаимосвязан с недостаточным планированием, поэтому еще на первых этапах важно помнить, что значимым фактором положительного принятия новой технологии является индивидуализированное, гибкое и спланированное обучение пользователей.

Очевидно, что недостаток такого предварительного обучения повсеместно влияет на рабочий процесс, изменяя ее объем и характер. С такой проблемой столкнулись

фармацевты при апробации системы электронного заказа лекарственных средств в Великобритании, вынужденные выступать в новой и не всегда желанной роли «цифровых экспертов» для клиницистов, которые не были должным образом ознакомлены с техническими аспектами работы в предлагаемой ИТ-системе. Такая ситуация привела к значительному увеличению обращений к фармацевтам, что негативным образом сказывалось на качестве работы последних и снижало позитивное восприятие медицинской технологии, призванной облегчить существующие профессиональные трудности [28].

Другим примером может послужить работа австралийских авторов, в которой приведены данные интервьюирования ключевых участников внедрения госпитальной ИТ. Многие респонденты сообщили, что не знали, для чего необходимы внедряемая технология и данные, которыми она оперирует; они также утверждали, что система напрямую никак не повлияла на их повседневную работу. В результате сотрудники, которые полагали, что ИТ не помогает их рутинной работе напрямую, не позаботились о полном ее внедрении. Подобное ложное суждение было напрямую вызвано недостаточным или отсутствующим предварительным обучением пользователей [29].

R. Janols et al. также подчеркнули важность базового обучения и тренингов для качественной подготовки персонала: необходимо не только научить применению новой системы, но и отработать ее использование на существующих рабочих сценариях для успешной трансляции полученных навыков в реальные производственные условия [30].

Основательный подход к практическому обучению позволит значительно минимизировать сложности при взаимодействии медицинского персонала с технической составляющей. В данном контексте интересной с практической точки зрения представляется идея проводить соответствующие обучающие тренинги с сертификацией работников на предмет надлежащего использования новой технологии в рабочем процессе. Кроме того, не лишней, по мнению авторов, является разработка иллюстрированного руководства пользователя с наглядной инструкцией по использованию предложенного ИТ-продукта [19].

Важно отметить, что многие удачные примеры внедрения информационных систем здравоохранения часто ассоциированы с адекватным, обширным и непрерывным обучением, а также достаточной и оперативной поддержкой пользователей в режиме реального времени. Критическим моментом здесь является конфликт необходимости посещения обучающих сессий и плотного графика работы клиницистов. В связи с этим успешными могут стать решения, призванные разгрузить рабочий процесс за счет индивидуального распределения времени обучения пользователей, снижения рабочей нагрузки (постоянно или на период обучения) посредством найма дополнительных кадров и/или организации графика посменных тренингов [13].

В другом качественном исследовании пользователи указывают, что большой вклад вносят не только предварительное обучение, но и дальнейшая техническая поддержка с возможностью обратной связи. Всякий раз, когда клиницисты сталкивались с техническими затруднениями, особенно при отсутствии плановых тренингов, мотивация к использованию новой технологии закономерно снижалась. Своевременное техническое обслуживание разработчиками в соответствии с потребностями пользователей, по мнению авторов, позволит преодолеть

данный барьер, что особенно актуально в период апробации новой технологии [24].

Недооценка «текучести кадров». Одним из выявленных барьеров является «текучесть кадров», тесно связанная с предыдущими пунктами: в случае частой смены персонала может произойти непринятие информационной системы в связи с отсутствующим или неполноценным обучением, а также малым опытом использования технологии. В частности, М.М. Yusuf описала ситуацию, при которой время и ресурсы технической поддержки были недостаточными для покрытия потребностей клиники в условиях высокой текучести кадров. Частая смена персонала в процессе разработки ИТ-системы значимо влияет на итоговый результат — новые работники могут вносить поправки, идущие вразрез с мнением предыдущих пользователей, что потенциально может вызвать полную дестабилизацию всей системы. Подобная ситуация часто наблюдается в контексте быстрых управленческих изменений [13].

Таким образом, важными компонентами успешного внедрения и адаптации технологии на первых этапах является поддержание стабильной политики по следующим управленческим и кадровым направлениям: старший и средний медицинский персонал учреждения, реструктуризация рабочего места, а также фиксированный уровень рабочей нагрузки.

Пренебрежение социальными барьерами. Интересные с социальной точки зрения барьеры были отмечены при тестировании приложения для смартфона, помогающего клиницистам в рациональном назначении противомикробных средств (Imperial Antimicrobial Prescribing Application), от разработчиков из Империял Колледж Лондон в условиях крупных английских клиник. Некоторые медицинские работники, принимавшие участие в интервью, выразили нежелание использовать свои смартфоны в присутствии пациентов. Данные возражения были тесно связаны с негативными социальными реакциями относительно использования мобильных устройств в лечебном процессе. Однако на современном этапе нельзя отрицать роль смартфонов в качестве практичного и мобильного источника информации, позволяющего использовать такие необходимые в клинической работе инструменты, как карманные справочники, различные анкеты и чек-листы. Кроме того, разработка и имплементация новых мобильных приложений для всех участников лечебного процесса (администрации, врачей, медицинских сестер, пациентов), а также разъяснение пациенту важности использования такого оборудования со временем, вероятно, позволят устранить настоящий социальный барьер [23, 31].

Многие респонденты соглашались с утверждением, что внедряемая ИТ-система призвана облегчить лечебный процесс и сэкономить временной ресурс для более длительного и качественного общения с пациентом. Однако по разным обстоятельствам может сложиться и обратная ситуация: к примеру, клиницисты, принимавшие участие в апробации системы поддержки принятия решений (Clinical Decision Support System, CDSS), обратили внимание, что использование CDSS вынуждает посвящать больше времени взаимодействию с компьютером, нежели общению с пациентом, что особенно заметно, когда технические возможности компьютера не позволяют использовать технологию так, как это было задумано разработчиками [32].

Недоверие пользователей к ИТ-технологиям. К данному барьеру мы хотели бы отнести два основных момента,

отмеченных в выбранных публикациях: недоверие пользователей к качеству и актуальности информационных источников и обеспокоенность проблемой конфиденциальности персональных данных.

Участники одного из пилотных исследований поделились следующим наблюдением относительно использования компьютеризированной системы поддержки принятия решений в первичном звене: многие респонденты сомневались в надежности и актуальности источника контента, лежащего в основе данной технологии. Некоторые пользователи отметили, что они задавались, например, такими вопросами, как: какое влияние имеют фармацевтические компании на терапевтические рекомендации, а также как часто происходит обновление данных с учетом современной информационной нагрузки [32].

С проблемой устаревания информации столкнулись канадские исследователи при внедрении системы поддержки совместного принятия решений для хирургов и их пациенток, больных раком молочной железы. Специалисты, принимавшие участие в адаптации данной системы, отметили, что информация в предложенной компьютерной программе часто была устаревшей и в ней не были представлены многие современные методы диагностики и лечения, используемые в лечебном учреждении. Такое несоответствие требованиям актуальности используемых данных значительно снижало доверие и мотивацию врачей к ее дальнейшему применению в рутинной клинической практике [33].

В статье D. O'Mahony et al. описываются барьеры, выделенные в процессе общения с медицинскими сестрами одного из государственных госпиталей в Южной Африке в период имплементации EHR. Некоторые респонденты высказали свои опасения относительно существующего риска кражи используемого оборудования, что может нанести материальные убытки учреждению, так и поставить под удар конфиденциальность персональных данных пациентов [31].

Проблема конфиденциальности данных беспокоит как врачей, так и пациентов, о чем свидетельствуют результаты исследователей из Национальной биоэтической комиссии Греции: среди 421 пациента и 225 врачей 48,8 и 58,1% соответственно беспокоятся о разглашении персональных данных в связи с использованием электронных медицинских ресурсов и о последующей стигматизации со стороны общественности. Тем не менее такие опасения не должны препятствовать успешной адаптации новой ИТ — соответственно 85 и 86% участников благосклонно относятся к идее внедрения предлагаемой технологии, ожидая, что польза превысит возможные риски [34].

Неудобный интерфейс и «технологическая усталость». Адаптация новой технологии под пользователей является первостепенной задачей, определяя удобство использования и понятный интерфейс ключевыми факторами для положительной оценки продукта. Внедряемая система может соответствовать мировым трендам, обладать множеством преимуществ, но если участникам рабочего процесса неудобно ее использовать, то с большой долей вероятности результат реализации будет отрицательным: «операция прошла успешно, но пациент умер» [30].

Важно отметить, что разрыв между рутинной практикой в исследуемом учреждении и интегрируемой компьютеризированной системой может быть значительным, но основным фактором непринятия выступит недружелюбный к пользователям интерфейс. Такую ситуацию

описали специалисты из Нидерландов: врачи, принимавшие участие в интеграции системы поддержки принятия решений, отмечали избыточность функциональных возможностей системы. В частности, это касалось оповещений: они имели слишком высокую интенсивность, зачастую были неуместны, а также требовали дополнительного времени во время работы медицинского персонала с данной системой. Другой барьер был связан непосредственно с возможностью кастомизации предложенного пользователям интерфейса. Пользователи, находящиеся в непосредственном контакте с CDSS, отмечали, что им было бы гораздо комфортнее работать, если бы существовала возможность менять настройки уведомлений. Вероятно, если бы эти моменты были учтены заранее, степень удовлетворенности ключевых участников процесса была бы выше, что вновь подчеркивает важность мультисциплинарного подхода [32].

Проблемы разработки удобного интерфейса и его соответствия привычному рабочему процессу негативно повлияли и на внедрение электронной доски перемещения пациентов (The Electronic Patient Journey Board, EPJB) в австралийских госпиталях. К примеру, такие, казалось бы, незначительные нюансы, как неправильное расположение электронной доски в рабочем пространстве, невозможность интерактивного отображения списка всех пациентов с необходимостью его «прокручивать» для поиска конкретного пациента, избыточный объем отображаемой информации или недостаточный размер дисплея EPJB, делали более предпочтительным для персонала использование обычной магнитно-маркерной доски. Отдельно был отмечен короткий интервал (15 мин) обновления EPJB, что, по мнению персонала, не является достаточным, ведь ситуация может стремительно изменяться в любой момент. Следовательно, отмечалось снижение доверия как к отображаемым данным, так и к ИТ-технологии в целом. Такая настороженность подкреплялась предыдущим, не всегда позитивным, опытом цифровизации на рабочих местах. Кроме того, по данным опроса, только лишь некоторые участники понимали глобальную цель внедрения электронной доски — облегчить рабочий процесс и служебную коммуникацию, а больше половины воспринимали нововведение как «очередную систему, с которой придется справиться» [29].

В этом контексте будет уместно напомнить о явлении «технологической усталости» — данный термин был замечен в публикации австралийских специалистов. Интересно, что, несмотря на практичность и удобство в использовании внедряемого девайса, со стороны медицинского персонала было заметно «недоиспользование» ИТ-продукта. На основании качественного исследования эксперты пришли к выводу, что человек, взаимодействующий с большим количеством различных систем, ищет возможность получить информацию из ограниченного числа источников (например, если на электронной доске дублируется информация из электронной медицинской карты, то врач или медсестра предпочтут воспользоваться только медицинской картой, даже если электронная доска будет удобнее) [29].

Таким образом, ранее интегрированные системы скрывают все преимущества нового девайса, делая его адаптацию и дальнейшее использование нецелесообразным.

Такая проблема опять же объясняется ограниченным участием самих пользователей в процессе разработки, отсутствием специальных тренингов для обучения работе с новой технологией и невозможностью интеграции не-

скольких ИТ-технологий в единую комплексную платформу. Вероятно, использование новых возможностей уже знакомой и понятной в использовании системы будет доступнее для пользователей в сравнении с обучением «с нуля».

Национальная специфика и частные особенности медицинской среды. Несмотря на существование ряда общих закономерностей на разных этапах существования и интеграции нового ИТ-продукта в медицинскую среду, важно учитывать и частные аспекты: национальные особенности системы здравоохранения, тип населенного пункта, характер медицинской среды и взаимодействия «врач—пациент», менталитет, качество жизни медицинских работников и пациентов и т.д.

В данном систематическом обзоре мы сконцентрировали внимание на барьерах, но иногда особенности устройства системы здравоохранения могут способствовать успешному внедрению технологии. В период планирования масштабных объектов специалисты стремятся предусмотреть появление слабых мест, но случается, что такие проблемы на самом деле не являются барьерами в реальной жизни, а, напротив, ускоряют и облегчают темпы реализации задуманного. В частности, при внедрении системы ведения электронных медицинских записей в Саудовской Аравии эксперты ориентировались на опыт западных коллег и предполагали, что каждая отдельно взятая медицинская организация потребует разработки своего собственного плана действий (в зависимости от масштабов учреждения, места, где она находится (большой город или сельская местность), а также источников финансирования (государство или частные лица)). Однако опыт показал, что даже такая масштабная ИТ-система не всегда требует настолько детального подхода. Благодаря устройству национальной системы здравоохранения клиники в Саудовской Аравии достаточно сходны по многим параметрам. Именно эта особенность позволила практически безболезненно внедрить новую систему в большинство медицинских организаций без каких-либо изменений либо с минимальными поправками (например, масштабирование от большой клиники к малой) [15].

Другим актуальным вопросом является процесс цифровизации в сельской местности. Использование ИТ в условиях небольших деревень может осложняться рядом исключительных деталей, изучить которые без конкретного примера невозможно. В частности, одна из главных отличительных черт сельской местности — тесные контакты между населением. Как правило, медицинский работник, оказывающий помощь местному населению, знает всю информацию о состоянии здоровья каждого своего пациента. Это не может не оказывать определенного влияния на локальный документооборот — иногда записи оказываются неполными, когда врач считает что-то несущественным для добавления в историю болезни, но в случае необходимости будет всегда помнить о таких деталях. Такое неформальное ведение медицинских записей может значительно усложнить процессы внедрения электронного документооборота [35].

В определенных случаях некоторые аспекты человеческой жизни, в частности, будущих пользователей, интегрируемых ИТ, могут оказывать куда большее влияние на процесс внедрения, нежели можно было предположить. Причем увидеть такие изменения можно только в долгосрочной перспективе — спустя несколько месяцев или даже лет. По этой причине необходимо не только предварительное изучение ключевых стейкхолдеров, но и их исследование постфактум. В частности, после

внедрения мобильного приложения на базе смартфонов в Эфиопии, дальнейшее исследование, проведенное спустя 6 мес, показало: несмотря на то, что сама технология показала себя как нельзя лучше (сбор данных, их учет, оборот документов, опрос пациентов — все эти процессы были оптимизированы благодаря новому методу), поведение врачей с началом использования смартфонов на рабочем месте изменилось не в лучшую сторону в связи с использованием предложенных гаджетов в личных целях [19]. Может ли эта проблема быть объяснена социальными особенностями конкретной страны, материальным положением жителей и пациентов или это лишь реакция на нововведение? Сейчас об этом говорить слишком рано.

Ограничения

Данный систематический обзор был выполнен в соответствии с критериями PRISMA и имел ряд следующих ограничений. Рассматривались публикации только на английском языке, в качестве поисковой системы был использован PubMed. В исследование были включены работы, опубликованные с 2014 по 2019 г., где пик публикационной активности пришелся на 2014–2015 гг., а далее пошел на спад. Из обзора исключались статьи, относящиеся к «серой литературе». Каждая публикация отсматривалась парой исследователей, однако это не исключает вероятности исключения статей, подходящих под параметры включения. Несмотря на все перечисленные ограничения, мы считаем, что проанализированные статьи, а также их количество являются репрезентативными, а сделанные выводы могут быть использованы в будущем.

Заключение

Вне зависимости от вида внедряемой ИТ, характеристик медицинского учреждения, на базе которого будет проводиться интеграция, а также культурно-социальных особенностей региона или страны процесс адаптации ИТ всегда будет включать три последовательные фазы — разработку, экспериментальное внедрение и последующее рутинное использование. Причем на каждом из этих этапов будут встречаться барьеры, имеющие свои отличительные особенности и закономерности.

Данный обзор обобщает все выявленные барьеры, а также позволяет сформулировать ряд рекомендаций, которые будут полезны для процессов интеграции ИТ в будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-11-00001.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией данной рукописи.

