

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ВЕСТНИК РОСЗДРАВНАДЗОРА

№ 2
(2018)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИКИ



ТЕМА НОМЕРА

ПЕРСОНАЛИ-
ЗИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА.
СОВРЕМЕННЫЕ
ДОСТИЖЕНИЯ
НАУКИ
И ПРАКТИКИ

Скульптура древнегреческого целителя Асклепия. Эгидавр. Греция.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВЕСТНИК РОСЗДРАВНАДЗОРА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ПОДПИСКА НА 2018 год

Комплексное обсуждение
проблем, связанных с вопросами
государственного регулирования
в сфере здравоохранения,
фармдеятельности и обращения
медицинских изделий



- Вам интересна точка зрения Росздравнадзора на проблемы, связанные с государственным регулированием в сфере здравоохранения и фармдеятельности?
- Вы хотите быть в курсе новых направлений контрольно-надзорной деятельности?
- Вас волнуют вопросы государственного контроля качества оказания медицинской помощи населению?
- Вы готовы принять участие в комплексном обсуждении проблем, связанных с вопросами внедрения инновационного менеджмента в сфере здравоохранения?
- Вам важно знать, как обстоят дела в обеспечении контроля качества лекарственных средств и медицинских изделий?
- Вам нужна информация о новых аспектах лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности?
- Вы хотите получать данные о результатах мониторинга безопасности лекарственных препаратов и медицинских изделий?

ТОГДА «ВЕСТНИК РОСЗДРАВНАДЗОРА» — ВАШ ЖУРНАЛ!

Оформить подписку начиная с любого номера на 2018 на всей территории России можно в агентствах:

- 000 «Уралл -Пресс», тел.: +7 (499) 700-05-07, e-mail: coord@ural-press.ru
- ФГУП «Почта России» в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России» подписной индекс **П4551**(на первое полугодие 2018)
- 000 «Агентство Книга-Сервис», тел.: +7 (495) 680-99-71, e-mail: publik@akc.ru
- Объединенный каталог «Пресса России» – подписной индекс **38847** в любом почтовом отделении www.akc.ru

Адрес редакции: 109074, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1, тел.: +7 (495) 698-47-56.

e-mail: o.f.fedotova@mail.ru, anastasia-vestnikrzn@mail.ru, vestnikrzn@mail.ru

www.roszdravnadzor.ru



Уважаемые коллеги!



Главная тема данного номера журнала – «Персонализированная медицина. Современные достижения науки и практики».

Преимущества персонализированного подхода к ведению больных очевидны. Да и сама философия персонализированной медицины отнюдь не нова: к развитию индивидуальных подходов к лечению приложили усилия почти все известные врачеватели античного периода. На протяжении веков это направление продолжало неуклонно развиваться.

Всем нам со студенческих лет хорошо известны имена выдающихся основоположников отечественной терапии, физиологии и инфектологии М.Я. Мудрова, С.П. Боткина, И.М. Сеченова и др., которые внесли свой вклад в развитие персональных подходов и создание новых технологий обследования и лечения.

Решающим шагом в создании отрасли персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. Появилась возможность получать научную информацию об индивидуальных особенностях конкретного пациента, что позволяет определять характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию на определенные виды лечения. Сегодня принцип М.Я. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощается на новом уровне с помощью самых передовых технологий.

Уже разработаны методики для эффективного клинического геномного тестирования. Мы получаем возможность пользоваться огромными массивами данных о геномах и понимать, чем один пациент отличается от другого. Это позволяет назначать лечение индивидуально и переводит медицину на более высокий уровень.

Существенный вклад в развитие этой науки внесли российские ученые. Статьи некоторых из них опубликованы в данном номере журнала.

С уважением, **М.А. Мурашко**, главный редактор журнала, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения



Скульптура древнегреческого целителя Асклепия. Эпидавр. Греция.

КОЛЛЕГИЯ

МУРАШКО М.А.

Об итогах работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2017 г. и планах на 2018 г. 5

ТЕМА НОМЕРА. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

КОРОБКО И.В.

Персонализированная медицина: изменение парадигмы здравоохранения 16

БАРАНОВ В.С., БАРАНОВА Е.В.

Генетический паспорт вчера, сегодня и завтра 22

**КОНДРАТЬЕВА Е.И.,
НОВОСЕЛОВА О.Г., ПЕТРОВА Н.В.,
ЗИНЧЕНКО Р.А., КУЦЕВ С.И.**

Фармакогенетика и персонифицированная антибактериальная терапия 30

СЫЧЕВ Д.А., ИВАЩЕНКО Д.В., МИРЗАЕВ К.Б.

Методология проведения клинических исследований в области персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику . . . 40

НИКОЛАЕВ К.Ю., ЯРОХНО Н.Н., ЛИФШИЦ Г.И.

Использование оценки микроциркуляторной сосудистой реактивности для персонализированного лечения больных кардиологического профиля 48

ОБРАЩЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**МАЛЫГИНА Т.Ю.,
СЛОБОДЕНЮК Е.В.,
ГНАТЮК О.П., ЩЕРБАНОСОВА Т.А.,
ГОРБУЛИНА С.В.**

Выбор лекарственных препаратов при трехуровневой системе лечения и профилактики приступов мигрени на территории Хабаровского края 52

**УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

**БОЙЧЕНКО Ю.Я.,
БУДАРИН С.С., НИКОНОВ Е.Л.**

Оценка качества управления ресурсами в амбулаторно-поликлинических учреждениях государственной системы здравоохранения города Москвы 57

**БАЗЫЛЕВ В.В., ШУТОВ Д.Б.,
АСТАШКИН А.Ф., КАРНАХИН В.А.**

Сравнительный анализ обоснованности направления пациентов на оказание ВМП учреждениями Пензенской области 65

**ШКИТИН С.О., БЕРСЕНЕВА Е.А.,
ШКИТИН В.А., БЕРЕЗНИКОВ А.В.,
ЛЕБЕДЕВА А.М., ОНУФРИЙЧУК Ю.О.**

Анализ эффективности внедрения системы менеджмента качества медицинской помощи при острой сердечно-сосудистой патологии 74

Беспрецедентные темпы развития научных подходов и технологий в области наук о жизни создают условия для изменения всей концепции медицины, делая возможным переход от парадигмы лечения заболеваний к их предотвращению и профилактике, с прогнозированием рисков их развития.

Стр. 16



COLLEGIUM

MURASHKO M.A.

The results of the Federal service for supervision of health care in 2017 and plans for 2018 5

**PERSONALIZED MEDICINE.
MODERN ACHIEVEMENTS
OF SCIENCE AND PRACTICE**

KOROBKO I.V.

Personalized medicine: changing healthcare paradigm 16

BARANOV V.S. BARANOVA E.V.