Участие авторов. А.А. Михайлова, А.К. Ефимова — участие в первичном скрининге публикаций, анализ полученных данных, написание текста и редактирование рукописи; А.В. Шестаков — разработка дизайна исследования, обзор научных публикаций по данной тематике и их анализ, написание текста; А.А. Бобрышева, Е.А. Мотлохова — первичный скрининг публикаций, анализ полученных данных; О.И. Звонарёва — предоставление экспертной оценки по изучаемому вопросу, координация процесса исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за поддержку исследовательского проекта и предоставление финансирования на публикацию рукописи; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, на базе которого проходило исследование, а также САЕ «Интегративные подходы к общественному здоровью и здравоохранению» за работу над данной проблематикой и предоставление возможности самостоятельно исследовать вопросы, связанные с внедрением ИТ в здравоохранение; университету Маастрихта, Нидерланды, в частности доценту кафедры этики и здоровья, PhD О.И. Звонарёвой за научную консультацию в процессе исследования и написания статьи; Д.М. Лоосу и А.А. Рудко за оказание помощи в процессе первичного скрининга публикаций и их дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благов Е.Ю., Боголюбов П.П. Конструктивная валидность единой теории принятия и использование технологии в российских условиях // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Менеджмент.* — 2012. — №4. — С.101–125. [Blagov EYu, Bogoljubov PP. Konstruktnaja validnost' edinoj teorii prinjatija i ispol'zovanie tehnologii v rossijskikh uslovijah. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Menedzment.* 2012;(4):101–125. (In Russ.)]
2. Fuad A, Hsu C. UTAUT for HSS: initial framework to study health IT adoption in the developing countries. *F1000research.* 2018;7:101.
3. Кобринский Б.А. Интеграция медицинских информационных систем (на пути к электронному здравоохранению) // *Врач и информационные технологии.* — 2005. — № 2. — С. 16–22. [Kobrin'sky BA. Integracija medicinskih informacionnyh sistem (naputi k jelektronnomu zdravoohraneniu). *Vrach I Informacionnye Tehnologii.* 2005;2:16–22. (In Russ.)]
4. Каменева-Любавская Е.Н. Анализ информационных технологий управления ресурсами в сфере здравоохранения в Хабаровском крае // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2016. — № 4. — С. 96–100. [Kameneva-Lyubavskaja EN. Analysis of information management technologies in the field of Public Health. *Dal'nevostochnyj Medicinskij Zhurnal.* 2016;4:96–100. (In Russ.)]
5. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Систематический обзор и метаанализ: подводные камни методов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 180–185. [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):180–185. (In Russ.)]
6. Pati D, Lorusso L. How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD: Health Environments Research & Design Journal.* 2017;11(1):15–30. doi: <https://doi.org/10.1177/1937586717747384>
7. Harris J, Quatman C, Manring M, Siston R, Flanigan D. How to Write a Systematic Review. *Am J Sports Med.* 2013;42(11):2761–2768. doi: <https://doi.org/10.1177/0363546513497567>
8. Khan K, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *JRSM.* 2003;96(3):118–121. doi: <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.3.118>

9. PRISMA. Prisma-statement.org. 2015. Available from: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols.aspx>
10. Petticrew M, Roberts H. *Systematic Reviews in the Social Sciences*. Malden (Mass.): Blackwell Publishing; 2012.
11. Lewin S, Booth A, Glenton C, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement Sci*. 2018;13(Suppl 1):2.
12. Snape D, Spencer L. The Foundations of Qualitative Research. In: Ritchie J, Lewis J. (eds). *Qualitative Research Practice*. London: Sage; 2003.
13. Yusof M. A case study evaluation of a Critical Care Information System adoption using the socio-technical and fit approach. *Int J Med Inform*. 2015;84(7):486–499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.03.001>
14. Harvey J, Avery A, Hibberd R, Barber N. Meeting user needs in national healthcare systems: lessons from early adopter community pharmacists using the electronic prescriptions service. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-16>
15. Aldosari B. Rates, levels, and determinants of electronic health record system adoption: A study of hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Med Inform*. 2014;83(5):330–342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.01.006>
16. Wells S, Rozenblum R, Park A, et al. Organizational strategies for promoting patient and provider uptake of personal health records. *J Am Med Assoc*. 2015;22(11):213–222. doi: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2014-003055>
17. Kpobi L, Swartz L, Ofori-Atta A. Challenges in the use of the mental health information system in a resource-limited setting: lessons from Ghana. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2887-2>
18. Georgiou A, Hordern A, Dimigen M, et al. Effective notification of important non-urgent radiology results: A qualitative study of challenges and potential solutions. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(3):291–297. doi: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12156>
19. Medhanyie A, Little A, Yebo H, et al. Health workers' experiences, barriers, preferences and motivating factors in using mHealth forms in Ethiopia. *Hum Resour Health*. 2015;13(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1478-4491-13-2>
20. Ancker J, Miller M, Patel V, Kaushal R. Sociotechnical challenges to developing technologies for patient access to health information exchange data. *J Am Med Assoc*. 2013;21(4):664–670. doi: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2013-002073>
21. Branch-Elliman W, Strymish J, Kudesia V, et al. Natural Language Processing for Real-Time Catheter-Associated Urinary Tract Infection Surveillance: Results of a Pilot Implementation Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(9):1004–1010. doi: <https://doi.org/10.1017/ice.2015.122>
22. Amarasingham R, Patzer R, Huesch M, et al. Implementing Electronic Health Care Predictive Analytics: Considerations and Challenges. *Health Affairs*. 2014;33(7):1148–1154. doi: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.0352>
23. Charani E, Kyratsis Y, Lawson W, et al. An analysis of the development and implementation of a smartphone application for the delivery of antimicrobial prescribing policy: lessons learnt. *J Antimicrob Chemother*. 2012;68(4):960–967. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dks492>
24. Or C, Tong E, Tan J, Chan S. Exploring Factors Affecting Voluntary Adoption of Electronic Medical Records Among Physicians and Clinical Assistants of Small or Solo Private General Practice Clinics. *J Med Syst*. 2018;42(7):121. doi: <https://doi.org/10.1007/s10916-018-0971-0>
25. deRiel E, Puttkammer N, Hyppolite N, et al. Success factors for implementing and sustaining a mature electronic medical record in a low-resource setting: a case study of iSanté in Haiti. *Health Policy Plan*. 2017;33(2):237–246. doi: <https://doi.org/10.1093/heapol/czx171>
26. Georgiou A, Lymer S, Forster M, et al. Lessons learned from the introduction of an electronic safety net to enhance test result management in an Australian mothers' hospital. *J Am Med Assoc*. 2014;21(6):1104–1108. doi: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2013-002466>
27. Soomro Z, Ahmed J, Muhammad R, et al. Critical success factors in implementing an e-rostering system in a healthcare organisation. *Health Serv Manage Res*. 2017;31(3):130–137. doi: <https://doi.org/10.1177/0951484817745695>
28. Pontefract S, Coleman J, Vallance H, et al. The impact of computerised physician order entry and clinical decision support on pharmacist-physician communication in the hospital setting: A qualitative study. *PLoSOne*. 2018;13(11):e0207450. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207450>
29. Tariq A, Baysari M, Pedersen C, et al. Examining barriers to healthcare providers' adoption of a hospital-wide electronic patient journey board. *Int J Med Inform*. 2018;114:18–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.03.007>
30. Janols R, Lind T, Göransson B, Sandblad B. Evaluation of user adoption during three module deployments of region-wide electronic patient record systems. *Int J Med Inform*. 2014;83(6):438–449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.02.003>
31. O'Mahony D, Wright G, Yogeswaran P, Govere F. Knowledge and attitudes of nurses in community health centres about electronic medical records. *Curationis*. 2014;37(1). doi: <https://doi.org/10.4102/curationis.v37i1.1150>
32. Lugtenberg M, Weenink J, van der Weijden T, Westert G, Kool R. Implementation of multiple-domain covering computerized decision support systems in primary care: a focus group study on perceived barriers. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15(1):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-015-0205-z>
33. O'Brien M, Charles C, Lovrics P, et al. Enablers and barriers to using patient decision aids in early stage breast cancer consultations: a qualitative study of surgeons' views. *Implement Sci*. 2014;9(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s13012-014-0174-0>
34. Entzeridou E, Markopoulou E, Mollaki V. Public and physician's expectations and ethical concerns about electronic health record: Benefits outweigh risks except for information security. *Int J Med Inform*. 2018;110:98–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.12.004>
35. Lin C, Abdul S, Cliniciu D, et al. Empowering village doctors and enhancing rural healthcare using cloud computing in a rural area of mainland China. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(2):585–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.10.005>

208

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Михайлова Арина Алексеевна [Arina A. Mikhailova]; адрес: 634057, Томск, ул.79-й Гвардейской дивизии, д. 9В [address: 9B 79 Gvardeyskoy divizii str., 634057, Tomsk, Russia]; **e-mail:** armikhaylova@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Ефимова Анастасия Константиновна [Anastasia K. Efimova]; e-mail: anastasia.k.efimova@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0404-0718>

Шестаков Александр Владимирович [*Alexander V. Shestakov*]; e-mail: shestakov1808@gmail.com, SPIN-код: 8668-6520, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9648-8255>

Бобрышева Анастасия Александровна [*Anastasia A. Bobrysheva*]; e-mail: fourche@mail.ru, SPIN-код: 1492-6322, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-5097>

Мотлохова Елизавета Андреевна [*Elizaveta A. Motlokhova*]; e-mail: emotlokhova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>

Звонарёва Ольга Игоревна, доцент [*Olga I. Zvonareva*, PhD, Assistant Professor]; e-mail: o.zvonareva@maastrichtuniversity.nl, SPIN-код: 9145-4513, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-7491>

М.Д. Нигматкулова^{1, 2}, Е.Б. Клейменова^{1, 2, 3},
Л.П. Яшина^{1, 3}, Д.А. Сычев²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России,
Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

³ Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра
«Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

Проблема преемственности лекарственной терапии у полиморбидных пациентов в периоперационном периоде: данные ретроспективного анализа

Обоснование. Нарушение преемственности при переводах пациентов является одной из главных причин ошибок при применении лекарственных препаратов (ЛП) и развития до 20% нежелательных лекарственных событий (НЛС). У хирургических пациентов ошибки при применении ЛП возникают чаще, чем у терапевтических. Этому способствуют необходимость коррекции лекарственной терапии в связи с оперативным вмешательством, а также большее количество внутригоспитальных переводов. Частота НЛС у хирургических пациентов варьируется от 2,3 до 27,7%. **Цель исследования** — оценить частоту и структуру непреднамеренных расхождений при назначении ЛП для лечения хронических заболеваний, оценить структуру связанных с ними потенциальных НЛС у планово госпитализированных полиморбидных пациентов хирургического профиля, выявить факторы, влияющие на возникновение непреднамеренных расхождений. **Методы.** В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном в 293-кочном многопрофильном стационаре г. Москвы, анализировались данные 206 плановых хирургических госпитализаций за период с 14 января по 30 июня 2019 г. Для каждого пациента составлен список постоянно принимаемых лекарств, который сравнивался с лекарственными назначениями при поступлении, и с ЛП, рекомендованными при выписке из стационара. Непреднамеренные расхождения проанализированы на предмет возникновения потенциальных нежелательных лекарственных событий с оценкой их тяжести. **Результаты.** Как минимум, одно непреднамеренное расхождение выявлено у 70,87% пациентов при поступлении в стационар и у 92,72% — при выписке, а среднее количество расхождений на одного пациента составило 1,30 и 2,81 соответственно. В структуре преобладали «потеря» (51,69%), ошибка в дозе (51,69%) и назначение дополнительного ЛП (11,6%). Наиболее часто непреднамеренные расхождения наблюдались при назначении сердечно-сосудистых ЛП (72,2% расхождений при поступлении и 68,05% — при выписке). 81,27% расхождений могли привести к клинически значимым, 18,35% — к серьезным и 0,37% — к жизнеугрожающим НЛС. Факторы, повышающие относительный риск возникновения расхождений: возраст старше 60 лет ($RR = 1,292$; 95%-й $CI: 1,023–1,631$), постоянный прием трех и более ЛП ($RR = 1,565$; 95%-й $CI: 1,147–2,134$) и прием препаратов для лечения сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы ($RR = 1,932$; 95%-й $CI: 1,047–3,565$). **Заключение.** Выявленные частота и структура, а также факторы риска непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях у хирургических пациентов необходимы при планировании вмешательств по профилактике НЛС в стационаре.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные события, сверка лекарственных назначений, безопасность пациентов, ошибки при назначении лекарств, плановые хирургические вмешательства

Для цитирования: Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Проблема преемственности лекарственной терапии у полиморбидных пациентов в периоперационном периоде: данные ретроспективного анализа. *Вестник РАМН.* 2021;76(2):210–220. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1365>

Обоснование

Одной из главных причин ошибок при применении лекарственных препаратов (ЛП) и развития до 20% нежелательных лекарственных событий является нарушение преемственности при переводах пациента в процессе оказания медицинской помощи [1]. Переход пациента с одного уровня медицинской помощи на другой (госпитализация, перевод между отделениями, выписка из стационара) являются критическими точками, когда наиболее высока вероятность получения неточной, неполной информации о лекарственной терапии [2–4]. По данным литературы, распространенность непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях у госпитализированных пациентов колеблется от 10 до 67% [5].

Для улучшения преемственности и точности передачи информации о принимаемых пациентами ЛП во многих странах используется процесс сверки лекарственных назначений, нацеленный прежде всего на сокращение риска непреднамеренных расхождений в лекарственной терапии (например, препаратов, постоянно принимаемых на амбулаторном этапе и назначенных при поступлении пациента в стационар) [6–8].

При проведении сверки лекарственных назначений требуется проанализировать и разрешить все выявленные расхождения между препаратами, принимаемыми постоянно, и текущими назначениями. Любые изменения должны быть объяснены и отмечены в амбулаторной карте пациента или в истории болезни, а также обсуждены с пациентом. Полно и корректно проведенная сверка лекарственных назначений может гарантировать,

что пациент получит все необходимые препараты из тех, что получал ранее (кроме тех, назначение которых было скорректировано лечащим врачом), в правильной дозе, с правильной кратностью, при правильном пути введения и в соответствии с текущим статусом пациента и состоянием его здоровья [1, 4].

Внедрение сверки лекарственных назначений в повседневную клиническую практику рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения, Международной комиссией по аккредитации лечебных учреждений (The Joint Commission International), а также национальными институтами и организациями, ответственными за повышение качества и безопасности медицинской помощи [1, 6, 9, 10].

Распространенность непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях у хирургических пациентов выше, чем у пациентов терапевтического профиля [11]. По крайней мере одно непреднамеренное расхождение присутствует примерно у половины госпитализированных пациентов хирургического профиля [12, 13]. Частота НЛС у хирургических пациентов варьируется от 2,3% у пациентов травматологического профиля [14] до 27,7% у пациентов общехирургического профиля [15].

Хирургические вмешательства сопряжены с повышенной частотой внутрибольничных нежелательных событий (НС) — около 40% всех НС в стационаре связано с фактом оперативного вмешательства, тогда как на долю НЛС приходится 15,1% [16]. К факторам, способствующим возникновению непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях и связанных с ними НЛС, относятся необходимость коррекции лекарственной терапии до и после оперативного вмешательства, а так-

же большее количество внутригоспитальных переводов по сравнению с пациентами терапевтического профиля [17]. В отсутствие стандартных протоколов ведения пациентов после плановых вмешательств возобновление приема ЛП, отмененных в связи с операцией, нередко неоправданно откладывается или вовсе не проводится. У хирургических пациентов сверка лекарственных назначений является эффективным методом снижения количества непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях и позволяет контролировать время отмены и возобновления приема препаратов как в пред-, так и послеоперационном периодах [18, 19].

Цель исследования — оценить частоту возникновения и структуру непреднамеренных расхождений при назначении ЛП для лечения хронических заболеваний, а также оценить структуру связанных с ними потенциальных НЛС у планово госпитализированных полиморбидных пациентов хирургического профиля. Дополнительная цель — выявить факторы, влияющие на возникновение непреднамеренных расхождений. Данное исследование представляет собой первый этап внедрения процесса сверки лекарственных назначений в работу хирургических отделений многопрофильного стационара.

Методы

211

Дизайн исследования

В ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование были включены пациенты, поступившие для планового хирургического вмешательства в многопрофильный стационар г. Москвы за период с 14 января

M.D. Nigmatkulova^{1, 2}, E.B. Kleymenova^{1, 2, 3}, L.P. Yashina^{1, 3}, D.A. Sychev²

¹ General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation

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

³ Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The Continuity of Chronic Medications in Multimorbid Patients during Perioperative Period: Retrospective Analysis

Background. Failure of continuity at care transitions results in 50% of all medication errors and up to 20% of adverse drug events (ADEs). In surgical patients medication errors occur more often than in medical patients due to perioperative corrections of medications and greater number of in-hospital transitions. The frequency of ADE in surgical patients varies from 2.3 to 27.7%. **Aims** — to determine the prevalence and structure of unintentional discrepancies (UDs) in medications at admission to and discharge from surgery departments, report their potential clinical impact and analyse possible risk factors. **Methods.** Retrospective observational study was conducted in a general hospital in Russia. The study included patients hospitalized for elective surgery in Surgical Departments from January to June 2019. The pre-admission Best Possible Medication History (BPMH) for every patient was obtained. The BPMHs were compared with admission medication orders and hospital discharge prescriptions to identify UD. Detected UD were analysed for potential ADE with severity evaluation. **Results.** 206 patients were included, 55.83% were female, mean age 63.85 (±9.38), median of chronic medications was 3 drugs. At least one UD was detected in 70.87% of patients at admission and in 92.72% at discharge, respectively, with averages of 1.30 and 2.81 discrepancies per patient. Cardiovascular drugs were the most frequent class involved at both admission (72.2%) and discharge (68.05%) in UD. The most often UD at both admission (51.68%) and discharge (94.65%) were omissions, incorrect dose (22.47% and 2.25%), and additional medications (11.6% and 1.55%). UD had the potential to cause significant ADEs in 81.27%, serious ADEs in 18.35% of cases. Only 0.37% of UD could contribute to life-threatening ADEs. The relative risk of discrepancies in patients of 60 years and older was 1.292-fold higher; three and more chronic medications increase risk 1.565-fold; diabetic or thyroid medications increase risk 1.932-fold. **Conclusions.** We reported on the first study of medication discrepancies conducted in Russian hospital. Estimated frequency, structure and risk factors of UD in medications at admission to and discharge from surgery departments are similar to those from other countries. To decrease UD in medications, implementation of medication reconciliation is needed.

Keywords: medication errors, medication reconciliation, patient safety, risk factors, surgical departments

For citation: Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Sychev D.A. The Continuity of Chronic Medications in Multimorbid Patients during Perioperative Period: Retrospective Analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):210–220. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1365>

30 июля 2019 г. Отбор пациентов проводился ретроспективно по электронным историям болезни и амбулаторным картам медицинской информационной системы.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись плановая госпитализация в одно из отделений хирургического профиля (хирургическое, включающее проведение вмешательств на сосудах, на глазах и ЛОР-органах, гинекологическое, урологическое и травматологическое) для оперативного вмешательства; прохождение стандартного предоперационного обследования в поликлинике; постоянный прием минимально одного лекарственного препарата для лечения хронических заболеваний.

Условия проведения

Исследование было проведено в Многопрофильном медицинском центре Банка России в отделениях хирургии (в состав данного отделения входят подразделения хирургии ЛОР-органов и офтальмохирургии), гинекологии, травматологии и урологии стационара.

Продолжительность исследования

Период исследования — с 14 января по 30 июня 2019 г. За исследуемый период изменений во врачебном составе отделений хирургического профиля не было.

Описание вмешательства

Для каждого пациента ретроспективно по данным амбулаторной карты (предоперационные осмотры терапевта, кардиолога, эндокринолога и других специалистов) был составлен список постоянно принимаемых лекарств по поводу хронических (сопутствующих) заболеваний. Далее данный список сравнивали:

- 1) с лекарственными назначениями при поступлении пациента в стационар (лист лекарственных назначений в истории болезни);
- 2) лекарственными препаратами, рекомендованными при выписке из стационара (по данным выписного эпикриза).

Выявленные расхождения в дальнейшем анализировались на предмет их документации в истории болезни или амбулаторной карте и наличия обоснования коррекции лекарственной терапии. Далее анализировались частота и структура непреднамеренных расхождений, а также тяжесть потенциальных нежелательных лекарственных событий, связанных с ними.

Конечные точки исследования

Основные конечные точки исследования — частота и структура непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении и выписке из стационара, частота и структура потенциальных НЛС.

Дополнительные конечные точки — факторы риска возникновения непреднамеренных расхождений.

Методы регистрации исходов

Для регистрации основных исходов в качестве источника информации были использованы данные электронных историй болезни и амбулаторных карт. Если в связи с планируемой операцией требовалась коррекция препаратов, указанных в списке постоянно принимаемых лекарств и в медицинской документации имелась запись о необходимости этой коррекции, ее способе и сроках, то любое расхождение этого списка и листа назначений

по данному препарату считалось намеренным, документированным и дальнейшему анализу не подвергалось. Аналогично, если имелась запись о коррекции назначения ЛП перед выпиской из стационара, то расхождение по данному ЛП также считалось намеренным, документированным и дальнейшему анализу не подвергалось. Все остальные случаи расхождений расценивались как непреднамеренные и подвергались анализу.

Для анализа все лекарственные назначения были разделены на группы по анатомо-терапевтическому принципу либо по принципу заболеваний, для лечения которых они используются. Были выделены следующие группы ЛП:

- антикоагулянты и антиагреганты;
- сердечно-сосудистые препараты (в основном данная группа была представлена гипотензивными, гиполипидемическими препаратами и препаратами, влияющими на сердечный ритм);
- эндокринологические препараты (для лечения сахарного диабета (СД), гипо- и гипертиреоза);
- препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (представлены ингибиторами протонной помпы и препаратами, влияющими на моторику ЖКТ);
- ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- препараты, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС) (в основном данная группа была представлена антидепрессантами, анксиолитиками и препаратами для устранения головокружения);
- группа других препаратов, назначение которых было единичным (альфа-адреноблокаторы, аллопуринол, системные глюкокортикостероиды и различные витаминно-минеральные препараты).

Для анализа структуры расхождений в назначении ЛП использовалась классификация непреднамеренных расхождений и алгоритм оценки тяжести потенциальных нежелательных лекарственных событий, приведенные в статье J.R. Phipps et al. [20]. Непреднамеренные расхождения были разделены на шесть типов: 1) неназначение («потеря»); 2) расхождение в дозе ЛП; 3) расхождение в кратности или пути введения ЛП; 4) несоответствие лекарственной формы; 5) замена в пределах АТХ-группы; 6) назначение неприменяемого ранее ЛП. В основе алгоритма анализа тяжести потенциальных нежелательных лекарственных событий лежит возможная степень вреда здоровью пациента в результате расхождения.

Авторы статьи выделяют три типа тяжести:

- 1) клинически значимые — расхождения, в результате которых могли развиваться неблагоприятные симптомы, но они не оказали бы влияния на здоровье пациента или имели бы незначительный эффект;
- 2) серьезные — расхождения, способные оказать значимое влияние на ухудшение состояния пациента, но данный эффект не являлся жизнеугрожающим. К данному типу отнесены также события, способные привести к стойкому нарушению самообслуживания;
- 3) жизнеугрожающие — расхождения, вызывающие симптомы, способные при отсутствии лечения привести к смерти пациента.

Этическая экспертиза

Проведение научного исследования «Профилактика нежелательных лекарственных событий, связанных с нерациональной фармакотерапией хронических заболева-

ний у пациентов при плановых хирургических вмешательствах: значение информационных технологий» одобрено Комитетом по этике научных исследований Российской медицинской академии непрерывного последилового образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 заседания Комитета по этике научных исследований РАМНПО от 13 сентября 2017 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для статистической обработки данных использовалась программа IBM SPSS Statistics V-20 (IBM, США). Нормально распределенные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Данные, распределение которых не соответствовало нормальному, представлены как медиана и межквартильный размах, с указанием минимального и максимального значений. Для оценки взаимосвязи между определенными характеристиками пациентов и количеством непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях рассчитывался коэффициент Пирсона. Для непараметрических данных проводился U-тест Манна–Уитни. Для определения факторов риска возникновения непреднамеренных расхождений использовалась логистическая регрессия. С помощью таблиц сопряженности рассчитывались относительные риски развития непреднамеренных расхождений с 95%-м доверительным интервалом (CI). Линейные регрессионные модели строились по данным, полученным при многофакторном линейном регрессионном анализе. Различия считались достоверными при уровне значимости 0,05.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение
Возраст, среднее (SD)	63,85 (±9,38)
Женский пол, n (%)	115 (55,83)
Длительность госпитализации, медиана (IQR; min; max), дней	6 дней (6,75; 2; 25)
Количество дней до операции, медиана (IQR; min; max)	1 день (0; 1; 9)
Хирургический профиль, n (%)	206 (100)
Общая хирургия (в том числе хирургия ЛОР-органов и глаза)	92 (44,66)
Травматология, n (%)	30 (14,56)
Урология, n (%)	45 (21,84)
Гинекология, n (%)	39 (18,93)
Количество ЛС, медиана (IQR; min; max)	3 (3; 1; 9)
Индекс коморбидности Charlson, медиана (IQR; min; max)	3 (2; 0; 14)
Хронические заболевания, %:	
• сердечно-сосудистые	91,26
• эндокринные (СД и заболевания щитовидной железы)	30,58
• респираторные (ХОБЛ и БА)	9,22
• ЖКТ (ГЭРБ, ЯБЖДК)	53,88
• ЦНС (цереброваскулярные заболевания, последствия ОНМК)	18,93
• костно-мышечные заболевания (артрозы крупных суставов, дегенеративные изменения позвоночника)	30,1
Прочие (глаукома, ДГПЖ)	14,56

Примечание. СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЯБЖДК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; SD — стандартное отклонение; IQR — межквартильный размах.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены данные о госпитализации 206 пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Сбор данных проводился ретроспективно по имеющимся в электронной медицинской документации записям о предоперационном обследовании и течении госпитализации. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

В исследовании были проанализированы частота возникновения непреднамеренных расхождений по группам ЛП, структура расхождений, а также тяжесть потенциальных нежелательных лекарственных событий на этапе госпитализации.

Этап госпитализации. На этапе поступления в стационар электронные истории болезни содержали данные о назначении 727 препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Из анализа исключались ЛП, назначенные в связи с плановым хирургическим вмешательством (например, средства для наркоза, для подготовки кишечника, для антимикробной профилактики и т.п.). Было обнаружено 267 непреднамеренных и недокументированных расхождений между препаратами, принимаемыми пациентами постоянно на амбулаторном этапе для лечения хронических заболеваний, и препаратами, назначенными в стационаре. Как минимум, одно непреднамеренное расхождение выявлено у 70,87% пациентов, в среднем — по 1,3 расхождения на одного пациента. Распределение лекарственных назначений по группам ЛП представлено на рис. 1, а частота и струк-

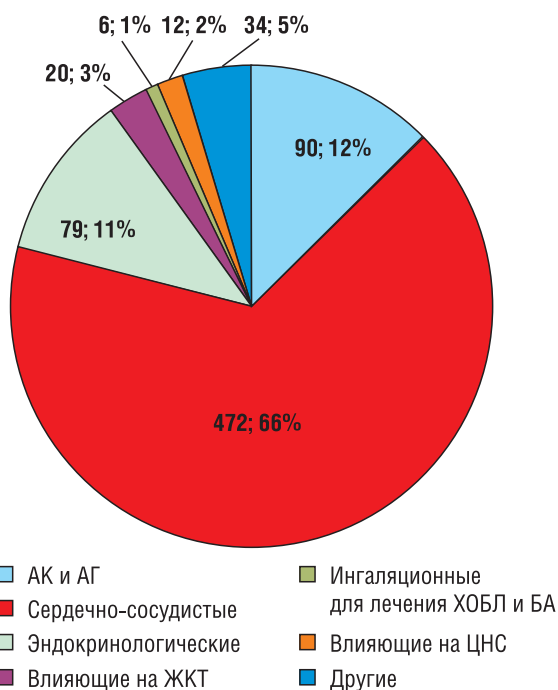


Рис. 1. Распределение назначений ЛП по группам

Примечание. АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

тура непреднамеренных расхождений по группам ЛП — в табл. 2 и 3.

Почти 3/4 расхождений между ЛП, постоянно принимаемыми на амбулаторном этапе и назначенными в стационаре, относились к препаратам, влияющим на сердечно-сосудистую систему (193 случая; 72,28%) (см. табл. 2). Они же доминировали в структуре лекарственных назначений (66,71% назначений) (см. рис. 1). В группе других препаратов зарегистрировано 25 непреднамеренных расхождений (9,36% от всех непреднамеренных расхождений). В связи с высокой гетерогенностью ЛП данная группа дальнейшему анализу не подвергалась. На третьем месте в структуре расхождений были эндокринологические препараты — 7,49%, далее шли ЛП, влияющие на ЖКТ и на ЦНС, — 4,12 и 3,37% соответственно (см. табл. 2). В пересчете на количество назначений по каждой группе (без учета группы «Другие») чаще всего расхождения выявлены при назначении ЛП, влияющих на ЦНС (64,29%), на ЖКТ (57,89%) и ингаляционных препаратов для лечения БА и ХОБЛ (42,86%) (см. табл. 2). В нашем исследовании эти ЛП данных групп были определены как препараты высокого риска расхождений. При назначении сердечно-сосудистых и эндокринологических препаратов расхождения наблюдались в 39,79 и 25,32% случаев соответственно. Общее количество расхождений при назначении препаратов из группы антикоагулянтов и антиагрегантов (второе место по частоте назначений — 12,24%) составило лишь 6 случаев (2,25%), или 6,74% от общего числа расхождений.

Самым частым непреднамеренным расхождением была потеря (неназначение) лекарственного препарата, принимаемого постоянно на амбулаторном этапе

Таблица 2. Частота непреднамеренных расхождений по группам ЛП (при поступлении в стационар)

Группа ЛП	Число назначений	Число (%) расхождений	Доля в общем числе расхождений, %
1. АК и АГ	89	6 (6,74)	2,25
2. Сердечно-сосудистые	485	193 (39,79)	72,28
3. Эндокринологические	79	20 (25,32)	7,49
4. Влияющие на ЖКТ	19	11 (57,89)	4,12
5. Ингаляционные для лечения БА и ХОБЛ	7	3 (42,86)	1,12
6. Влияющие на ЦНС	14	9 (64,29)	3,37
7. Другие	34	25 (73,53)	9,36
Всего	727	267 (36,73)	100

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 3. Структура непреднамеренных расхождений по группам ЛП (при поступлении в стационар)

Группа ЛП	Не назначено	Доза	Кратность/ путь введения	Лекарственная форма	Замена в пределах АТХ-группы	Дополнительный ЛП
1. АК и АГ	6	0	0	0	0	0
2. Сердечно-сосудистые	94	51	9	3	18	18
3. Эндокринологические	10	7	0	0	2	1
4. Влияющие на ЖКТ	6	0	4	0	1	0
6. Ингаляционные для лечения БА и ХОБЛ	1	0	1	0	0	1
7. Влияющие на ЦНС	7	0	0	0	0	2
5. Прочие	14	2	0	0	0	9
Всего	138	60	14	3	21	31
Доля от общего числа, %	51,69	22,47	5,24	1,12	7,87	11,61

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 4. Распределение потенциальных нежелательных лекарственных событий по тяжести и группам ЛП (при поступлении)

Группа ЛП	Нет расхождений, n (%)	Расхождения, тяжесть событий			Всего назначений ЛП
		Клинически значимые	Серьезные	Жизне-угрожающие	
1. АК и АГ	83 (93,26)	5 (5,62)	0 (0,00)	1 (1,12)	89 (100)
2. Сердечно-сосудистые	292 (60,21)	150 (30,93)	43 (8,87)	0 (0,00)	485 (100)
3. Эндокринологические	59 (74,68)	17 (21,52)	3 (3,80)	0 (0,00)	79 (100)
4. Влияющие на ЖКТ	8 (42,11)	10 (52,63)	1 (5,26)	0 (0,00)	19 (100)
5. Ингаляционные для лечения БА и ХОБЛ	4 (57,14)	3 (42,86)	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (100)
6. Влияющие на ЦНС	5 (35,71)	8 (57,14)	1 (7,14)	0 (0,00)	14 (100)
7. Другие	9 (26,47)	24 (70,59)	1 (2,94)	0 (0,00)	34 (100)

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 5. Распределение расхождений по профилям хирургических отделений

Отделение госпитализации	Доля от всех расхождений, %	Количество расхождений на одного пациента
Хирургия	43,82	1,27
Травматология	16,48	1,47
Урология	23,60	1,40
Гинекология	16,10	1,10
Всего	100,00	1,30

(см. табл. 3), — 138 случаев (51,69%), расхождение в дозе лекарственного препарата было отмечено в 60 случаях (22,47%), назначение дополнительного препарата для лечения сопутствующей патологии — в 31 случае (11,6%).