Personal Genetic Chart, state of art: yesterday, today and tomorrow 22

KONDRATYEVA E.I., NOVOSELOVA O.G.,

**PETROVA N.V., ZINCHENKO R.A.,
KUTSEV S.I.**
Pharmacogenetics and personalized antibacterial therapy 30

SYCHEV D.A.,

IVASHCHENKO D.V., MIRZAEV K.B.
The rules for conducting research in the field of personalized medicine and in particular – pharmacogenetics 40

NIKOLAEV K. YU.,

ARACHNO N.N., LIFSHITS G.I.
Using the assessment of microcirculatory vascular reactivity to personalized treatment of patients with cardiac profile . . . 48

**THE CIRCULATION
OF MEDICINES**

**MALYGINA T.U.,
SLOBODENUK E.V., GNATIUK O.P.,
CHERBANOSOVA T.A.,
GORBULINA S.V.**

Pharmacotherapy of migraine's attacks and their prevention in the Khabarovsk territory 52

**QUALITY MANAGEMENT
OF MEDICAL ACTIVITIES**

**BOICHENKO YU. YA.,
BUDARIN S.S., NIKONOV, E.L.**

Quality assessment of resource management in the outpatient clinics of the public health system in Moscow 57

**BAZYLEV V.V.,
SHUTOV D.B., ASTASHKIN A.F.,
KARNAKHIN V.A.**

Comparative analysis of the reasonableness of referral of patients to the provision of HMC by institutions of Penza region 65

**SHKITIN S.O.,
BERSENEVA E.A., SHKITIN V.A.,
BEREZNIKOV A.V., LEBEDEVA A.M.,
ONUFRIYCHUK O.Y.**

The model of the quality management system of medical care for acute cardiovascular disease 74



Sculpture ancient Greek healer Asclepius. Epidauros. Greece.

The unprecedented pace of development of scientific approaches and technologies in the field of life Sciences to create the conditions to change the entire concept of medicine, making it possible the transition from the paradigm of treatment of diseases to their prevention and prevention, with forecasting the risk of their development.



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ИЗДАЕТСЯ С 2008 Г.

ИЗДАНИЕ ВХОДИТ
В ПЕРЕЧЕНЬ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ,
РЕКОМЕНДОВАННЫХ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ
ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ КАНДИДАТА
И ДОКТОРА НАУК
СОГЛАСНО РЕШЕНИЮ
ПРЕЗИДИУМА ВЫСШЕЙ
АТТЕСТАЦИОННОЙ
КОМИССИИ
МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ОТ 1 ДЕКАБРЯ 2015 Г.

СОКРАЩЕННАЯ
ВЕРСИЯ
ЖУРНАЛА
ПРЕДСТАВЛЕНА
НА САЙТАХ
WWW.ROSZDRAVNADZOR.RU
WWW.FGU.RU

Учредитель и издатель

ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

Главный редактор

Мурашко М.А., д.м.н.

Редакционный совет

Астапенко Е.М., к.т.н., astapenkoe@roszdravnadzor.ru

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., rector@1spbgmu.ru

Беленков Ю.Н., акад. РАН, д.м.н., volkovagtk@mail.ru

Бойцов С.А., член-корр. РАН, д.м.н., info@cardioweb.ru

Бошкович Р. (Республика Сербия), к.т.н., radomir.boskovic@gmail.com

Брескина Т.Н., д.м.н., t.breskina@yandex.ru

Брико Н.И., акад. РАН, д.м.н., briko@mma.ru

Гнатюк О.П., д.м.н., info@reg27.roszdravnadzor.ru;

Дайхес Н.А., член-корр. РАН, д.м.н., tismat@hotmail.com

Зарубина Т.В., д.м.н., zarubina@mednet.ru

Иванов Д.О., д.м.н., spb@gpma.ru,

Иванов И.В., к.м.н., i.ivanov@cmkee.ru

Косенко В.В., к. фарм. н., kosenkovv@roszdravnadzor.ru

Крупнова И.В., к. фарм. н., krupnovaiv@roszdravnadzor.ru

Линденбрaten А.Л., д.м.н., lindenbraten13@rambler.ru

Мелерзанов А.В., к.м.н., m83071@gmail.com

Молчанов И.В., д.м.н., niioramn@niioramn.ru

Павлюков Д.Ю., info3@roszdravnadzor.ru

Пархоменко Д.В., д. фарм. н., parkhomenkodv@roszdravnadzor.ru

Плутницкий А.Н., д.м.н., office@reg77.roszdravnadzor.ru

Рошаль Л.М., д.м.н., leonid.roshal@gmail.com

Серёгина И.Ф., д.м.н., i.seregina@roszdravnadzor.ru

Титова А.В., д. фарм. н., titova1701@yandex.ru;

Умерова А.Р., д.м.н., Roszdrav_@astranet.ru

Фисенко В.С., к. фарм. н., fvs@roszdravnadzor.ru

Шарикадзе Д.Т., sharikadze@vniimt.org

Ющук Н.Д., акад. РАН, д.м.н., prof.uyshuk@gmail.com

Исполнитель: ООО «Селадо Медиа», orders@celado.ru. Генеральный директор: **Балакирев А.А.**
Руководитель проекта: **Федотова О.Ф.**, o.f.fedotova@mail.ru, vestnikrzn@mail.ru.
Заведующий редакцией: **Трубникова А.А.**, anastasia-vestnikrzn@mail.ru
Корректор: **Нефёдкина Л.П.** Дизайн: **Самсонова Е.Н.** Верстка: **Воронков А.А.**

СЕЛАДО
МЕДИА

Адрес учредителя: 109074, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1. www.roszdravnadzor.ru, e-mail: o.f.fedotova@mail.ru, тел.: +7 (495) 698-47-56.
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационное свидетельство ПИ №ФС77-53457 от 29 марта 2013 г., ISSN 2070-7940.
Типография ООО «Красногорская Типография», адрес: 143405, Московская область, г. Красногорск, Коммунальный квартал, д. 2. Тираж журнала 2500 экз.

М.А. МУРАШКО¹, д.м.н., руководитель
Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, prim@roszdravnadzor.ru

Об итогах работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2017 г. и планах на 2018 г.



М.А. МУРАШКО

Ключевые слова: Росздравнадзор, контроль, надзор

Murashko M. A. The results of the Federal service for supervision of health care in 2017 and plans for 2018

The article is a brief report on the work of the Federal service for supervision of health care in 2017 and plans for 2018. The main results of control and supervision measures are given.

Keywords: Russian health surveillance, control, supervision

I. Исполнение Публичной декларации Росздравнадзора на 2017 г.

Публичной декларацией Росздравнадзора на 2017 г. определены следующие ключевые точки контроля при оказании медицинской помощи населению:

- контроль за соблюдением прав граждан при получении помощи по профилю «онкология» и «детская онкология», паллиативной помощи;
- контроль за соблюдением прав граждан на обезболивание при наличии медицинских показаний;
- контроль за организацией медицинской помощи и защитой прав ветеранов, участников Великой Отечественной войны и лиц пожилого возраста в сфере охраны здоровья;
- контроль за строительством и сдачей в эксплуатацию перинатальных центров.