Почти 4/5 непреднамеренных расхождений (81,27%) могли привести к клинически значимым НЛС. Чаще всего эти расхождения были связаны с назначением препаратов, влияющих на ЦНС и на ЖКТ, а также препаратов для лечения БА и ХОБЛ (57,14; 52,63 и 42,86% соответственно). Развитие серьезных НЛС было вероятным для 18,35% расхождений, чаще всего связанных с назначением сердечно-сосудистых препаратов и препаратов, влияющих на ЦНС (8,87 и 7,14% соответственно). Развитие жизнеугрожающего НЛС было признано возможным лишь в 1 случае (0,37%), касавшемся неназначения варфарина у пациента с механическим протезом митрального клапана. Подробно распределение по тяжести потенциальных НЛС в зависимости от группы препаратов представлено в табл. 4.

Анализ расхождений в зависимости от профиля хирургического вмешательства показал, что наибольшая

доля (43,82%) непреднамеренных расхождений пришлось на пациентов, госпитализированных в отделение хирургии (общая хирургия, вмешательства на сосудах, офтальмологические и ЛОР-вмешательства), на втором месте по количеству расхождений были пациенты урологического профиля (23,60%). Количество непреднамеренных расхождений на одного пациента составило в среднем 1,30 расхождения на пациента (от 1,10 у пациентов гинекологического профиля до 1,47 — травматологического). Данные о количестве и частоте расхождений по профилям хирургических отделений представлены в табл. 5.

Этап выписки. При выписке из стационара на амбулаторный этап было проанализировано 713 лекарственных назначения. Было обнаружено 579 непреднамеренных расхождений в назначениях препаратов, принимаемых на амбулаторном этапе постоянно для лечения сопутствующих заболеваний.

По крайней мере одно непреднамеренное расхождение было отмечено у 92,72% пациентов, на одного пациента в среднем пришлось 2,81 расхождения.

Основным непреднамеренным расхождением в лекарственных назначениях при выписке из стационара была «потеря» (неназначение) ЛП, принимаемого постоянно на амбулаторном этапе, — 548 (94,65%), в отличие от расхождений при госпитализации, расхождения в дозе ЛП и назначении дополнительного препарата встречались значительно реже — 13 (2,25%) и 9 (1,55%) соответственно. Сравнительная структура расхождений при поступлении и выписке из стационара представлена в табл. 6.

Частота непреднамеренных расхождений по группам ЛП представлена в табл. 7. Наибольшее количество расхождений пришлось на сердечно-сосудистые препараты — 394 (68,05%), антикоагулянты/антиагреганты — 68 (11,74%) и эндокринологические препара-

Таблица 6. Сравнительная структура расхождений

Тип расхождения	Количество (%)	
	при поступлении	при выписке
Общее количество расхождений	267 (100)	579 (100)
Неназначение постоянно принимаемого ЛП	138 (51,69)	548 (94,65)
Несоответствие дозы ЛП	60 (22,47)	13 (2,25)
Несоответствие кратности и/или пути введения ЛП	14 (5,24)	3 (0,52)
Несоответствие лекарственной формы ЛП	2 (1,41)	0 (0,00)
Замена ЛП в пределах фармакологической группы	21 (7,87)	6 (1,04)
Назначение дополнительного ЛП	31 (11,61)	9 (1,55)

Примечание. ЛП — лекарственный препарат.

Таблица 7. Частота непреднамеренных расхождений по группам ЛП (при выписке из стационара)

Группа ЛП	Число назначений	Число (%) расхождений	Доля в общем числе расхождений, %
1. АК и АГ	90	68 (75,56)	11,74
2. Сердечно-сосудистые	472	394 (83,47)	68,05
3. Эндокринологические	79	63 (79,75)	10,88
4. Влияющие на ЖКТ	20	18 (90,00)	3,11
5. Ингаляционные для лечения БА и ХОБЛ	6	5 (83,33)	0,86
6. Влияющие на ЦНС	12	8 (66,67)	1,38
7. Прочие	34	23 (67,65)	3,97
Всего	713	579 (81,2)	100

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 8. Структура непреднамеренных расхождений по группам ЛП (при выписке из стационара)

Группа ЛП	Не назначено	Доза	Кратность/ путь введения	Лекарственная форма	Замена в пределах АТХ-группы	Дополнительный ЛП
1. АК и АГ	66	0	0	0	1	1
2. Сердечно-сосудистые	373	12	3	0	4	2
3. Эндокринологические	62	1	0	0	0	0
4. Влияющие на ЖКТ	16	0	0	0	1	1
6. Для лечения БА и ХОБЛ	5	0	0	0	0	0
7. Влияющие на ЦНС	8	0	0	0	0	0
5. Прочие	18	0	0	0	0	5
Всего	548	13	3	0	6	9
Доля от общего числа, %	94,65	2,25	0,52	0,00	1,04	1,55

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; АК — антикоагулянты; АГ — антиагреганты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система.

ты — 63 (11,88%), что объясняется преобладанием этих препаратов в структуре назначений. В пересчете на количество назначений чаще всего расхождения возникали при назначении препаратов, влияющих на ЖКТ (90,00% назначений данных препаратов расходилось с назначением на амбулаторном этапе до госпитализации), а также сердечно-сосудистых и препаратов для лечения БА и ХОБЛ — 83,47 и 83,33% соответственно; далее шли расхождения при назначении эндокринологических препаратов, антикоагулянтов/антиагрегантов и препаратов, влияющих на ЦНС. Структура непреднамеренных расхождений представлена в табл. 8.

Дополнительные результаты исследования

С помощью однофакторной логистической регрессии были определены параметры, влияющие на развитие непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении. Факторы, статистически значимо связанные с наличием непреднамеренных расхождений при выписке, не определены. Параметры пациентов, включенные в одномерную логистическую регрессию, и вычисленные отношения шансов (OR) указаны в табл. 9.

Для построения моделей множественной регрессии были выбраны параметры, статистически значимо связанные с наличием непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП при поступлении по данным однофакторного регрессионного анализа. Результаты множественной логистической регрессии представлены в табл. 10.

Несмотря на то что при однофакторной логистической модели прием эндокринологических ЛП, индекс

коморбидности и наличие СД были статистически значимо связаны с наличием непреднамеренных расхождений в назначении ЛП при поступлении, во многофакторной логистической модели их влияние было незначимо. Только количество постоянно принимаемых ЛП было статистически значимо в многофакторных моделях (OR 1,243; 95%-й CI: 1,015–1,521 и OR 1,275; 95%-й CI: 1,046–1,553).

При помощи таблиц сопряженности были определены относительные риски (RR) развития непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях. При поступлении влияние на относительный риск возникновения непреднамеренных расхождений оказывали следующие факторы:

- 1) возраст 60 лет и более повышал относительный риск на 29,2% (RR = 1,292; 95%-й CI: 1,023–1,631);
- 2) постоянный прием трех ЛС и более повышал относительный риск на 56,5% (RR = 1,565; 95%-й CI: 1,147–2,134);
- 3) прием ЛС для лечения СД и заболеваний щитовидной железы повышал относительный риск на 93,2% (RR = 1,932; 95%-й CI: 1,047– 3,565);
- 4) индекс коморбидности, равный 0 баллов, снижал относительный риск на 70,6% (RR = 0,294; 95%-й CI: 0,082–0,883).

Факторов, статистически значимо влияющих на относительный риск возникновения непреднамеренных расхождений в назначениях ЛС при выписке, выявлено не было.

На основе определенных при корреляционном анализе факторов, связанных с количеством непреднаме-

Таблица 9. Однофакторные логистические модели

Параметр	OR (95%-й CI)	
	при поступлении	при выписке
Пол ¹	0,786 (0,427–1,447)	1,994 (0,683–5,825)
Возраст ²	1,016 (0,984–1,049)	1,038 (0,983–1,095)
Количество ЛП ²	1,322 (1,101–1,586)*	1,070 (0,804–1,425)
Сердечно-сосудистые ЛП ¹	0,723 (0,232–2,253)	1,022 (0,125–8,395)
Антикоагулянты и антиагреганты ¹	1,036 (0,565–1,901)	1,188 (0,414–3,410)
Эндокринные ЛП ¹	0,421 (0,197–0,903)*	0,380 (0,083–1,742)
ЛП, влияющие на ЖКТ ¹	1,015 (0,341–3,018)	0,781 (0,096–6,331)
Ингаляционные ЛП для лечения ХОБЛ и БА ¹	0,478 (0,055–4,180)	Неприменимо
ЛП, влияющие на ЦНС ¹	Неприменимо	1,878 (0,216–16,356)
Другие ЛП ¹	0,425 (0,139–1,296)	0,497 (0,063–3,952)
Индекс коморбидности ²	1,187 (1,007–1,399)*	1,055 (0,810–1,375)
Сердечно-сосудистые заболевания ¹	1,603 (0,509–5,045)	1,457 (0,181–11,730)
Гипертензия ¹	0,949 (0,446–2,019)	1,614 (0,349–7,459)
ИБС ¹	1,167 (0,475–2,871)	Неприменимо
Респираторные заболевания ¹	0,857 (0,294–2,495)	0,687 (0,085–5,528)
Эндокринные заболевания ¹	0,531 (0,263–1,073)	1,147 (0,375–3,503)
Сахарный диабет ¹	0,367 (0,135–0,999)*	1,290 (0,344–4,841)
Заболевания щитовидной железы ¹	0,897 (0,390–2,063)	2,031 (0,605–6,817)
Заболевания ЖКТ ¹	0,604 (0,330–1,106)	0,546 (0,187–1,594)
Заболевания ЦНС ¹	0,906 (0,419–1,956)	2,229 (0,717–6,929)
Костно-мышечные заболевания ¹	0,702 (0,356–1,386)	2,164 (0,748–6,255)
Хирургия ¹	1,694 (0,817–3,516)	0,288 (0,037–2,256)
Гинекология ¹	1,050 (0,451–2,448)	0,399 (0,051–3,152)
Травматология ¹	0,634 (0,291–1,381)	0,530 (0,115–2,438)
Урология ¹	0,611 (0,281–1,328)	0,514 (0,112–2,365)

¹ Включен в логистическую модель как категориальная переменная: группа с отсутствием параметра/женский пол — референтная.

² Включен в логистическую модель как количественная переменная.

* p-value < 0,05.

Примечание. ЛП — лекарственный препарат; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма; ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 10. Многофакторные логистические модели при поступлении

Параметр	Скорректированное OR (95%-й CI)	
	модель 1	модель 2
Количество ЛП	1,243 (1,015–1,521)	1,275 (1,046–1,553)
Эндокринные ЛП	0,543 (0,227–1,302)	Не тестировался
Индекс коморбидности	1,074 (0,884–1,305)	1,084 (0,907–1,295)
Сахарный диабет	1,063 (0,298–3,797)	Не тестировался

Примечание. Полу жирным выделен статистически значимый фактор; ЛП — лекарственный препарат.

ренных расхождений, были построены многофакторные линейные регрессионные модели для предсказания количества непреднамеренных расхождений в назначениях как при поступлении в стационар, так и при выписке из него. Дополнительно в регрессионный анализ в качестве независимого фактора был добавлен параметр «отделение госпитализации». Из полученных

моделей были выбраны наилучшие. Регрессионные модели для количества непреднамеренных расхождений в назначении ЛС:

1) при поступлении:

коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,372$; скорректированный $R^2 = 0,35$;
 $y = 0,319 - 0,263A + 0,631F + 0,458B +$
 $+ 1,038E + 0,272C + 0,464D +$
 $+ 0,307$ (для мужского пола) $+ 1,047$;

2) при выписке:

коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,569$; скорректированный $R^2 = 0,563$;
 $y = 0,166 + 0,797G - 0,765D - 0,412F +$
 $+ 1,024$ (при госпитализации в травматологию) $-$
 $- 0,893$ (при госпитализации в урологию) $+ 1,257$,

где A — количество сердечно-сосудистых заболеваний; B — количество принимаемых сердечно-сосудистых ЛС; C — количество ЛС для лечения СД и заболеваний щитовидной железы; D — количество принимаемых ЛС, влияющих на ЖКТ; E — количество принимаемых ЛС, влияющих на ЦНС; F — количество принимаемых ЛС, отнесенных к другим ЛС; G — общее количество постоянно принимаемых препаратов.

Нежелательные явления

Для выявления и анализа нежелательных явлений, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильном медицинском центре Банка России внедрен метод глобальных триггеров [21]. Дополнительными источниками информации о НЛС служат консультации клинических фармакологов и сообщения врачей, ведется база данных о всех нежелательных явлениях. За время госпитализации развития нежелательных явления, в том числе реальных НЛС, отмечено не было, развитие после выписки из стационара не отслеживалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование продемонстрировало высокую частоту непреднамеренных расхождений в назначении лекарственных препаратов как при госпитализации в стационар, так и при выписке на амбулаторный этап (70,87 и 92,72% госпитализаций соответственно). В среднем на одного пациента пришлось 1,3 расхождения при поступлении и 2,81 — при выписке. Наиболее частым непреднамеренным расхождением было неназначение препарата, принимаемого ранее постоянно (51,69 и 94,65% от всех расхождений при госпитализации и при выписке соответственно). Наибольшее количество расхождений (72,28% от всех расхождений при поступлении и 68,05% — при выписке) пришлось на группу сердечно-сосудистых препаратов. В структуре потенциальных нежелательных лекарственных событий преобладали клинически значимые (81,27%); развитие серьезных событий было вероятным в 18,35% расхождений, и лишь 1 случай расхождения (0,37% от всех расхождений) потенциально мог привести к жизнеугрожающему НЛС.

Обсуждение основного результата исследования

В опубликованных ранее исследованиях частота непреднамеренных расхождений при госпитализации варьируется от 19,1 до 80,0% [5, 22, 23]. Высокий разброс частоты расхождений связан с разными выборками пациентов (хирургический, терапевтический, психиатрический профиль), а также с условиями проведения исследований (палаты интенсивной терапии, плановая либо экстренная госпитализация).

Распространенность непреднамеренных расхождений, полученная в нашем исследовании (70,87%), сопоставима с результатами этих исследований. По основным демографическим показателям наши пациенты не отличались от пациентов, включенных в исследования хирургического профиля [12, 13], за исключением меньшего количества препаратов, принимаемых перед госпитализацией, — медиана 3 ЛП (IQR = 3; min — 1; max — 9) по сравнению с 5,55 (±4,33) ЛП [13].

В работе L. Gonzalez-Garcia et al. [13] по крайней мере одно непреднамеренное расхождение при госпитализации наблюдалось у 55,1% пациентов, что несколько ниже, чем в нашем исследовании, при этом частота расхождений была значительно выше — 3,21 и 1,30 соответственно.

Как и в зарубежных исследованиях подобного типа, наиболее частым расхождением при поступлении в наше исследование было неназначение ЛП — 51,69%. По данным литературы, 51,2–84,1% хирургических пациентов при поступлении в стационар не получают постоянно принимаемые ЛП [11, 13]. Чаще всего возникают непреднамеренные расхождения при назначении сердечно-сосу-

дистых препаратов, в нашем исследовании — 39,79% (при перерасчете на количество назначений данной группы), что сопоставимо с данным исследования [13] у пациентов хирургического профиля — 35,7%. Данный факт может быть обусловлен широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой группе (в нашей работе заболевания сердечно-сосудистой системы были у 91,26% пациентов) и, как следствие, большей долей сердечно-сосудистых препаратов (66,20%) среди лекарственных назначений. Значимые отличия в количестве и структуре непреднамеренных расхождений при выписке из стационара по сравнению с госпитализацией можно объяснить тем, что врачи хирургического профиля в рекомендациях на амбулаторный этап лечения отмечают только препараты, рекомендованные в связи с хирургической патологией, и не учитывают ЛП для лечения сопутствующих хронических заболеваний, даже если те правильно назначались и применялись в период госпитализации.

В исследованиях эффективности сверки лекарственных назначений, проведенных на больших выборках, а также по данным метаанализов, сверка способствовала сокращению количества непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП на 66% [24], на 42% [25], а у хирургических пациентов — с 90 до 47% [26]; снижению частоты предотвратимых НЛС с 16 до 9,1% [27], с 11 до 1% [28] и на 43% [29]. В метаанализе [30] было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты повторных госпитализаций на 19% и снижение на 67% повторных обращений за медпомощью из-за развившегося НЛС при применении сверки лекарственных назначений. Отсутствие НЛС в нашем исследовании могло быть связано с тем, что у пациентов, направляемых на плановые хирургические вмешательства, риск НЛС ниже, чем при экстренных хирургических вмешательствах (в 2,9 раза, по данным J.M. Vos et al. [31]), а также ограниченным временем наблюдения (только стационарный этап). При этом полученные высокие значения распространенности непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП (у более 70% пациентов при поступлении и 90% при выписке) схожи с аналогичными данными зарубежных исследований. Таким образом, внедрение сверки лекарственных назначений может способствовать уменьшению количества лекарственных ошибок и профилактики предотвратимых НЛС.

Обсуждение дополнительного результата исследования

По данным литературы, независимыми факторами риска возникновения непреднамеренных расхождений являются пожилой возраст, полипрагмазия, прием сахароснижающих препаратов и варфарина [11]. Наше исследование также подтвердило, что возраст пациента, количество постоянно принимаемых ЛП, прием препаратов определенных групп (для лечения СД и заболеваний щитовидной железы) повышают относительный риск возникновения непреднамеренных расхождений в назначениях при поступлении. В исследовании популяции плановых хирургических пациентов [32] по данным множественного регрессионного анализа количество принимаемых ЛП (OR 1,16; 95%-й CI: 1,04–1,30) и наличие респираторных заболеваний (OR 4,25; 95%-й CI: 1,52–11,83) повышали шансы возникновения непреднамеренных расхождений при поступлении. В полученных нами множественных логистических моделях только количество постоянно принимаемых ЛП статически значимо повышало шансы развития расхождений при поступлении.

218

Полученные многофакторные линейные регрессионные модели способны предсказать изменчивость в 35 и 56% случаев при поступлении и при выписке соответственно. Данный факт открывает перспективу для поиска дополнительных независимых факторов, способных повлиять на количество непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП, для последующего построения более качественных регрессионных моделей.

Ограничения исследования

В наше исследование были включены только пациенты, госпитализируемые для хирургического вмешательства. Эта категория пациентов более уязвима к возникновению непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП, чем пациенты терапевтического профиля. Критерий плановой госпитализации также является фактором, ограничивающим возможность экстраполяции полученных результатов на всю популяцию хирургических пациентов.

Заключение

Продемонстрированная в работе широкая распространенность непреднамеренных расхождений в назначениях ЛП (у более 70% пациентов при поступлении и 90% при выписке) свидетельствует о том, что для сокращения количества лекарственных ошибок и профилактики предотвратимых НЛС в стационаре необходимо внедрение такой меры, как сверка лекарственных назначений.

Выявленные факторы риска возникновения расхождений в назначении ЛП могут использоваться для идентификации категорий пациентов, наиболее подверженных

возникновению ошибок лекарственной терапии на разных этапах оказания медицинской помощи, и повышения безопасности пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90014.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.Д. Нигматкулова — разработка дизайна исследования, сбор, анализ, статистическая обработка и интерпретация данных, поисково-аналитическая работа, написание текста рукописи; Е.Б. Клейменова — разработка концепции исследования, внесение методологических правок, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение на представление рукописи; Л.П. Яшина — поисково-аналитическая работа, статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания; Д.А. Сычев — внесение методологических правок, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение на представление рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы статьи выражают благодарность В.А. Отделену за помощь при статистической обработке результатов и О.Д. Коновой за помощь с переводами.

ЛИТЕРАТУРА

- Institute for Healthcare Improvement. Medication Reconciliation Review. IHI, 2004. 5 p. [assessed: 15 January 2020]. Available from: <http://www.ihi.org/resources/Pages/Tools/MedicationReconciliationReview.aspx>
- Sullivan C, Gleason KM, Rooney D, et al. Medication reconciliation in the acute care setting: Opportunity and challenge for nursing. *J Nurs Care Qual.* 2005;20(2):95–98. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00001786-200504000-00001>
- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(3):S360–S372. doi: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009001500003>
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Using medication reconciliation to prevent errors. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2006;32(4):230–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(06\)32030-2](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(06)32030-2)
- Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ.* 2005;173:510–515. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.045311>
- Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. National Institute for Health and Care Excellence. 2020. January 23. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/chapter/1-Recommendations#medicines-reconciliation>
- Medication reconciliation. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare. 2020. January 15. Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/medication-safety/medication-reconciliation>
- Canadian Council on Health Services Accreditation. Required Organizational Practices (ROP) Handbook 2017. Version 2. 2020. January 23. Available from: <https://accreditation.ca/required-organizational-practices/>
- WHO Collaborating Centre for Patient Safety. The High 5s Project – Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. WHO, 2014. 36 p. [assessed: 21 May 2020]. Available from: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf>
- Hospital: 2020 National Patient Safety Goals. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. 2020. May 22. Available from: <https://www.jointcommission.org/standards/national-patient-safety-goals/hospital-2020-national-patient-safety-goals/>
- Mazhar F, Akram S, Al-Osaimi YA, Haider N. Medication reconciliation errors in a tertiary care hospital in Saudi Arabia: admission discrepancies and risk factors. *Pharmacy Practice.* 2017;15(1):864. doi: <https://doi.org/10.18549/pharmpract.2017.01.864>
- Pascual O, Real J, Uriarte M, et al. Evaluation of medication reconciliation in a Trauma Unit. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* 2015;59:91–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recot.2014.07.003>
- Gonzalez-Garcia L, Salmeron-Garcia A, Garcia-Liro-la M, et al. Medication reconciliation at admission to surgical departments. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(1):20–25. doi: <https://doi.org/10.1111/jep.12403>
- Lazarus HM, Fox J, Evans RS, et al. Adverse drug events in trauma patients. *J Trauma.* 2003;54(2):337–343. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000051937.18848.68>
- Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Inter Med.* 2011;26(2):148–153. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1518-3>

16. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(3):216–223. doi: <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.023622>
17. de Vries EN, Prins HA, Crolla RMPH, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1928–1937. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmsa0911535>
18. Roure Nuez C, González Navarro M, González Valdivieso J, et al. Effectiveness of a perioperative chronic medication reconciliation program in patients scheduled for elective surgery. *Medicina Clinica (Barc)*. 2012;139(15):662–667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.04.032>
19. Al-Jazairi AS, Al-Suhaibani LK, Al-Mehizia RA, et al. Impact of a medication reconciliation program on cardiac surgery patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25(9):579–585. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492317738382>
20. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, et al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1414. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0687-9>
21. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А., и др. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т. 24. — № 4. — С. 55–62. [Nazarenko GI, Kleymenova EB, Otdelenov VA, et al. Ispol'zovanie triggerov nezhelatel'nyh sobytij dlja vyjavlenija pobochnyh reakcij pri primenении lekarstvennyh sredstv v stacionare. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2015;24(4):55–62. (In Russ.)]
22. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):424–429. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.4.424>
23. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, et al. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Amer J Health-System Pharmacy*. 2004;61(16):1689–1695. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.16.1689>
24. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin. Pharmacy Therap*. 2016;41(2):128–144. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12364>
25. Cheema E, Alhomoud FK, Kinsara A, et al. The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193510. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193510>
26. Murphy EM, Oxencis CJ, Klauck JA, et al. Medication reconciliation at an academic medical center: implementation of a comprehensive program from admission to discharge. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(23):2126–2131. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp080552>
27. Al-Hashar A, Al-Zakwani I, Eriksson T, et al. Impact of medication reconciliation and review and counselling, on adverse drug events and healthcare resource use. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1154–1164. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0650-8>
28. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):565–571. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.5.565>
29. Boockvar KS, Blum S, Kugler A, et al. Effect of admission medication reconciliation on adverse drug events from admission medication changes. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):860–861. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.163>
30. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010003. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010003>
31. Bos JM, Kalkman GA, Groenewoud H, et al. Prediction of clinically relevant adverse drug events in surgical patients. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201645. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201645>
32. Ebbens MM, Gombert-Handoko KB, Al-Dulaimy M, et al. Risk factors for medication errors at admission in preoperatively screened patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:272–278. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4380>

220

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нигматкулова Мария Дмитриевна [Maria D. Nigmatkulova]; адрес: 117593, Москва, Севастопольский пр., д. 66 [address: 66 Sevastopol'skiy prosp., 117593, Moscow, Russia]; e-mail: mnigmatkulova@gmail.com, SPIN-код: 2263-3980, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8840-4904>

Клейменова Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Kleymenova, MD, PhD]; e-mail: e.kleymenova@gmail.com, SPIN-код: 2037-7164, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8745-6195>

Яшина Любовь Петровна, к.б.н. [Liubov P. Yashina, PhD in Biology]; e-mail: lyashinal@yandex.ru, SPIN-код: 1910-0484, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1357-0056>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

В.В. Шкарин¹, Н.И. Брико²¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Современный взгляд на эволюцию понятия «эпидемиология». Аналитический обзор

В статье проанализирована эволюция взглядов на понятие «эпидемиология» в различных словосочетаниях, даны критическое обоснование и оценка отдельных групп определений «эпидемиологий», представлена обоснованная характеристика новых научных направлений в эпидемиологии. Разработаны и предложены дополнения и изменения в существующую структуру эпидемиологии с учетом современных научных данных, касающихся инфекционной и соматической патологии. Формирование новых направлений в эпидемиологии существенно обогатило ее не только в научном, но и в прикладном плане. Раздел «эпидемиология инфекционных заболеваний» формирует фундаментальность науки эпидемиологии, которая постоянно находится в стадии развития, чего нельзя сказать о неинфекционной эпидемиологии. С учетом современных тенденций предложено свое видение современной структуры эпидемиологии как науки. Эпидемиология неинфекционных болезней пока находится на более низкой ступени развития, чем эпидемиология инфекционных болезней. Она лишена полноценной теоретической основы, как в целом, так и по отдельным разделам. Нет и общепринятой в мировой медицинской науке эпидемиологической терминологии.

Ключевые слова: эволюция, терминология, структура эпидемиологии, новые направления, наука

Для цитирования: Шкарин В.В., Брико Н.И. Современный взгляд на эволюцию понятия «эпидемиология». Аналитический обзор. Вестник РАМН. 2021;76(2):221–230. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1500>

221

Введение

Понятие «эпидемиология» в различных сочетаниях или в отдельности постоянно встречается в медицинской литературе. При этом определения некоторых из них невозможно найти в словарях либо трактовка их не отвечает требованиям научной лексики или не отражает сути эпидемиологической науки. Особенно этим грешат отдельные представители клинической медицины, которые, не владея эпидемиологическими методами исследования, в основном трактуют понятие «эпидемиология» как «распространенность» того или иного соматического заболевания среди населения, т.е. фактически эксплуатируют этот термин как статистический показатель. Безусловно, это дискредитирует эпидемиологию

как науку, поскольку, как справедливо отмечено в одной из публикаций, «не может существовать несколько эпидемиологий» [1].

К сожалению, даже среди преподавательского звена медицинских вузов трактовка некоторых словосочетаний с термином «эпидемиология» не отражала сути определения, а иногда даже доходила до «эпидемиологической» нелепости определений. А этот аспект имеет особое значение в образовательной деятельности при подготовке будущих специалистов, когда формируется научно обоснованная и «эпидемиологическая» эрудиция специалиста. Любое научное понятие раскрывается в дефиниции с помощью терминов, которые фактически являются языком науки. Путаница в терминах вызывает непонимание сущности обсуждаемого явления. Эпидемиологическая

V.V. Shkarin¹, N.I. Briko²¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Modern View of the Evolution of the Concept of “Epidemiology”. Analytical Overview

The article analyzes the evolution of views on the concept of “epidemiology” in various phrases, provides a critical rationale and assessment of individual groups of definitions of “epidemiology”, presents a substantiated description of new scientific directions in epidemiology. Additions and changes to the existing structure of epidemiology have been developed and proposed, taking into account modern scientific data on infectious and somatic pathology. The formation of new directions in epidemiology has significantly enriched it not only in scientific but also in applied terms. The section “epidemiology of infectious diseases forms” the fundamentality of the science of epidemiology, which is constantly developing, which cannot be said about non-infectious epidemiology. Taking into account current trends, the author proposes his own vision of the modern structure of epidemiology as a science. The epidemiology of noncommunicable diseases is still at a lower stage of development than the epidemiology of infectious diseases. It lacks a full-fledged theoretical basis, both in general and in individual sections. There is no epidemiological terminology generally accepted in world medical science.

Key words: evolution, terminology, structure of epidemiology, new directions, science

For citation: Shkarin VV, Briko NI. Modern View of the Evolution of the Concept of “Epidemiology”. Analytical Overview. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):221–230. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1500>

терминология — это язык, на котором общаются врачи различных специальностей.

В научных публикациях и учебной литературе можно встретить ряд словосочетаний с термином «эпидемиология», авторы которых претендуют на определение эпидемиологической науки. Однозначно оценить суть некоторых из них весьма непросто. Так, имеются понятия, которые искажают суть эпидемиологии как науки (обратная эпидемиология, пропедевтическая эпидемиология), либо авторы придают ей сверхзначение среди медицинских наук (общемедицинская), или существенно сужают рамки науки (диагностическая эпидемиология), вплоть до абсурдного (сероэпидемиология), или отражают только часть науки или даже ее отдельное направление (географическая, ландшафтная эпидемиология), или придумывают гибрид из двух наук без какого-либо объяснения и определения (фармакоэпидемиология). В то же время понятие «глобальная эпидемиология» существенным образом характеризует проблемный характер, фундаментальность и мировую востребованность этой науки [2, 3].

На основе изучения доступной литературы прослежена эволюция взглядов за последние 50 лет на понятие «эпидемиология» среди специалистов этой науки, а также врачебного сословия клинического профиля и представлена обоснованность, а в ряде случаев дана критическая оценка бытовавших до сих пор попыток отождествлять отдельные словосочетания с наукой «эпидемиология». И наконец, с учетом современных тенденций предложено свое видение современной структуры эпидемиологии как науки.

Изучение сути представленных в литературе «эпидемиологий» показало, что их возможно классифицировать с некоторой долей условности на три группы по определенным признакам (см. таблицу).

Словосочетания с термином «эпидемиология» сомнительного научного содержания. Эта группа представляет

определенный интерес с точки зрения выяснения, какими аргументами руководствовались авторы по поводу своих определений той или иной «эпидемиологии» как науки. Начнем с «эпидемиологии катастроф», определение которой изложено в Большом словаре-справочнике [4]. По нашему мнению, оно является неприемлемым с научной точки зрения, не говоря уже о наукообразной лексике его изложения. Тем не менее приводим полностью его содержание: «Эпидемиология катастроф — самостоятельное научное направление и область практической деятельности, изучающие эпидемический процесс, проявляющийся при некоторых специфических социальных и природных условиях, сущность которого определяется эволюционно обусловленным взаимодействием возбудителя паразита и человека на видовом уровне в сложных условиях чрезвычайной ситуации».

Обратная эпидемиология. Впервые этот термин был применен в 2003 г., когда ряд исследователей [5] обнаружил связь между недостаточным питанием и неблагоприятным исходом у пациентов на диализе, которая отличается от наблюдающейся у людей без терминальной стадии почечной недостаточности.

В современной отечественной эпидемиологии указанный термин практически не употребляется, поскольку далеко не ясен по своей сути и в связи с отсутствием эпидемиологической обоснованности.

Радиационная эпидемиология. Определение данного понятия в научной литературе мы не нашли. Скорее всего это область гигиены. Однако по специальности «радиационная эпидемиология» на одной из сессий Российской академии медицинских наук состоялись выборы в члены академии.

Фармакоэпидемиология [6] — это гибрид двух наук. Определения этого термина в литературе не обнаружено.

222

Таблица. Классификация понятия «эпидемиология» в публикациях XX и XXI вв.

Понятия, определяющие суть эпидемиологии как науки с разных позиций, ее разделы и направления	Термины, определяющие диагностические методы в эпидемиологии. Диагностическое направление	Понятия с сомнительным научным обоснованием эпидемиологии как науки или его отсутствие
1. Эпидемиология инфекционных болезней	1. Диагностическая	1. Радиационная
2. Эпидемиология неинфекционных болезней	2. Молекулярная	2. Педиатрическая
3. Глобальная	3. Генетическая	3. Общественная
4. Интеграционная	4. Геномная, метагеномная	4. Социальная
5. Общая	5. Серологическая	5. Обратная
6. Частная	6. Аналитическая	6. Фармакоэпидемиология
7. Военная	7. Количественная	7. Эпидемиология катастроф
8. Экологическая	8. Дескриптивная (описательная)	8. Профессиональная
9. Госпитальная	9. Географическая	9. Коммунальная
10. Клиническая	10. Ландшафтная	10. Промышленная
11. Эпидемиология сочетанных инфекций	11. Пространственная	11. Эпидемиология общественного питания
12. Эпидемиология комплексной коморбидности	12. Экспериментальная	12. Эпидемиология городов
	13. Интеграционная	13. Эпидемиология водоснабжения
		14. Общественная
		15. Пропедевтическая

Общественная эпидемиология. Определения данного понятия в литературе не выявлено. Оно появилось в публикации отечественных эпидемиологов [7], утверждавших что «...эпидемиология за последние годы приобрела черты общественной науки и должна соответствовать потребностям общества». А разве до этого заявления эпидемиология как наука не «соответствовала потребностям общества»? Разве не эпидемиологи жертвовали своими жизнями на полях «эпидемических битв»? И наконец, в работе нет ясности, какие конкретно «... черты общественной науки приобрела эпидемиология за последние годы»?