Все цели, определенные Публичной декларацией, достигнуты. Большой объем работы выполнен в сфере обеспечения граждан, в том числе детей, онкологической и паллиативной помощью. Вместе с Министерством здравоохранения РФ, региональными органами исполнительной власти нам удалось оптимизировать схемы маршрутизации онкобольных, на 35% увеличить количество паллиативных коек, установить предельные сроки получения консультации онколога, проведения гистологического анализа и направления больных на специализированное лечение.

Статья представляет собой краткий отчет о работе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения в 2017 г. и планах на 2018 г. Приведены основные результаты контрольно-надзорных мероприятий.

В рамках обеспечения граждан обезболивающими препаратами открыто 292 новые точки для их отпуска. В результате выборка неинвазивных лекарственных форм увеличилась более чем в 1,5 раза. Вместе с тем сохраняется достаточно большой разрыв между потребностью и фактическим отпуском обезболивающих препаратов. Поэтому в 2017 г. проведено 6414 мероприятий по соблюдению обязательных требований к обезболиванию, и работа над информированием врачебного сообщества по этим вопросам продолжается.

Этот комплекс мер несомненно позитивно повлиял на динамику смертности от новообразований. Однако результаты контрольных мероприятий и обращения граждан говорят о еще нерешенных проблемах и необходимости дальнейшей работы в этом направлении, что отмечено Президентом Российской Федерации в Послании Федеральному собранию.

Что касается контроля за строительством и сдачей в эксплуатацию перинатальных центров, то к настоящему времени введено в эксплуатацию 24 перинатальных центра. Росздравнадзор разработал систему мер, в том числе чек-листы, для самоконтроля комплексной готовности перинатальных центров к полноценному интегрированию в систему помощи матери и ребенку.

¹ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения



Проведение контрольных мероприятий, направленных на исполнение Публичной декларации, будет продолжено.

II. Повышение эффективности контрольно-надзорной деятельности

В целях повышения эффективности и результативности контрольно-надзорной деятельности в 2017 г. полностью решены вопросы по переходу на риск-ориентированную модель. С учетом новых принципов утверждены исчерпывающие перечни правовых актов, устанавливающих обязательные требования. Отныне проведение контрольных мероприятий в отношении того или иного субъекта зависит от категории риска субъекта, определенного по показателям оперативной деятельности. План контрольных мероприятий на 2018 г. сформирован уже с учетом новых критериев.

Результаты контроля за соблюдением обязательных (лицензионных) требований при осуществлении медицинской и фармацевтической деятельности в 2017 г. представлены на рисунках 1 и 2.

Росздравнадзор расширил взаимодействие с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования в части оперативного обмена информацией о выявленных нарушениях. Усилил взаимодействие с Федеральной таможенной службой для пресечения оборота контрафактной и фальсифицированной медицинской продукции и получения достоверной информации для расчета цен на имплантируемые медицинские изделия.

III. Стандартизация деятельности Росздравнадзора

Принципиально важным подходом в совершенствовании системы контроля и надзора в здравоохранении является стандартизация. Именно стандартизация требований к структуре процесса, качеству и его результату лежит в основе всех изменений, происходящих в здравоохранении (рис. 3).

К настоящему времени создана нормативно-правовая основа для стандартизированного подхода к контрольно-надзорной и экспертной деятельности и сформирован пул экспертов по всем направлениям работы Службы: аттестованы и внесены в Реестр Росздравнадзора сведения о 3 861 эксперте. Доля проверок с их участием постоянно увеличивается. Для проведения экспертиз внедряется система экстерриториальности, к работе привлекаются федеральные учреждения, ведущие специалисты и экспертные организации по контролю качества медицинской продукции.

Государственный контроль (надзор) при обращении лекарственных средств

Созданная системы выборочного контроля качества лекарственных средств (ЛС) в прошедшем году максимально положительно себя зарекомендовала. Всего в 2017 г. в рамках государственного контроля при обращении лекарственных средств было проведено 4 927 проверок (рис. 4). По результатам проверок составлено 2 348 протоколов об административных правонарушениях, наложено адми-

Рисунок 1. Результаты контроля за соблюдением лицензионных требований при осуществлении медицинской и фармацевтической деятельности

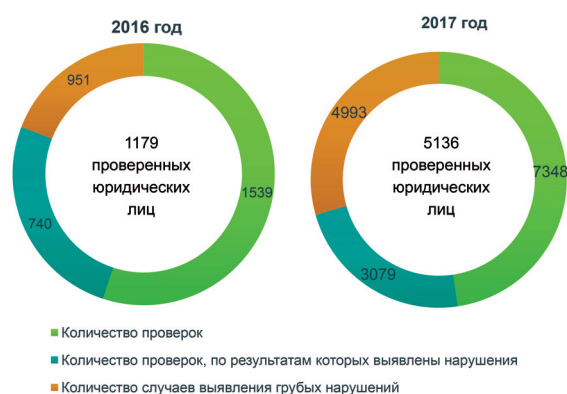
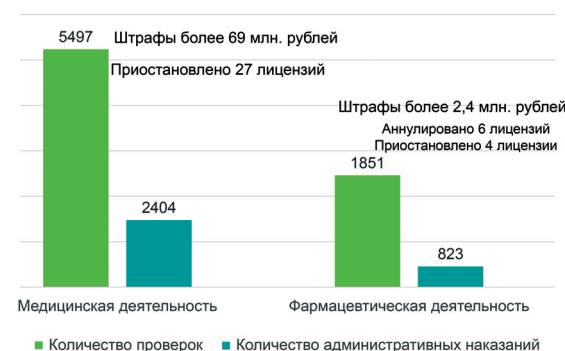


Рисунок 2. Результаты контроля за соблюдением лицензионных требований в 2017 г.





нистративных штрафов на сумму более 110 млн руб.

На базе 12 современных лабораторных комплексов Росздравнадзора успешно внедряются неразрушающие методы контроля ЛС. Так, впервые за последние 5 лет удалось практически в 2 раза снизить количество ЛС, качество которых не отвечает установленным требованиям. Динамика изъятия ЛС из обращения представлена на *рисунке 5*. Всего проконтролировано 33 164 образца лекарственных препаратов (12% от количества серий, поступивших в обращение).

В настоящее время готовятся к выпуску отечественные стандартные образцы для контроля качества лекарственных препаратов.

Среди основных задач на 2018 г. в части государственного контроля (надзора) при обращении лекарственных средств следует отметить: внедрение риск-ориентированного подхода в выборочный контроль качества ЛС, ввод в эксплуатацию нового испытательного центра Росздравнадзора в г. Ярославле и дальнейшее развитие неразрушающих методов контроля ЛС. В 2018 г. предстоит работа по внедрению нового механизма ввода лекарственных препаратов в гражданский оборот. Соответствующий законопроект в настоящее время находится на рассмотрении в Государственной думе РФ.

Впервые в Российской Федерации введены единые требования по хранению, перевозке и реализации лекарственных препаратов, которые гармонизированы с международными

Рисунок 3. Стандартизация деятельности в сфере здравоохранения



стандартами, а также надлежащей аптечной практики. Благодаря этому удалось предотвратить более 2-х тысяч нарушений в сфере обращения лекарственных препаратов:

- 731 случай нарушения правил розничной и оптовой торговли;
- 78 случаев розничной торговли лекарственными препаратами, предназначенными для медикаментозного прерывания беременности;
- 1 417 случаев нарушения правил хранения и перевозки лекарственных препаратов.

В 2018 г. в Российской Федерации начинается внедрение в контрольно-надзорную деятельность риск-ориентированной модели при организации и проведении внеплановых проверок с применением проверочных листов (списков контрольных вопросов), а также введение контрольной закупки как новой формы контроля. Также предстоит внедрение надлежащей дистрибьюторской практики (*Good distribution practice – GDP*), которая будет способствовать выводу складских комплексов на но-

Рисунок 4. Количество проверок в рамках государственного контроля обращения ЛС

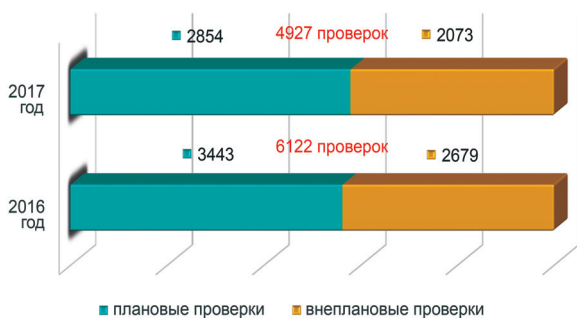


Рисунок 5. Динамика изъятия из обращения ЛС

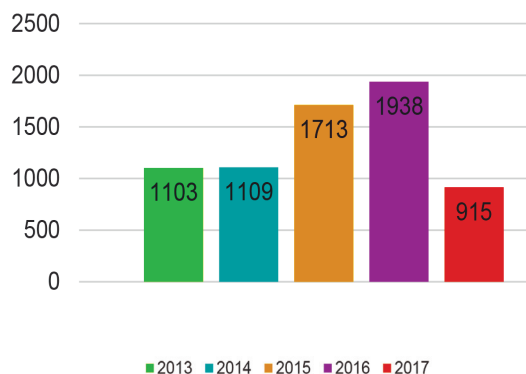
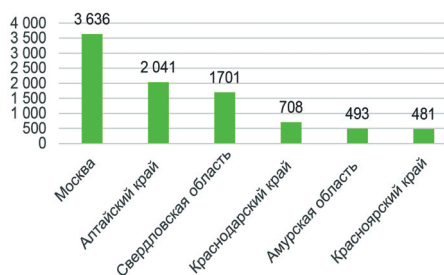




Рисунок 6. Количество сообщений о нежелательных реакциях на ЛС



вый уровень современного оснащения, позволяющего сохранять качество лекарственных препаратов на всем протяжении их жизненного цикла.

31.03.2017 вступил в действие приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». В соответствии с приказом порядок осуществления фармаконадзора гармонизирован с нормативными требованиями к обеспечению безопасности лекарственных средств Евразийского экономического союза. Усилен контроль за форматом и качеством периодических отчетов по безопасности лекарственных средств, предоставляемых в Росздравнадзор держателями регистрационных удостоверений. Показатели сообщаемости регионов–лидеров сопоставимы с показателями лучших зарубежных систем фармаконадзора (40-50 на 100 тыс. населения) (рис.6).

Маркировка лекарственных препаратов

С 1 февраля 2017 г. проводится добровольный эксперимент по маркировке лекарственных препаратов в рамках приоритетного проекта «Лекарство. Качество и безопасность» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам, протокол №9 от 25.10.2016). В эксперименте участвуют 3 569 организаций и 314 наименований лекарственных препаратов.

Следует сказать, что эксперимент проходит успешно. По состоянию на 31.12.2017 все мероприятия, предусмотренные сводным планом приоритетного проекта на 2017 год, выполнены:

- утверждены методические рекомендации для участников эксперимента;

- определены состав и требования к формату информации;
- информационная система интегрирована с ведомственными системами ключевых участников;
- разработан порядок действий участников эксперимента;
- отработана методика маркировки лекарственных препаратов;
- с августа 2017 г. в плановом режиме осуществляется продажа промаркированных препаратов отечественного и зарубежного производства, движение которых полностью отслеживалось системой маркировки;
- определены ответственные за реализацию эксперимента в регионах;
- построены и работают товаропроводящие цепочки от производителя до конечного потребителя ЛС;
- сформированы «центры компетенций» и начато обучение персонала, ответственного за маркировку;
- разработано приложение для мобильных телефонов, с помощью которого покупатель получит возможность лично убедиться в легальности приобретаемого лекарственного препарата.

В декабре 2017 г. принят Федеральный закон №425-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»», вводящий обязательную маркировку лекарственных препаратов с 1 января 2020 г. В 2018 г. будет продолжено масштабирование системы маркировки. Будут разработаны и приняты нормативно-правовые акты во исполнение указанного Федерального закона и начато поэтапное включение в систему маркировки лекарственных препаратов группы «7 нозологий» и ЖНВЛП.

Данный проект мы считаем основополагающим в системе контроля. В 2018 г. состоится масштабирование системы маркировки на все регионы Российской Федерации и подключение к ней всех субъектов обращения лекарственных средств. Будет налажен выпуск отечественного оборудования для маркировки лекарственных препаратов и продолжится развитие информационной системы и обеспечение ее безопасности.



Государственный контроль за обращением медицинских изделий

Осуществление государственного контроля по предотвращению обращения незарегистрированных, недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных медицинских изделий (МИ) – одно из ведущих направлений деятельности Росздравнадзора. По результатам 2017 г. ограничено обращение 1 215 310 единиц медицинских изделий, не соответствующих установленным требованиям; более чем на 30% увеличено количество проведенных экспертиз.

Пресечение обращения криминальной медицинской продукции осуществляется Росздравнадзором в непрерывном взаимодействии с правоохранительными органами. В результате совместной работы возбуждено более 150 уголовных дел.

Важным направлением деятельности Росздравнадзора в рамках государственного контроля за обращением медицинских изделий является мониторинг их безопасности. В 2017 г. сообщаемость о неблагоприятных событиях, связанных с применением медицинских изделий значительно увеличилась.

В дальнейшем для повышения качества мониторинга безопасности медицинских изделий планируется ввести учет неблагоприятных событий в соответствии с рекомендациями Международного Форума Регуляторов Медицинских Изделий (англ. *International Medical Device Regulators Forum – IMDRF*). Начата работа над созданием информационной системы по учету пациентов с имплантированными медицинскими изделиями для оценки и мониторинга безопасности их применения, особенно на пострегистрационном этапе.

Рисунок 7. Динамика регистрации медицинских изделий (2015–2017 гг.)