Социальная эпидемиология. Это словосочетание появилось в публикации 1989 г., в которой автор [8] утверждал, что «социальная эпидемиология является разделом науки «эпидемиология». В свою очередь, этот «раздел» он подразделил на подразделы: «коммунальная эпидемиология», «эпидемиология городов», «эпидемиология водоснабжения», «эпидемиология общественного питания», «профессиональная эпидемиология» и др.». Каждой из них дано обоснование, с которыми нельзя согласиться исходя из положений общей эпидемиологии. Возможно, их можно расценивать с позиций применения эпидемиологического метода. При этом следует отметить большую значимость для эпидемиологии интеграции с рядом таких наук, как демография, экономика, социология, что позволяет оценить и учесть принципиальную значимость социальных условий жизни населения для возникновения, развития и угасания эпидемического процесса. В то же время нет никакой надобности «пришлепывать» к ним термины «эпидемиология» и тем самым дискредитировать эпидемиологию как науку.

Термины, определяющие диагностические методы в эпидемиологии. «Диагностическая эпидемиология»

Фактически это использование различных диагностических методов исследования в целях идентификации возбудителя в организме человека и окружающей среде: бактериологический, вирусологический, паразитологический, микроскопический, иммунологический, биологический, биохимический, а также различные методы аналитического характера и экспериментальной медицины. Все они достаточно подробно изложены в учебниках, руководствах и учебно-методической литературе.

Однако совершенствование эпидемиологического надзора невозможно без внедрения новых технологий идентифицирования возбудителя, поскольку в современных условиях этиология ряда инфекционных состояний (50% и более) остается невыясненной. Выход на новый уровень диагностики инфекционной патологии представлен молекулярно-генетическими технологиями, составляющими основу предиктивной и персонализированной медицины.

Генетическая эпидемиология. Данный термин нам встретился впервые в публикации В.П. Пузырева (2000) [9]. В этой и последующих своих работах автор отмечал роль эпидемиологии как науки при изучении различных факторов в формировании комплексной коморбидности (сочетанной соматической и инфекционной патологии человека) с позиций генетики. Особое место среди коморбидных заболеваний отводится так называемым синтропиям. Под синтропией понимается «взаимная склонность», притяжение друг к другу двух и более болезней, в основе которых лежит наличие синтропных генов.

Позднее в 2013 г. появились понятия «**геномная, метагеномная эпидемиология**» [10]. Как отмечает Н.И. Брико, «сегодня мы уже вошли в метагеномную эру изучения мира патогенных бактерий и вирусов. Вместо поиска отдельных возбудителей имеется возможность открыть в любом образце биологического материала многовидовой спектр генетического материала (метагеном) с последующей его идентификацией по видам, субтипам, генетическим линиям» [11].

Все это достигается без культивирования бактерий и вирусов благодаря приемам амплификации и полного секвенирования всего метагенома. Внедрение секвенирования нового поколения, создание обобщенных генетических и клинических баз данных означают переход к персонализированной медицине ближайшего будущего, в которой основную роль в профилактике психосоматических и инфекционных заболеваний, их диагностике и лечении будет иметь информация об особенностях индивидуального генома человека, его «генетического паспорта» [11, 12].

Молекулярная эпидемиология [13, 14] — некорректное сочетание двух терминов. Фактически речь идет о молекулярно-генетических методах диагностики, основанных на обнаружении в исследуемом материале родо- или видоспецифических последовательностей ДНК и РНК микроорганизма, выявление которых позволяет определить наличие возбудителя в материале больного. Эти методы определяют причины, условия и механизмы формирования эпидемически значимых вариантов патогенных микроорганизмов в организме хозяев и окружающей среде.

Серологическая эпидемиология [14] — это с точки зрения научной лексики неудачное сочетание терминов, в принципе означающее использование различных иммунологических тестов для оценки состояния коллективного и индивидуального иммунитета и влияния его на динамику заболеваемости той или иной инфекцией. В лексике эпидемиологов это словосочетание не применяется.

Экспериментальная эпидемиология — методы, используемые для оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий. Различают эпидемиологические эксперименты — естественный (исследование типа «до—после»), клинический, контролируемый, неконтролируемый, полевой, строго контролируемый, шифрованный [15, 16].

Географическая эпидемиология [17, 18] — часть диагностического направления общей эпидемиологии, изучающая особенности распространения инфекционных и неинфекционных болезней в зависимости от природно-климатических, социально-экономических и других особенностей различных географических зон. Сегодня медицинская картография широко применяется в эпидемиологических исследованиях и способствует проверке гипотез по определению факторов, связанных с распространением заболеваний (например, источники воздействия, социальные детерминанты). Как средство коммуникации, карта используется для выделения групп населения, подверженных риску заболевания, или для прогнозирования развития ситуации. Эти возможности медицинских карт часто дополняются геостатистическими инструментами пространственного анализа и визуализации.

Пространственная эпидемиология — по сути, это та же эпидемиологическая география.

Ландшафтная эпидемиология [18] является частью географической эпидемиологии. Имеет значение при изучении инфекций с природной очаговостью.

Количественная эпидемиология предполагает использование математико-статистических методов для решения задач эпидемиологического анализа заболеваемости инфекционной и неинфекционной этиологии [19]. В последние годы проводились интенсивные исследования по разработке методов математического моделирования эпидемиологического процесса, созданию электронных баз и атласов ряда инфекций, внедрению геоинформационных систем.

Аналитическая эпидемиология — часть общей эпидемиологии, посвященная выявлению причинно-следственных связей с помощью специальных методов (когортные исследования, исследования типа «случай—контроль» и др.) [19].

Дескриптивная (описательная) эпидемиология — часть общей эпидемиологии, посвященная характеристике эпидемиологических явлений с помощью статистических, лабораторных и других неспециальных методов исследования [19].

Словосочетания с термином «эпидемиология», определяющие или не определяющие суть науки

Глобальная эпидемиология. В 2008 г. вышла в свет монография Б.Л. Черкасского «Глобальная эпидемиология» [2]. Однако в ней конкретного определения этого термина нет. Фактически автор отождествляет это понятие с глобальным эпидемиологическим процессом. По его представлению, это означает «...потенциальную возможность распространения данной инфекционной болезни между странами и характеризуется наличием предпосылок и предвестников возникновения этого явления». Фактически глобальный эпидемиологический процесс при ряде инфекционных болезней следует признать современной социологической парадигмой, что подтверждает пандемия гриппа («испанка» в 1918–1920 гг. и «свиной грипп» в 2009–2010 гг.) и новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Все основные аспекты глобализации — экологические, экономические, демографические, технологические, политические — тесно взаимосвязаны, опосредованно или напрямую влияя как на распространенность инфекций, вплоть до их пандемического характера, а также и на возможность формирования новых нозологий инфекционного генеза. Этому вопросу была посвящена работа Н.И. Брико, В.И. Покровского [20], развивающая данную проблему на современном этапе, где, наряду с другими работами [21, 22], предсказывается неутешительный эпидемиологический прогноз, связанный с ускорением темпов эволюционных процессов в инфекционной патологии. Результат этого — ежегодное появление одной-двух, а иногда и более новых инфекций, которые в некоторых случаях представляют мегалобальное значение (COVID-19). В рамках Генеральной Ассамблеи ООН в 2020 г. объявлено, что 27 декабря станет Всемирным днем готовности к эпидемиям. День для праздника выбран неслучайно — именно 27 декабря мир узнал о новом коронавирусе. Возникшая в 2020 г. пандемия не будет последней, поэтому мировому сообществу необходимо укреплять системы охраны здоровья и готовиться к новым чрезвычайным ситуациям.

Эпидемиология — общемедицинская наука. Как мы отмечали ранее [22], в последние два-три десятилетия XX и начале XXI в. ряд ученых объявил эпидемиологию «общемедицинской» наукой [7, 23–26]. Однако никто из них не дал определения, что это такое. Никто из них не от-

ветил на этот вопрос ни в публикациях, ни в публичных дискуссиях, когда он задавался авторам на том или ином научном форуме. В принципе, это понятно, поскольку «общемедицинской» может быть только одна наука — медицина. В результате дискуссии было выработано согласованное мнение ведущих эпидемиологов страны, отраженное в паспорте научной специальности 14.02.02 «эпидемиология», — это *фундаментальная* медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины [27]. Это же положение сохранено и в обсуждаемом сегодня новом варианте паспорта.

Пропедевтическая эпидемиология — научной точки зрения это весьма некорректное словосочетание. В недалеком прошлом его употребление имело место среди отдельных эпидемиологов преподавательского корпуса медицинских вузов. Напомним, что принятый в клинике термин «пропедевтика» означает введение, предварительное обучение — это вводный курс в специальную дисциплину. Пропедевтика, как правило, сжато, схематически и в элементарной форме излагает какую-либо клиническую дисциплину. После критических замечаний данное словосочетание в публикациях встречается редко.

Прикладная (практическая) эпидемиология означает использование всех имеющихся в эпидемиологии методов в практической деятельности врача-эпидемиолога [19].

Интеграционная эпидемиология — по сути, метод эпидемиологии, представленный авторами как интеграционный [28, 29]. Содержание его заключается в проведении сопряженного (скоординированного) ретроспективного анализа заболеваемости разными инфекциями по одним и тем же параметрам и в один временной период. Это позволяет, по мнению авторов, не только определить, как указанное взаимодействие отражается на проявлениях эпидемиологического процесса, но и выявить вероятность предполагаемых взаимодействий между паразитарными системами. В качестве подтверждения успешности этого метода авторы приводят свои данные и других исследователей. Так, взаимодействие вируса гриппа и других респираторных вирусов с бета-гемолитическим стрептококком А (БГСА) обеспечивает усиление его вирулентности и последующей активации эпидемиологического процесса (запуск интеграционного механизма) [29]. При этом следует отметить, что высказанное положение нуждается в серьезной научной проработке с получением соответствующих фактических данных.

Эпидемиологии инфекционных болезней (классическая эпидемиология). Более 10 лет назад, впрочем, как и в настоящее время, мы отмечаем [22, 11], что эпидемиология инфекционных болезней — динамично развивающаяся фундаментальная наука. Каждый год появляются новые инфекционные болезни [30], которые требуют особого эпидемиологического изучения в тесной интеграции с другими науками, разработки порой глобальных мер борьбы с ними, как, например, с COVID-19. Постоянно разрабатываются и совершенствуются новые методы диагностики и исследования (метагеномные, молекулярно-генетические, иммунологические и др.), развивается представление о таком сложном социально-биологическом комплексе, как эпидемиологический процесс, его глобализации, циркуляции возбудителей, о «социальной» роли микроорганизмов, о роли тех или иных источников возбудителей инфекции, о путях передачи, совершенствуются математические методы моделирования эпидемиологического процесса. Цифровизация всех областей жизни, в том числе и медицины, разработка и внедрение новых технологий анализа больших баз данных позволяют на-

деться на своевременное и надежное прогнозирование формирования и появления новых инфекций или осложнения эпидемической ситуации по проблемным нозологиям инфекционного генеза.

В соответствии с действующим сегодня паспортом научной специальности 14.02.02, **эпидемиология** — это фундаментальная медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины и изучающая причины возникновения и особенности распространения болезней (как инфекционных, так и неинфекционной природы) в обществе с целью применения полученных знаний для решения проблем здравоохранения (профилактики заболеваемости) [27]. В этом отношении эпидемиологические исследования составляют основу профилактической деятельности в отношении любых распространенных патологических состояний человека. В литературе [31] есть выражение «эпидемиология — диагностическая дисциплина общественного здравоохранения». Эпидемиологический метод, сформировавшийся в недрах эпидемиологии инфекционных болезней, оказался эффективным при изучении закономерностей распространения среди населения болезней неинфекционной природы. В этой связи эпидемиологические исследования служат инструментом, помогающим принимать управленческие решения в сфере общественного здравоохранения, основанные на научных данных, вскрытых причинно-следственных связях и здравом смысле.

Изучение и анализ с различных позиций представленных понятий эпидемиологии или словосочетаний с данным термином позволяют внести некоторые изменения и дополнения в представленную нами ранее [20, 22] структуру эпидемиологической науки (см. рисунок). В основном это касается так называемых направлений, которые фактически давно определились в недрах клас-

сической эпидемиологии, а также новых направлений, которые уже сформировались или находятся в стадии становления. Все разделы и направления развития эпидемиологии так или иначе являются базисом управления эпидемическим процессом и перманентного мониторинга по контролю за инфекционными болезнями.

Согласно современным представлениям, структура эпидемиологии инфекционных болезней включает три раздела — общую эпидемиологию, частную и военную.

Общая эпидемиология — это раздел классической эпидемиологии, включающий эпидемиологический подход к изучению болезней человека, эпидемиологическую диагностику и эпидемиологические исследования, управление и организацию профилактической и противоэпидемической деятельности [32]. В общей эпидемиологии инфекционных болезней систематически происходит развитие теоретической базы: проблемы эволюции инфекционной патологии, теоретические обобщения глобализации эпидемического процесса, влияния инфекций на демографические и социальные процессы, систематизация данных по новым инфекциям, интеграция и дифференциация в эпидемиологии, эпидемиологические особенности сочетанных инфекций и комплексной коморбидности, теоретические воззрения на дезинфекцию, дезинсекцию и дератизацию, вопросы классификации инфекционных болезней, развитие иммунопрофилактики, проблемы ликвидации отдельных инфекций, научное прогнозирование формирования новых инфекций, совершенствование системы эпидемиологического надзора и другие проблемы общей эпидемиологии.

По сравнению с отечественной школой эпидемиологии следует отметить очень слабое освещение теоретических вопросов общей эпидемиологии, а также недо-



Рисунок. Структура современной эпидемиологии

статочную проработку вопросов частной эпидемиологии инфекционных болезней [33] в фундаментальных трудах как американской [34, 35], так и европейской [36, 37] школы эпидемиологии. В то же время к положительным аспектам этих школ следует отнести эпидемиологический подход к изучению как инфекционных, так и неинфекционных болезней, а также широкое применение статистических методов в эпидемиологии.

Частная эпидемиология — это раздел эпидемиологии инфекционных болезней, изучающий закономерности эпидемического процесса отдельных инфекций и разрабатывающий способы (методы и средства) снижения и контроля, а в отдельных случаях и ликвидации заболеваемости каждой из них [19].

Особое внимание привлекают новые инфекции, патогенетические связи инфекционной и неинфекционной патологии, эволюционные изменения эпидемических процессов отдельных групп или отдельных инфекций. Систематически расширяется перечень инфекционных болезней, накапливаются новые знания по этиологии, клинике, диагностике, эпидемиологическим особенностям и профилактике различных групп заболеваний инфекционного генеза.

Военная эпидемиология — раздел эпидемиологии и отрасли военной медицины, изучающая причины и условия развития эпидемического процесса инфекционных болезней в воинских контингентах, разрабатывающая и обосновывающая мероприятия по предупреждению заноса инфекций в войска, а в случае их возникновения — ликвидации эпидемических очагов, снижению общего уровня инфекционной заболеваемости и предупреждению выноса инфекции из войск [38–40].

Морская эпидемиология [41] — раздел эпидемиологии, где рассматриваются особенности эпидемического процесса в ограниченных воинских и гражданских контингентах, длительное время находящихся в замкнутом пространстве различных судов (надводных и подводных), а также специфика профилактических и противоэпидемических мероприятий в мирное и военное время.

Научно-практические направления в эпидемиологии инфекционных болезней

В представленной обновленной структуре эпидемиологии (см. рисунок) с определенной долей условности нами обозначено девять направлений ее развития. Кроме них частью профилактического направления являются такие дисциплины, как вакцинология, которая одновременно составляет часть иммунологического направления. Особое место как в профилактическом, так и противоэпидемическом направлениях занимает так называемая дезинфектология, которая включает в себя три самостоятельные дисциплины: дезинфекцию, дезинсекцию и дератизацию. И наконец, в структуре эпидемиологии появилось четыре новых научных направления. Размер статьи не позволяет нам подробно остановиться на каждой из них, поэтому коротко коснемся только отдельных направлений.

Экологическое направление (экологическая эпидемиология). Как считал Б.Л. Черкасский [17], «понятие “экологическая эпидемиология” характеризует изучение природных и социальных факторов окружающей среды (факторов риска) на здоровья населения, т.е. проблему, традиционно входящую в среду интересов гигиены. Использование же при этом эпидемиологического метода

повышает эффективность и научную обоснованность полученных результатов».