Обращение медицинских изделий

По состоянию на 31.12.2017 в Российской Федерации зарегистрировано 33 564 медицинских изделия, из них 20 941 зарубежного производства и 12 623 – отечественного. Динамика регистрации МИ представлена на рисунке 7.

В 2017 г. было проведено 875 экспертиз качества и безопасности МИ. По результатам проведенных испытаний и экспертиз 89,5% из них признаны не соответствующими установленным требованиям (рис. 8, 9).

Важным направлением деятельности в части обращения медицинских изделий является обеспечение граждан доступной высокотехнологичной медицинской помощью, а также создание необходимых условий для совершенствования закупок медицинских изделий. Для решения этих задач Росздравнадзором в настоящее время ведется формирование каталога медицинских изделий, а также регулирование ценообразования на имплантируемые

Рисунок 8. Количество экспертиз эффективности и безопасности медицинских изделий

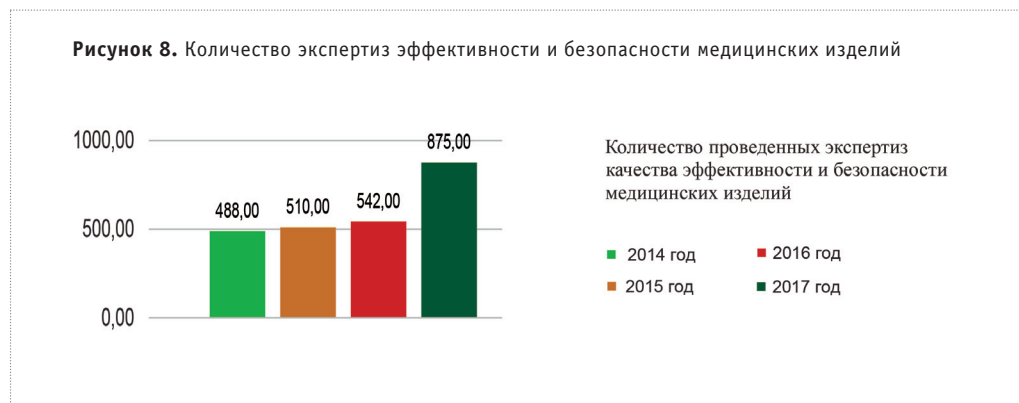
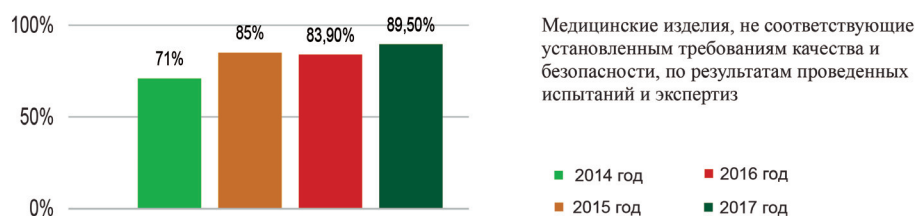




Рисунок 9. Медицинские изделия, не соответствующие установленным требованиям качества и безопасности



изделия. На сегодняшний день каталог содержит более 19 тыс. позиций; зарегистрировано 2 706 предельных отпускных цен на имплантаты. Проводится имплементация регулирования цен в практику закупок.

Обеспечение большего количества пациентов высокотехнологичной медицинской помощью при оптимизации затрат на нее – наш вклад в эту работу.

В 2017 г. совместно с Минздравом России активно велась работа в сфере нормативно-правового регулирования по обращению медицинских изделий в рамках ЕАЭС. Нормативная база сформирована, в настоящее время дорабатываются документы третьего уровня. Кроме этого, установлены детальные требования к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя; введен порядок осуществления консультирования субъектов обращения МИ экспертными учреждениями Росздравнадзора; утверждены требования к внедрению, поддержанию и оценке системы менеджмента качества производства МИ в зависимости от потенциального риска их применения в рамках ЕАЭС. Достиженные соглашения по внедрению системы менеджмента качества в производство медицинских изделий являются принципиально важными. Это наиболее значимое достижение для всей отрасли, которое можно поставить в один ряд с внедрением стандарта GMP (англ. *Good Manufacturing Practice*) в фарминдустрии.

В 2018 г. планируется дальнейшее внесение изменений в нормативные правовые акты с целью их гармонизации с документами ЕАЭС, а также инспектирование производства МИ на национальном уровне и в рамках ЕАЭС.

Развитие материально-технической базы

Развитие материально-технической базы и средств измерений – одно из важнейших на-

правлений стандартизации, которое позволяет добиваться максимально точных результатов экспертиз. Материально-техническая база лабораторий Росздравнадзора сегодня кардинально изменилась. Введение в эксплуатацию современного испытательного оборудования и средств измерения экспертного класса впервые позволило обеспечить:

- контроль наборов реагентов для гематологических и биохимических исследований на функциональные характеристики;
- комплексные испытания медицинского рентгеновского оборудования;
- контроль метрологических характеристик средств измерений медицинского назначения;
- проведение испытаний оборудования перинатальных центров.

Модернизация лабораторного комплекса дает возможность высокоточной оценки состава материалов медицинского изделия (сплав металла, полимерный материал и текстиль) с помощью набора спектрометров.

Современная мобильная лаборатория позволяет расширить возможности испытательного центра Всероссийского научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники Росздравнадзора и проводить испытания не подлежащих транспортировке единиц тяжелой техники. Неоспоримым преимуществом проведения инспекционных испытаний на выезде является оперативный контроль за уникальными медицинскими изделиями, изъятие которых из медицинской организации может нарушить бесперебойное оказание медицинской помощи.

Государственный контроль на этапах оказания медицинской помощи

Государственный контроль на этапах оказания медицинской помощи также одно из ведущих направлений деятельности Росздравнадзора.



В 2017 г. при соблюдении порядков оказания медицинской помощи выявлено 7 514 нарушений.

Контроль за оказанием помощи больным с сердечно-сосудистой патологией

Особое внимание уделяется контролю качества помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией как наиболее частой причины смертности и инвалидизации населения. Реализация государственной политики по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволила снизить смертность от этих заболеваний на 4,8%. Однако в 2017 г. при контрольных мероприятиях все еще выявлялись правонарушения, касающиеся соблюдения порядков оказания помощи и клинических рекомендаций по лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В дальнейшем при проведении контрольно-надзорных мероприятий по оказанию помощи этой категории пациентов будет применяться профилактический подход. В рамках профилактических мероприятий совместно с Министерством здравоохранения создан обучающий фильм для медицинских работников «Осторожно: инсульт!»

Контроль за внедрением системы менеджмента качества в медицинских организациях

Те или иные нарушения прав граждан выявлены Росздравнадзором в 42,2% от проверенных медицинских организаций. При этом подавляющее большинство нарушений касается низкой доступности и качества медицинской помощи (рис. 10). Вследствие этого Росздравнадзор намерен усилить контроль в тех направлениях деятельности медицинских организаций, в которых чаще всего нарушаются критерии качества медицинской помощи. Превентивному воздействию и принятию управленческих решений способствует заключенное с ФОМС соглашение по обмену информацией. Совершенствование подходов к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности является приоритетным для нашей страны. Сегодня уже для всех становится очевидным, что без внедренной интегрированной системы менеджмента в медицинской организации оказание качественной медицинской помощи попросту невозможно. Поэтому 2 года назад ФГБУ «Центр мониторинга и клини-

ко-экономической экспертизы» Росздравнадзора в рамках государственного задания были разработаны Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской ор-

Следующей нашей задачей является создание унифицированного подхода к организации внутреннего контроля и формированию системы управления качеством медицинских организаций. Проект федерального закона о централизованном регулировании внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности подготовлен и прошел согласование ведомств.

ганизации (стационаре). В 2017 г. аналогичные предложения были разработаны и утверждены для амбулаторно-поликлинического звена.

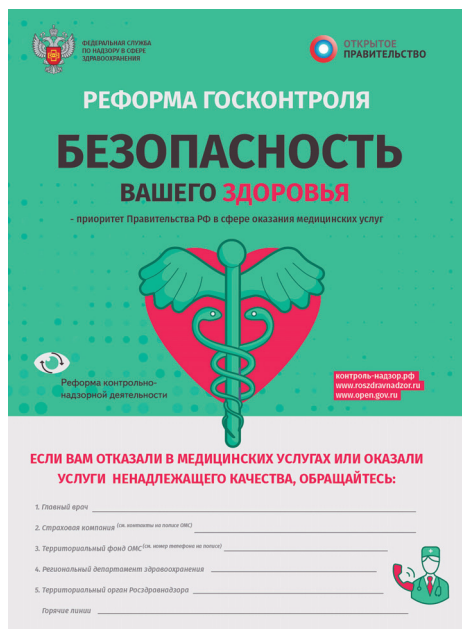
Пилотные проекты по внедрению системы менеджмента качества (СМК) на основе Практических рекомендаций Росздравнадзора внедряются более чем в 50 медицинских организаций 16 субъектов Российской Федерации. По сути, Практические рекомендации по методологии рассматривают медицинскую организацию как самоорганизующуюся систему со

Рисунок 10. Основные нарушения прав граждан





Рисунок 11. Образец информационной листовки



встроенным самоконтролем, направленную на непрерывное развитие. Это позитивно влияет на показатели деятельности учреждений и удовлетворенность населения качеством оказанной медицинской помощи. Поэтому следующей нашей задачей является создание унифицированного подхода к организации внутреннего контроля и формированию системы управления качеством медицинских организаций. Проект федерального закона о централизованном регулировании внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности подготовлен и прошел согласование ведомств.

Обеспечение прав граждан на получение качественной медицинской помощи

Продолжается работа Росздравнадзора по обеспечению прав граждан на получение качественной медицинской помощи. Совместно с Открытым правительством Российской Федерации и Проектным офисом по реализации реформы контрольно-надзорной деятельности разработаны информационные листовки, которые предполагается размещать в лечебных учреждениях страны для информирования граждан о том, куда необходимо обращаться при возникновении спорных ситуаций. Образец листовки будет размещен в открытом доступе на официальном сайте Росздравнадзора с возможностью скачивания (рис. 11).

Для быстрого реагирования на обращения граждан в Росздравнадзоре создана и уже не первый год работает «горячая линия» (рис. 12).

В течение 2017 г. на «горячую линию» поступило 10 541 обращение граждан. Ежедневно поступает более 400 звонков, 44% обращений решаются в течение суток. Мы наблюдаем ежегодное увеличение на 20-25% обращений граждан и понимаем, что необходимо модернизировать работу «горячей линии», и для более быстрого и эффективного решения проблем населения привлекать к этой работе страховые медицинские организации.

IV. Развитие системы информатизации Росздравнадзора

Цель дальнейшего развития системы информатизации Росздравнадзора – повышение эффективности операционных и функциональных процессов, создание и внедрение комплексной модели информационного обеспечения и системы автоматизации контроля (надзора) в сфере здравоохранения. Перечислим итоги развития системы информатизации Росздравнадзора в 2017 г.

1. Создан исчерпывающий перечень подконтрольных субъектов.
2. Разработана информационная подсистема «Риск-ориентированная модель», позволяющая провести автоматическое ранжирование поднадзорных объектов по категориям риска и в автоматическом режиме сформировать план контрольно-надзорной деятельности на 2018 г.
3. Созданы электронные проверочные листы, содержащие полные перечни обязательных требований, используемые инспекторами в ходе проведения проверок по основным контрольным функциям Росздравнадзора.
4. Завершено формирование информационной системы, учитывающей полный цикл проведения контрольного мероприятия от планирования до административных решений.
5. Разработана подсистема АИС Росздравнадзора «Эффективность и результативность», позволяющая оценивать основные показатели деятельности структурных подразделений Росздравнадзора и его территориальных органов по субъектам Российской Федерации. Совершенствованию учетных процессов на основе электронного межведомственного взаимодействия способствуют:



- 1) интеграция АИС Росздравнадзора и ИС «Маркировка»;
- 2) подключение АИС Росздравнадзора к Интегрированной информационной системе ЕАЭС в части общих процессов;
- 3) реализация плана перехода на систему межведомственного электронного взаимодействия;
- 4) совместно с органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации на основе Единого реестра лицензий Росздравнадзора проведение кодификации объектов осуществления деятельности в соответствии с классификацией адресов ФИАС;
- 5) получение сведений от субъектов предпринимательства в электронном виде через портал Росздравнадзора.

В результате увеличено количества источников получения сведений в электронном виде. Достигнут Базовый уровень Стандарта информатизации контрольно-надзорной деятельности и реализованы элементы Среднего уровня¹.

В 2017 г. была продолжена работа по наращиванию и совершенствованию функциональных возможностей АИС с учетом изменений в российском и международном законодательствах.

Практически завершена привязка объектов осуществления деятельности медицинских и фармацевтических организаций к классифи-

катору адресных кодов ФИАС с целью геопозиционирования в АИС «Маркировка».

Создаваемая единая информационная среда контрольно-надзорной деятельности позволит усовершенствовать межведомственное взаимодействие, а автоматическая обработка и систематизация информации даст мощный инструмент анализа «больших» данных и позволит вступить в эпоху цифровой экономики в качестве новой роли «умного» надзора. Цифровизация контрольно-надзорной деятельности повысит результативность контрольных мероприятий при одновременном снижении издержек бизнеса и существенном сокращении времени на проведение проверки.

У. Профилактика правонарушений в сфере охраны здоровья граждан

В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 01.04.2016 №559-р издан приказ Росздравнадзора от 01.02.2017 №576 «О подготовке и проведении профилактических мероприятий, направленных на предупреждение нарушения обязательных требований».