Понятие «экологическая эпидемиология», подробно рассмотренное в работе В.Ю. Литвина, А.Л. Гинцбурга [42], понимается как «...популяционная динамика возбудителей (численность, гетерогенность, изменчивость популяций)». Экологическое направление в эпидемиологии поддерживал В.М. Жданов, который считал, что эпидемиология инфекционных болезней начинается с экологии возбудителей в человеческом обществе [43].

В то же время, как полагают некоторые исследователи [29], изучение взаимоотношений различных микроорганизмов в условиях биоценозов и их влияния на проявления эпидемического процесса следует отнести к экологическому направлению в эпидемиологии. Исследования этого направления, безусловно, способствуют познанию формирования эпидемически значимых возбудителей инфекций в окружающей среде и организме хозяина, а также факторов, определяющих возможности заражения людей.

С этих позиций можно рассматривать три эпидемиологические задачи: 1) изучение экологии того или иного возбудителя инфекции, 2) влияние тех или иных антропогенных факторов на существование и изменение окружающей среды и 3) изучение их взаимоотношений между собой. В настоящее время первым двум задачам уделяется определенное внимание. В то же время исследования, направленные на выяснение третьей задачи, пока носят фрагментарный характер. На это еще в конце прошлого века обращали особое внимание ведущие эпидемиологи нашей страны [44]: «...Глубокие экологические “корни” инфекционной патологии до сих пор не привлекают должного внимания, оставаясь слабо изученными, в частности “уход” и “приход” различных инфекционных болезней, как правило, не осмысливается с экологических позиций».

Появляются новые направления в эпидемиологии. **Госпитальная эпидемиология** — это эпидемиология заболеваний, обусловленных пребыванием пациентов в больнице и вызванных не только патогенными, но и условно патогенными микроорганизмами, госпитальными штаммами микроорганизмов, распространение которых принципиально отличается от распространенных традиционных инфекций [32].

Клиническая эпидемиология, по мнению зарубежных авторов [45], определялась как исследования, посвященные диагностике, распространенности, естественному течению, лечению и профилактике болезней, основанных на эпидемиологических методах.

В настоящее время это научное направление в эпидемиологии включает в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно обоснованной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики, для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента [11, 46].

Задачей клинической эпидемиологии прежде всего является разработка эпидемиологически обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, прогноза течения болезни, методов лечения и профилактики. Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, применимы для эпидемиологического обоснования профилактических программ в отношении инфекционных и неинфекционных болезней. В структуре учреждений здравоохранения практический аспект клинической эпидемиологии пока не реализован. Наиболь-

ший прогресс достигнут в части преподавания данного направления в эпидемиологии [11, 47].

Эпидемиология сочетанных инфекций — новое направление в эпидемиологии инфекционных болезней. По нашему мнению, сочетанная инфекция — это процесс антагонистических отношений нескольких патогенов с макроорганизмом с учетом влияния различных форм взаимодействия между самими возбудителями [48].

Особо следует отметить неуклонный рост сочетанных инфекций, в первую очередь новых [49–51], что можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии. В свою очередь, это ведет к смене в теории инфектологии и эпидемиологии от доминирующего представления о моноэтиологичности к парадигме полиэтиологичности инфекционной патологии, влекущей многочисленные качественные изменения как в эпидемическом, так и инфекционном процессах, которые касаются биологии возбудителя, патогенетических особенностей формирования сочетанной патологии, более тяжелой клиники заболеваний, полипрагмазии, изменения эпидемиологических детерминант и др.

Полиэтиологичность инфекционной патологии по сравнению с моноэтиологичностью имеет более сложное внутреннее содержание формирования патологии с далеко не ясным пониманием взаимоотношения возбудителей разных видов как между собой, так и одновременно с макроорганизмом, а также более сложным содержанием связанных (сопряженных) эпидемических процессов. В свою очередь, это вызывает и более сложную задачу прогнозирования эпидемической обстановки той или иной группы сочетанной патологии на ближайшую и особенно на отдаленную перспективу [51].

Эпидемиология коморбидных состояний — новейшее научное направление в эпидемиологии. Это сложное состояние патологии человека, характеризующееся одновременным или чаще последовательным сочетанием психосоматической и инфекционной патологии, которое может иметь место при сочетании одной или более инфекционных болезней в комплексе с психосоматическими нозологиями, состоящими из одной и более единиц [52]. Фактически это пока мало изученная форма патологии человека, которая требует особого внимания многих специалистов [52, 53].

Число больных с коморбидностью увеличивается с каждым годом [54, 55]. При этом доказано существенное изменение клинической картины и течения основного заболевания, что осложняет диагностику сопутствующих, характер и тяжесть осложнений, увеличивает вероятность летального исхода. У значительного числа пациентов число сочетанных инфекционных и соматических болезней достигает 15 и более, которые в большинстве своем заканчиваются летальным исходом. У пациентов с сочетанной патологией имеет место значительное увеличение сроков лечения, достигающих в отдельных случаях нескольких месяцев. При этом имеют место неизбежная полипрагмазия и ее тяжелые последствия [56, 57].

Внутренняя группа инфекций, формируя сочетанную патологию, существенно влияет негативно на демографические процессы, о чем свидетельствует наличие в стране около 5 млн бесплодных пар репродуктивного возраста, что привело, наряду с другими причинами, к критическому снижению рождаемости.

В настоящее время сочетанные инфекционные болезни с соматической патологией отсутствуют как в классификации заболеваний, так и в системе государственной

регистрации и учета, вследствие чего существенно затрудняется и объективная оценка коморбидной патологии в целом.

Сочетанная патология — одно из самых перспективных научных направлений в современной эпидемиологии инфекционной и неинфекционной патологии. Именно здесь просматриваются все теснейшие интегративные связи научного и практического плана двух разделов эпидемиологии со всех точек зрения. Именно это направление по-настоящему встраивает эпидемиологию неинфекционных заболеваний в устоявшуюся, стройную научную систему классической эпидемиологии.

Эпидемиология неинфекционных болезней. В конце XX и начале XXI в. это направление имело немало сторонников. Одно из первых определений этого понятия дано ведущими отечественными эпидемиологами [44]: «Эпидемиология неинфекционных заболеваний — это применение эпидемиологического метода для изучения различных по своей природе неинфекционных явлений, касающихся здоровья населения».

После дискуссии особым директивным документом она фактически была определена структурным разделом науки «эпидемиология». Исходя из этого в сферу интересов данной науки должна входить вся патология человека. А посылна ли такая «ноша» одной науке — «обновленной» эпидемиологии?

Структура эпидемиологии неинфекционных болезней состоит из двух разделов: общей и частной эпидемиологии. За последние два десятилетия каких-либо предложений по ее дополнению или изменению в литературе нами не отмечено.

Мы и другие коллеги [11, 58, 59] отмечали ранее, что эпидемиология неинфекционных болезней пока находится на более низкой ступени развития, чем эпидемиология инфекционных болезней. Она лишена полноценной теоретической основы, как целом, так и по отдельным разделам. Нет и общепринятой в мировой медицинской науке эпидемиологической терминологии, а используемые западными эпидемиологическими школами дефиниции не всегда рациональны или однозначны.

В плачевном состоянии был и остается практический аспект этого раздела эпидемиологии. В структуре органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора таких специалистов нет. Пока эпидемиология неинфекционных болезней не нашла признания в государственных структурах, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор [58]. Не исключено, что чрезмерный энтузиазм в области эпидемиологии неинфекционных болезней некоторых эпидемиологов, в первую очередь из преподавательской среды медицинских вузов, ослабил внимание к изучению фундаментальных основ эпидемиологии инфекционной патологии и особенно в сфере формирования новых инфекций и борьбы с ними. В самом начале XXI в. мы настойчиво убеждали радикальных сторонников «неинфекционной эпидемиологии», что классическая эпидемиология не только не утратила своей актуальности, но ее значение в ближайшем и отдаленном будущем будет возрастать, что не нужно забывать о превалировании инфекционной составляющей в общей патологии человека [21, 22, 58, 60]. И, конечно, следует постоянно помнить о трагических временах «нашествия» отдельных инфекций с их возможностями быстрого распространения по Земному шару, высокой летальностью, отсутствием ресурсов лечения и профилактики, дезорганизации в экономике, вызывать социальный стресс, что никогда не наблюдалось в мире ни при одной сомати-

ческой патологии. К большому сожалению, современная действительность жестко, даже жестоко подтвердила наш прогноз, что и продемонстрировала сегодня пандемия коронавирусной инфекции.

Никто не может гарантировать, что это может не повториться в будущем с другой новой инфекцией, которая, по мнению В.В. Покровского [61], «...оживит теорию эпидемиологии и ее появление целесообразно активно использовать для развития ее как фундаментальной науки».

Заключение

Итак, по сути, за эволюцией системы взглядов на различные определения словосочетаний с понятием «эпидемиология» прослеживается и развитие самой эпидемиологии как науки и ее роли как в системе медицинских наук, так и в социальной сфере общества. С этих позиций мы сделали попытку дополнить и оптимизировать существующую структуру эпидемиологии. Раздел «эпидемиология инфекционных заболеваний» фактически во всех отношениях представляет науку эпидемиологию. Именно этот раздел доминирует и формирует фундаментальность науки эпидемиологии, которая постоянно находится

в стадии развития, чего нельзя сказать о неинфекционной эпидемиологии.

Формирование новых направлений в эпидемиологии существенно обогатило ее не только в научном, но и в прикладном плане. Одно из них (коморбидность) является важным доводом к сближению классической эпидемиологии с эпидемиологией соматической патологии, создавая фундамент обеспечения целостности эпидемиологической науки.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.В. Шкарин, Н.И. Брико — проработка идеи рукописи, написание текста, подготовка рукописи к печати. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусина Е.Б., Дроздова О.М., Цитко А.А. К дискуссии об эпидемиологии как науке // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2008. — № 5. — С. 17–19. [Brusina EB, Drozdova OM, Citko AA. To discussion about epidemiology as a science. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2008;5:17–18 (In Russ.)]
2. Черкасский Б.Л. *Глобальная эпидемиология*. — М.: Практическая медицина, 2008. — 446 с. [Cherkasskij BL. *Global'naya epidemiologiya*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2008. 446 p. (In Russ.)]
3. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — № 4. — С. 4–10. [Briko NI, Pokrovskij VI. Globalization and an epidemic process. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2010;4:4–10. (In Russ.)]
4. *Экология человека и профилактическая медицина: (мегазаврус — большой словарь-справочник)*; под общ. ред. И.Б. Ушакова. — Воронеж: ИПФ «Воронеж», 2001. — 487 с. [*Ekologiya cheloveka i profilakticheskaya medicina: (Megatezaurus — Bol'shoj slov.-sprav.)*; pod obshch. red. I.B. Ushakova. Voronezh: IPF «Voronezh»; 2001. 487 p. (In Russ.)]
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple J.D. *Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients*. *Kidney Int*. 2003;63:793–808.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова О.И., и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 3. — № 2. — С. 74–81. [Kozlov SN, Rachina SA, Domnikova OI, et al. Farmakoepidemiologicheskij analiz lecheniya vnebol'nichnoj pnevmonii v ambulatornyh usloviyah. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2000;3(2):74–81. (In Russ.)]
7. Шляхтенко Л.И., Лялина Л.В. Определение и предмет современной эпидемиологии // *Микробиология*. — 1997. — № 1. — С. 94–99. [Shlyahntenko LI, Lyalina LV. Opredelenie i predmet sovremennoj epidemiologii. *Mikrobiol*. 1997;1:94–99. (In Russ.)]
8. Гарин И.С. Социальная эпидемиология — основные цели и задачи // *Микробиология*. — 1989. — № 12. — С. 74–81. [Garin IS. Social'naya epidemiologiya — osnovnye celi i zadachi. *Mikrobiol*. 1989;12:74–81. (In Russ.)]
9. Пузырев В.П. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической кардиологии // *Вестник РАМН*. — 2000. — № 7. — С. 28–33. [Puzyrev VP. Sostoyanie i perspektivyv genomnyh issledovanij v geneticheskoy kardiologii. *Vestnik RAMN*. 2000;7:28–33. (In Russ.)]
10. Жебрун А.Б. Молекулярная, геномная, метагеномная эпидемиология: перспективы // *Инфекция и иммунитет*. — 2013. — Т. 3. — № 2. — С. 105–106. [Zhebrun AV. Molekulyarnaya, genomnaya, metagenovnaya epidemiologiya: perspektivy. *Infekciya i Immunitet*. 2013;3(2):105–106. (In Russ.)]
11. Брико Н.И. Теоретические обобщения в современной отечественной эпидемиологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. — 2018. — № 3. — С. 4–10. [Briko NI. Theoretical generalizations in modern Russian epidemiology. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2018;3:4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2018.3.4-10>
12. Коробко И.В. Персонализированная медицина — изменение парадигмы здравоохранения // *Вестник Росздравнадзора*. — 2018. — № 2. — С. 16–21. [Korobko IV. Personalized medicine: changing healthcare paradigm. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;2:16–21. (In Russ.)]
13. Зуева Л.П., Гончаров А.Е., Нарвская О.В. *Введение в молекулярную эпидемиологию инфекционных заболеваний*: учеб. пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.М. Мечникова, 2013. — 88 с. [Zueva LP, Goncharov AE, Narvskaya OV. *Vvedenie v molekulyarnuyu epidemiologiyu infekcionnyh zabolevanij*: uchebnoe posobie. Sankt Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU im. I.M. Mechnikova; 2013. 88 p. (In Russ.)]
14. Ахмадишина Л.В., Королева Г.А., Иванова О.Е., и др. Сероэпидемиология и молекулярная эпидемиология энтеровируса 71 типа в мире и в Российской Федерации // *Микробиология*. — 2013. — № 6. — С. 112–121. [Ahmadishina LV, Koroleva GA, Ivanova OE, et al. Seroepidemiology and molecular epidemiology of enterovirus type 71 in the world and the russian federation. *Mikrobiol*. 2013;6:112–121. (In Russ.)]
15. Шкарин В.В., Благодарова А.С. *Термины и определения в эпидемиологии*. — Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2015. — 319 с. [Shkarin VV, Blagonravova AS. *Terminy i opredeleniya v epidemiologii*. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2015. 319 p. (In Russ.)]