В 2017 г. проведены следующие профилактические мероприятия:

- организовано 237 публичных обсуждений, 15 480 мероприятий по информированию пациентов и их родственников о правах в сфере здравоохранения;

Рисунок 12. Проект «горячей линии» Росздравнадзора



¹ «Комплексные требования к информационным системам, обеспечивающим выполнение контрольно-надзорных функций органами исполнительной власти (Стандарт информатизации контрольно-надзорной деятельности)» (утв. протоколом заседания проектного комитета от 14.06.2017 № 40(6))



- в мероприятиях принимало участие более 10 000 человек, в том числе более 400 должностных лиц органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации;
- в СМИ опубликовано более 260 сообщений с тематическими комментариями и заявлениями руководства Росздравнадзора, на федеральных и региональных телевизионных каналах показано 26 сюжетов, даны комментарии по 247 запросам от СМИ;
- журнал «Вестник Росздравнадзора» регулярно публикует статьи, разъясняющие ведомственные подходы к контролю и надзору, представляет опыт организаций–производителей по обеспечению качества медицинской продукции и медицинских организаций по обеспечению качества медицинской помощи.
- актуальная информация профилактического характера размещается в открытом доступе на официальном сайте Росздравнадзора. Для повышения эффективности профилактической работы активно используются все доступные информационные площадки, осваиваются новые формы профилактической работы, такие как создание обучающих видеороликов.

VI. Борьба с контрафактной и фальсифицированной медицинской продукцией

Важным достижением Росздравнадзора является взаимодействие с силовыми ведомствами: МВД, ФСБ и Интерполом по пресечению оборота фальсифицированной медицинской продукции. В 2017 г. в рамках операции «Пангея» проведено 229 контрольных мероприятий в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Министерством здравоохранения РФ проделана большая работа по ратификации конвенции «Медикрим»². В течение шести лет велась подготовка и внесение изменений в нормативно-правовую базу Российской Федерации с целью гармонизации российских подходов к борьбе с фальсификацией медицинской продукцией с соответствующими международными принципами, заложенными данной Конвенцией. В результате проделанной работы 29 декабря 2017 г. принят Федеральный закон №439-ФЗ «О ратификации Конвенции Совета Европы о борьбе с фальсификацией медицинской продукцией и сходными преступления-

ми, угрожающими здоровью населения». В 2018 г. начнется работа по формированию Комитета и международному взаимодействию по изъятию из оборота поддельной медицинской продукции.

Для повышения эффективности выявления, предупреждения, пресечения и расследования преступлений в сфере охраны здоровья также разработано соглашение со Следственным комитетом РФ. В настоящее время оно находится на стадии подписания.

VII. Цели и задачи Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения на 2018 г.

Задачи Росздравнадзора в сфере международной деятельности

1. Подготовка председательства России в Международном форуме регуляторов медицинских изделий (IMDRF) в 2019 г.
2. Организация работы и участие в Комитете Сторон Конвенции Совета Европы о борьбе с фальсификацией медицинской продукции и сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения (Конвенция «Медикрим»).
3. Участие в международной операции «Пангея», проводимой под эгидой Интерпола.
4. Продолжение и развитие сотрудничества в форматах Всемирной организации здравоохранения.
5. Обеспечение учета российских интересов в деятельности Международного совета по гармонизации (ICH), Международной программе регуляторов лекарственных средств (IPRP), Международной коалиции регуляторов лекарственных средств (ICMRA), Международного форума регуляторов медицинских изделий (IMDRF).
6. Перевод на русский язык международной терминологии нежелательных реакций MedDRA и интеграция ее в программные ресурсы Росздравнадзора.

Повышение эффективности защиты прав граждан при оказании медицинской помощи в субъектах Российской Федерации

1. Контроль соблюдения требований при оказании медицинской помощи женщинам в период беременности (родов) и детям.

² Конвенция «Медикрим» (англ. MEDICRIME Convention) «Конвенция Совета Европы по контрафактной медицинской продукции и аналогичной преступной деятельности, представляющей угрозу для здравоохранения».



2. Контроль качества медицинской помощи при сердечно-сосудистой, онкологической патологиях и оказании паллиативной помощи.
3. Контроль за доступностью лекарственного обеспечения.
4. Контроль за доступностью медицинской помощи, в том первичной медико-санитарной помощи.

Повышение публичности и открытости деятельности Росздравнадзора

1. Реализация Концепции открытости федеральных органов исполнительной власти.
2. Представление в формате открытых данных информационных баз и реестров Росздравнадзора в автоматическом режиме.
3. Участие в реализации постановления Правительства Российской Федерации от 08.02.2017 №145 «Об утверждении правил формирования и ведения в единой информационной системе в сфере закупок каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд и правил использования каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».
4. Формирование справочника поднадзорных объектов на основе «Федеральной информационной адресной системы».

Совершенствование контрольной и надзорной деятельности в сфере здравоохранения

1. Внедрение риск-ориентированного подхода.
2. Внедрение системы комплексной профилактики нарушений.
3. Систематизация и актуализация обязательных требований.
4. Внедрение системы оценки результативности и эффективности контрольно-надзорной деятельности.
5. Внедрение эффективных механизмов кадровой политики в деятельность Росздравнадзора.
6. Внедрение системы предупреждения и профилактики коррупционных проявлений в контрольно-надзорной деятельности.

7. Автоматизация контроля (надзора).

Обеспечение качества лекарственных препаратов и медицинских изделий

1. Реализация мероприятий приоритетного проекта «Лекарства. Качество и безопасность».
2. Совершенствование системы фармаконадзора.
3. Участие в операции «Пангея».
4. Реализация проекта развития Федеральных государственных лабораторных комплексов.
5. Регулирование оборота биомедицинских клеточных продуктов.
6. Введение контрольной закупки как новой формы контроля.
7. Регулирование дистанционной торговли.
8. Внедрение стандарта надлежащей дистрибьютерской практики. (*Good Distribution Practice – GDP*).

VIII. Заключение

Подводя итоги деятельности Службы за 2017 г., можно утверждать, что задачи, поставленные перед ведомством, полностью выполнены.

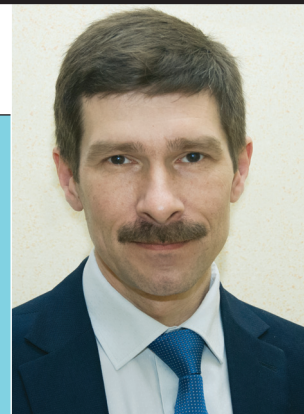
Проведенная консолидированная работа центрального аппарата и территориальных органов Росздравнадзора по контролю (надзору) в сфере здравоохранения способствовала в 2017 г. достижению следующих социальных и экономических эффектов, а также снижению общественно опасных последствий, возникающих в результате несоблюдения законодательства подконтрольными объектами:

- защищены права примерно 5 млн граждан;
- восстановлены права 10 000 граждан на получение качественной и безопасной медицинской помощи;
- восстановлены права 5 000 граждан на получение лекарственной помощи;
- ограничено обращение 1 215 310 единиц недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных медицинских изделий.