16. Брико Н.И., Бразжников А.Ю., Кирьянова Е.В., и др. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины*: учеб. пособие для врачей. — М., 2019. — 287 с. [Briko NI, Brazhnikov AYu, Kir'yanova EV, et al. *Klinicheskaya epidemiologiya i osnovy dokazatel'noj mediciny*: uchebnoe posobie dlya vrachej. Moscow; 2019. 287 p. (In Russ.)]
17. Заболотный Д.К. *Основы эпидемиологии*. М.-Л.: Гос. изд-во, 1927. [Zabolotnyj DK. *Osnovy epidemiologii*. Moskva-Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo; 1927. (In Russ.)]
18. Яшкуль В.К. Эпидемиологическая география // *Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней*: в 5 кн. — М.: Медицина, 1965. — Т. 5. — С. 46–77. [Yashkul' VK. *Epidemiologicheskaya geografiya*. V kn.: *Rukovodstvo po mikrobiologii, klinike i epidemiologii infektsionnyh boleznej*. Moscow: Medicina; 1965. T. 5. P. 46–77. (In Russ.)]
19. Черкасский Б.Л. *Эпидемиологический словарь*. — М., 2001. — 84 с. [Cherkasskij BL. *Epidemiologicheskij Slovar'*. Moscow; 2001. 84 p. (In Russ.)]
20. Брико Н.И., Покровский В.И. Структура и содержание современной эпидемиологии // *Микробиология*. — 2010. — № 3. — С. 90–95. [Briko NI, Pokrovskij VI. *Struktura i sodержanie sovremennoj epidemiologii*. *Mikrobiol.* 2010;3:90–95. (In Russ.)]
21. Шкарин В.В. Эволюция эпидемиологии. Что впереди? // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — № 4. — С. 7–10. [Shkarin VV. *Evoluciya epidemiologii. Chto vperedi?* *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2001;4:7–10. (In Russ.)]
22. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Концепция развития отечественной эпидемиологии. Вопросы для обсуждения // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 2. — С. 68–72. [Shkarin VV, Kovalishena OV. *The concept of Russian epidemiology development. Issues to be discussed*. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2009;2:68–72. (In Russ.)]
23. Далматов В.В., Стасенко В.Л. Тенденции развития отечественной эпидемиологии // *Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее*. — СПб., 2001. — С. 35–36. [Dalmatov VV, Stasenko VL. *Tendencii razvitiya otechestvennoj epidemiologii*. *Dostizheniya otechestvennoj epidemiologii v HKH veke. Vzglyad v budushchee*. Sankt Petersburg; 2001. P. 35–36. (In Russ.)]
24. Савилов Е.Д., Колесников С.И. Место эпидемиологии в изучении здоровья населения // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — № 4. — С. 43–46. [Savilov ED, Kolesnikov SI. *Mesto epidemiologii v izuchении zdorov'ya naseleniya*. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2001;4:43–46. (In Russ.)]
25. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*: учебник. — СПб.: Фолиант, 2005. — 752 с. [Zueva LP, Yafaev RH. *Epidemiologiya*: uchebnik. Sankt Petersburg: Foliant; 2005. 752 p. (In Russ.)]
26. Белов А.Б. Эпидемиология как «общемедицинская» диагностическая и профилактическая наука на современном этапе // *Медицинский альманах*. — 2012. — Т. 3. — № 22. — С. 31–36. [Belov AV. *Epidemiology as general medical diagnostic and prophylactic science at the present stage*. *Medicinskij Al'manah*. 2012;3(22):31–36. (In Russ.)]
27. Приказ Минобрнауки России от 23.10.2017 № 1027 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени» (зарегистрирован в Минюсте России 20.11.2017 № 48962). [Prikaz Minobrnauki Rossii ot 23.10.2017 № 1027 "Ob utverzhdanii nomenklatury nauchnyh special'nostej, po kotorym prisuzhdayutsya uchenye stepeni" (zaregistririvan v Minyuste Rossii 20.11.2017 № 48962). (In Russ.)]
28. Яковлев А.А. К дискуссии о причинах, условиях и механизме формирования заболеваемости // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — № 4. — С. 39–44. [Yakovlev AA. *On discussion about the cause, conditions, and mechanism of morbidity*. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2013;4:39–44. (In Russ.)]
29. Яковлев А.А., Лаптева Н.И. *Интеграционная эпидемиология инфекций с гемоконтактным механизмом передачи (ВИЧ, гепатиты В и С) на модели Республики Саха (Якутия)*. — Владивосток: Медицина ДВ, 2016. — 115 с. [Yakovlev AA, Lapteva NI. *Integracionnaya epidemiologiya infekcij s gemokontaktnym mekhanizmom peredachi (VICH, gepatity B i C) na modeli Respubliki Saha (Yakutiya)*. Vladivostok: Medicina DV; 2016. 115 p. (In Russ.)]
30. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. *Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы*. — Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2012. — 511 с. [Shkarin VV, Kovalishena OV. *Novye infekcii: sistematizaciya, problemy, perspektivy*. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2012. 511 p. (In Russ.)]
31. Gordon J. *Epidemiology: The diagnostic Discipline of Public Health*. *J R Sanit Inst.* 1954;74(7):445–454. doi: <https://doi.org/10.1177/146642405407400705>
32. Покровский В.И., Брико Н.И. Экологические и медицинские проблемы биологической безопасности // *Биозащита и безопасность*. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 10–20. [Pokrovskij VI, Briko NI. *Ekologicheskie i medicinskie problemy biologicheskoy bezopasnosti*. *Biozashchita i Bezopasnost'*. 2010;2(1):10–20. (In Russ.)]
33. Vetter NJ, Matthews I. *Epidemiology and Public Health Medicine*. London; 1999.
34. Kenrad EN, Williams CM, Graham NMH. *Infectious Diseases Epidemiology: Theory and Practice*. Sudbury, Massachusetts; 2005.
35. Virella G. *Microbiology, Immunology and Infectious Diseases*. New York; 1999.
36. Bhopal RS. *Concept of Epidemiology*. Oxford; 2002.
37. Czernichow P, Chaperon J, Le Coutour X. *Epidemiology. Basic knowledge. Article analysis*. Paris: Masson.; 2001. 443 p.
38. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В. *Военная эпидемиология: противоепидемическое обеспечение в военное время и при чрезвычайных ситуациях*. — М.: ВЕДИ, 2007. — 162 с. [Yushchuk ND, Martynov YuV. *Voennaya epidemiologiya: protivoepidemicheskoe obeshchenie v voennoe vremya i pri chrezvychajnyh situacijah*. Moscow: VEDI; 2007. 162 p. (In Russ.)]
39. Огарков П.И. (ред.). *Эпидемиология: учебник для курсантов и студентов по специальности «Лечебное дело»*. — СПб.: ВМедА, 2016. — 358 с. [Ogarkov PI. (red.). *Epidemiologiya: uchebnik dlya kursantov i studentov po special'nosti «Lechebnoe delo»*. Sankt Petersburg: VMedA, 2016. 358 p. (In Russ.)]
40. *Военная эпидемиология: учебник* / под ред. Ю.В. Лобзина, А.Я. Фисуна. — СПб.: ВМедА, 2020. — 200 с. [Voennaya epidemiologiya: uchebnik, pod red. Yu.V. Lobzina, A.Ya. Fisuna. Sankt Petersburg: VMedA; 2020. 200 p. (In Russ.)]
41. Яковлев А.А. *Морская эпидемиология*. — Владивосток: Медицина ДВ, 2004. — 132 с. [Yakovlev AA. *Morskaya epidemiologiya*. Vladivostok: Medicina DV; 2004. 132 p. (In Russ.)]
42. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л. Интегративные процессы в современной эпидемиологии // *Микробиология*. — 2002. — № 4. — С. 63–72. [Litvin VYu, Ginzburg AL. *Integrative processes in modern epidemiology*. *Mikrobiol.* 2002;4:63–72. (In Russ.)]
43. Жданов В.М. *Эволюция заразных болезней человека*. М., — 1964. [Zhdanov VM. *Evoluciya zaraznyh boleznej cheloveka*. Moscow; 1964. (In Russ.)]
44. Покровский В.И., Черкасский Б.Л., Солодовников Ю.П. *Эпидемический процесс в эпоху научно-технического прогресса. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней* / под ред. В.И. Покровского. — Т. 1: Вопросы общей эпидемиологии. — М., 1993. — С. 25–37. [Pokrovskij VI, Cherkasskij BL, Solodovnikov YuP. *Epidemicheskij process v epohu nauchno-tekhnicheskogo progressa. Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnyh boleznej*, pod red. V.I. Pokrovskogo. T. 1: Voprosy obshchej epidemiologii. Moscow; 1993. P. 25–37. (In Russ.)]
45. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины*: пер. с англ. — М.: Медиа

- Сфера, 1998. — 347 с. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical epidemiology. The basics of evidence-based medicine*. Moscow: Media Sphere; 1998. 347 p.]
46. Брико Н.И. Научно-практические и образовательные аспекты клинической эпидемиологии // *Вестник РАМН*. — 2012. — № 9. — С. 65–69. [Briko NI. Scientific, practical and educational aspects of clinical epidemiology. *Vestnik RAMN*. 2012;9:65–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.409>
 47. Брико Н.И., Бражников А.Ю., Кирьянова Е.В., и др. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины*: учеб. пособие для врачей. — М., 2019. — 287 с. [Briko NI, Brazhnikov AYu, Kir'yanova EV, et al. *Klinicheskaya epidemiologiya i osnovy dokazatel'noj mediciny*. Uchebnoe posobie dlya vrachej. Moscow; 2019. 287 p.] (In Russ.)]
 48. Шкарин В.В., Благодравова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*. — Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2017. — 397 с. [Shkarin VV, Blagonravova AS. *Epidemiologicheskie osobennosti sochetannyh infekcij*. Nizhnyj Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2017. 397 p. (In Russ.)]
 49. Kramer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995;14:721–723. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780140803>
 50. Manfred R, Calza L. Severe brain co-infection with *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in a young, otherwise healthy student recently immigrated from China. *Int J Infect Dis*. 2008;12(4):438–441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.09.009>
 51. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Новая эра в эволюции инфекционной патологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2018. — № 4. — С. 6–16. [Shkarin VV, Kovalishena OV. A new era in the evolution of infectious diseases. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2018;(4):6–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2018.4.6-16>
 52. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Квашнина Д.В. Комплексная коморбидность как актуальная проблема медицины // *Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения*. — Н. Новгород, 2019. — С. 127–132. [Shkarin VV, Kovalishena OV, Kvashnina DV. Kompleksnaya komorbidnost' kak aktual'naya problema mediciny. V kn.: *Nauchnoe obespechenie protivoepidemicheskoy zashchity naseleniya: aktual'nye problemy i resheniya*. Nizhnyj Novgorod; 2019. P. 127–132. (In Russ.)]
 53. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Микробиология*. — 2016. — № 4. — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Komorbidnost' v epidemiologii — novyj trend v issledovaniyah obshchestvennogo zdorov'ya. *Mikrobiol*. 2016;4:66–75. (In Russ.)]
 54. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for Pay for Performance. *JAMA*. 2005;294(6):716–724. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.294.6.716>
 55. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008;8:221. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-221>
 56. Белялов Ф.Н. Двенадцать тезисов коморбидности // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 12. — С. 69–71. [Belyalov FN. Dvenadcat' tezisev komorbidnosti. *Klinicheskaya Medicina*. 2009;12:69–71. (In Russ.)]
 57. Улюкин И.М., Мурачев А.А., Болехан В.Н., и др. Диагностика, диспансерное наблюдение и специфическое лечение коморбидных и тяжелых форм заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2017. — Т. 3. — № 59. — С. 69–71. [Ulyukin IM, Murachev AA, Bolekhan VN, et al. To the question about the diagnosis, medical observation and specific treatment of comorbid and severe forms of disease caused by the human immunodeficiency virus. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii*. 2017;3(59):69–71. (In Russ.)]
 58. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. О концепции развития отечественной эпидемиологии: пять лет спустя // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — № 1. — С. 9–14. [Shkarin VV, Kovalishena OV. Concept of the development of russian epidemiology: 5 years later. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2013;1:9–14. (In Russ.)]
 59. Белов А.Б. Решенные и проблемные теоретические вопросы эпидемиологической науки // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — Т. 2. — № 75. — С. 7–15. [Belov AV. Solved problems and theoretical issues of epidemiological science. *Epidemiol i Vakcinoprofilaktika*. 2014;2(75):7–15. (In Russ.)]
 60. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*. — Т. 1, 2. — М.: Медицинское информационное агентство, 2019. [Briko NI, Onishchenko GG, Pokrovskij VI. *Rukovodstvo po epidemiologii infekcionnyh boleznej*. T. 1, 2. Moscow: Medicinskoje informacionnoje agentstvo; 2019. (In Russ.)]
 61. Покровский В.В. Коронавирус против вируса иммунодефицита человека, или Хищник против Чужого // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2020. — Т. 10. — № 3. — С. 7–16. [Pokrovskij VV. Coronavirus against human immunodeficiency virus or Predator VS. Alien. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*. 2020;10(3):7–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.7-16>

230

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шкарин Вячеслав Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Vyacheslav V. Shkarin*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: nnsma@list.ru, SPIN-код: 9382-9086, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6152-2943>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Nikolay I. Briko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2 [address: 2 bld. 2 B. Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; e-mail: nbrico@mail.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

К 70-летию со дня рождения Сергея Львовича Кузнецова



**Кузнецов
Сергей Львович**

6 мая 2021 г. исполнилось 70 лет со дня рождения члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, доктора медицинских наук, профессора Сергея Львовича Кузнецова.

Сергей Львович родился в 1951 г. в городе Таллине Эстонской ССР. За многие годы он прошел последовательно все этапы формирования высококвалифицированного ученого и педагога. Окончив с отличием лечебный факультет 1-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института (ныне — ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), в 1974 г. С.Л. Кузнецов поступил в аспирантуру при кафедре гистологии, по завершении которой защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Гистофизиология крупно- и мелкоядерных ядер гипоталамуса в эксперименте и при патологии у человека». С 1977 г. он ассистент кафедры. В 1979 г. С.Л. Кузнецов был избран на должность старшего научного сотрудника отдела клинической морфологии ЦНИЛ 1 ММИ, а с 1981 г. он старший научный сотрудник отдела НИЧ 1 ММИ кафедры гистологии.

Докторскую диссертацию на тему «Морфофункциональные закономерности адаптации скелетной мышечной ткани к изменяющимся физиологическим нагрузкам» С.Л. Кузнецов защитил в 1989 г., после чего был избран на должность профессора. С 1997 г. он заведует кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ММА — Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета).

В 2004 г. С.Л. Кузнецов избран членом-корреспондентом РАМН, с 2014 г. является членом-корреспондентом РАН.

Как морфолог, С.Л. Кузнецов известен своими исследованиями в области разработки и применения количественных методов исследования в морфологии. В частности, им разработан оригинальный метод количественных цитохимических исследований с использованием переживающих срезов мышечной ткани с целью изучения в ней различных метаболических процессов. Использование ЭВМ и математического моделирования дало возможность выявить закономерности и характер корреляций между активностью ферментов и содержанием субстратов в клетках и тканях, что в дальнейшем послужило основой развития нового направления научных исследований — «биохимии *in situ*».

Разработанные С.Л. Кузнецовым подходы и принципы количественной гистохимии были широко внедрены в практику научных исследований, в частности использованы при изучении воздействия факторов космиче-

ского полета на организм человека и животных. Обладая богатым научным опытом, Сергей Львович внес значительный вклад в анализ результатов уникальных экспериментов, проводившихся на базе НИИМБП РАН, по длительной (до 365 дней) антиортоstaticческой гипокинезии у человека, в исследовании скелетной мышечной ткани у обезьян по программе биоспутников серии «Космос». С.Л. Кузнецовым разработан оригинальный метод моделирования невесомости в земных условиях на мелких лабораторных животных, что позволило ему, а в последующем и его ученикам получить новые оригинальные данные о влиянии гравитации на морфогенез клеток и тканей, особенно в отношении такой специфически зависимой от этого фактора ткани, как скелетная мышечная. Эти исследования существенно способствовали развитию особого направления морфологических исследований, позиционируемого в настоящее время в мировой науке как гравитационная морфология, и выдвинули С.Л. Кузнецова в число крупных специалистов в данной области.

В настоящее время С.Л. Кузнецов продолжает исследования гистофизиологии органов нейроэндокринной системы, в частности, в условиях психоэмоционального стресса и устойчивости к нему. Результаты этих исследований обобщены в монографии «Нейроэндокринология стресса в раннем постнатальном онтогенезе» и используются при разработке мер профилактики стресс-ассоциированных нейроэндокринных сдвигов в растущем организме, в том числе для коррекции нейропсихических расстройств у детей, перенесших тяжелый хронический стресс.

Как перспективное направление, развиваемое в настоящее время юбилеаром, можно отметить изучение получения прогениторных клеток из мочи и использование их в тканеинженерных конструкциях.

Под его руководством совместно с зарубежными партнерами из Англии и Финляндии на стыке фундаментальных медицинских наук и прикладной физики начата работа по разработке неинвазивной и минимально инвазивной диагностики состояния различных клеток и тканей. Это новое направление в гистологии получило название гистофотоники и широко разрабатывается в мире.

С.Л. Кузнецов возглавляет одну из ведущих морфологических кафедр России, традиционно определяющую принципы преподавания в стране таких дисциплин, как гистология, цитология и эмбриология. Он продолжает и развивает взгляды и подходы к преподаванию гистологии Московской школы гистологов — одной из старейших научных школ страны. Под его руководством защищено 12 докторских и 28 кандидатских диссертаций. Его многочисленные ученики занимаются активной научной и педагогической работой — возглавляют кафедры, научные лаборатории как в России, так и за рубежом.

В 2011–2014 гг. С.Л. Кузнецов работал в аппарате Президиума РАМН в должности начальника управления инновационного развития академии.

С.Л. Кузнецов является членом Президиума Международной ассоциации морфологов (ВНОАГЭ), членом ряда ведомственных комиссий по медико-биологическим проблемам, членом редколлегии журнала «Морфология» (Архив анатомии, гистологии и эмбриологии). Его научные достижения отмечены серебряной медалью РАЕН им. И. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения» (1999), медалью им. Р. Вирхова Международной академии естествознания за вклад в развитие морфологических наук (2005), медалью РАЕН им. И. Мечникова «За практический вклад в укрепление здоровья нации» (2005), дважды золотой медалью И.М. Сеченова за лучшую научную работу года (2002 и 2008 гг.).

Организатор науки и новатор в медицинском образовании отмечен правительственными и ведомственными наградами: орденом «Знак Почета» (1981), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-й степени (1999), медалью «В память 850-летия города Москвы» (1997), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2017) и званием «Почетный работник высшего профессионального образования РФ» (2011).

За высокий профессионализм, трудолюбие, научную эрудицию, огромный вклад в подготовку высококвалифицированных врачей и научных работников, умение работать с людьми, чуткое и внимательное отношение к ним С.Л. Кузнецов пользуется заслуженным уважением и авторитетом у коллег и студентов.