В заключение хотелось бы отметить, что Росздравнадзор видит свои цели как никогда близко и уверенно движется вперед.

И.В. КОРОБКО¹, д.б.н., профессор РАН, директор Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной онкогенетики, korobkoiv@rosminzdrav.ru

Персонализированная медицина: изменение парадигмы здравоохранения



И.В. КОРОБКО

Ключевые слова: персонализированная медицина, медицина «4П», профилактика, прогноз, предупреждение, факторы риска, биомаркеры

Korobko I. V. Personalized medicine: changing healthcare paradigm

Personalization in prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation plays an increasing role in today's medicine, being one of the factors that allows the transition from treatment to prevention. The article presents the main aspects of personalized medicine and describes its main approaches used today. Prospects of development of personalized technologies in medicine and health care, including drivers and necessary conditions for their effective development and practical application are also discussed.

Keywords: personalized medicine, «4P» medicine, prognosis, prevention, risk factors, biomarkers

Персонализация в профилактике, диагностике, лечении и реабилитации играет все возрастающую роль в современной медицине, являясь одним из факторов, позволяющих осуществлять переход от медицины лечения к медицине предупреждения и профилактики. В статье изложены основные аспекты персонализированной медицины, применяемые сегодня. Также обсуждены перспективы развития персонализированных технологий в медицине и здравоохранении, в том числе драйверы и необходимые условия для их эффективного развития и практического применения.

¹ ФГБУН «Институт биологии гена РАН»

Беспрецедентные темпы развития научных подходов и технологий в области наук о жизни создают условия для изменения всей концепции медицины, делая возможным переход от парадигмы лечения заболеваний к их предотвращению и профилактике, с прогнозированием рисков их развития. В медицине, основанной на этой парадигме – превентивность, профилактика и персонализация, важную роль играет партисипативность – ответственное отношение каждого человека к своему здоровью, вместе формируя концепцию медицины четырех «П».

Под персонализированной медициной понимают медицину, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фар-

макологических ответов на терапевтическое вмешательство, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний.

Результаты определения состояния биомаркеров используются в качестве предикторов в целях прогноза развития заболеваний, выбора методов их лечения при наступлении, а также, в случае выявления риска наступления заболевания, в целях профилактики. Применение принципов персонализированной медицины позволяет предотвратить наступление заболевания путем принятия соответствующих профилактических мер при риске его возникновения, а в случае наличия заболевания осуществлять его лечение с применением наиболее эффективных методов и способов лечения, подобранных в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемых состоянием биомаркеров.

В основе персонализированной медицины лежат биомаркеры, выявление которых и связь с практически значимыми факторами, такими как риск наступления заболевания, эффективность действия лекарственного препарата и т. п., является результатами научных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, молекулярной генетики, биологии развития, физиологии и иных смежных отраслей науки. Второй соста-

Беспрецедентные темпы развития научных подходов и технологий в области наук о жизни создают условия для изменения всей концепции медицины, делая возможным переход от парадигмы лечения заболеваний к их предотвращению и профилактике, с прогнозированием рисков их развития.

вляющей, определяющей развитие персонализированной медицины, является технологическое развитие, уровень которого должен обеспечивать возможность определения значимых биомаркеров в практическом здравоохранении.

Сегодня в практическом здравоохранении все большее применение находят персонализированные подходы, основанные на анализе биомаркеров. Это направление активно развивается в мире, большое число исследований направлено на выявление значимых биомаркеров и их сочетаний, позволяющих определять риски развития заболеваний, прогнозировать эффективность действия лекарственных препаратов, проводить ранний (до появления клинически выявляемых признаков) мониторинг эффективности лечения.

Важным для персонализированной медицины направлением научных исследований является не только выявление генетической предрасположенности к развитию заболеваний, но и модификаторов риска их развития, являющихся факторами окружающей среды, что особенно существенно для полигенно обусловленных предрасположенностей. Так, например, у однояйцевых (то есть генетически идентичных) близнецов при наличии витилиго, предрасположенность к развитию которого имеет сложный полигенный характер, у одного из близнецов, у второго близнеца витилиго отмечается только в 23% случаев. Поэтому знание о факторах окружающей среды, способствующих реализации генетически обусловленной предрасположенности, является критичным для практической реализации концепции персонализированной профилактической медицины, позволяя сформировать индивидуализированный план профилактических мероприятий, направлен-

ный на минимизацию рисков наступления заболевания.

Отдельным направлением персонализированной медицины является применение индивидуализированных средств для лечения заболеваний и коррекции состояний. Развитие этого направления основано на достижениях биомедицинской науки. Примерами таких индивидуализированных средств для лечения заболеваний являются зарегистрированный в США препарат Provenge для лечения рака простаты и препараты Kymriah и Yescarta для лечения лимфом, которые производятся с использованием собственных клеток пациента. В настоящее время в ряде зарубежных стран разработаны и проходят клинические испытания новые методы лече-

Под персонализированной медициной понимают медицину, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний.

ния ряда тяжелых и социально значимых заболеваний, основанные на применении различных биомедицинских технологий, включая терапию стволовыми клетками и клеточ-



ными продуктами (лечение аутоиммунных заболеваний, диабета второго типа, инфаркта, травм спинного мозга), генную терапию (лечение иммунодефицитов, муковисцидоза, болезни Гоше, некоторых форм рака и СПИДа). В Российской Федерации применение индивидуальных продуктов на основе клеток пациента, классифицируемых как аутологич-

Определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров является одной из основных задач персонализированной медицины.

ные биомедицинские клеточные продукты, регулируется Федеральным законом от 23.06.2017 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», обращение генно-терапевтических лекарственных препаратов регулируется Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», что создает необходимую законодательную базу для обращения таких продуктов и условия для развития персонализированной медицины в части применения индивидуализированных средств для лечения заболеваний и коррекции состояний.

Сегодня одной из целей современного здравоохранения является обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных средств лечения. Достижение этой цели требует решения задач по определению индивидуального риска развития заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров и профилактики таких заболеваний. Важной составляющей персонализированной медицины является выявление и коррекция моногенных наследственных заболеваний, а также персо-

нализация лечения онкологических заболеваний на основе статуса биомаркеров, включая соматические генетические изменения в опухолевых клетках. Индивидуализация лечения заболеваний лекарственными препаратами может осуществляться на основе мониторинга и анализа биомаркеров, в том числе фармакогенетического анализа, включая мониторинг лечения на основе биомаркеров для досимптоматической оценки его эффективности, открывая возможности к индивидуализированной оптимизации схем лечения и в конечном итоге повышению его эффективности. Важной составляющей в персонализации лечения заболеваний является применение индивидуально производимых персонализированных средств лечения. Решение этих задач предполагает развитие научных основ предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, включая разработку новых методов диагностики и лечения, основанных на индивидуализированном подходе, формирование инфраструктуры для развития превентивной, предиктивной и персонализированной медицины, а также нормативно-правовое обеспечение применения методов персонализированной медицины.

Определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров является одной из основных задач персонализированной медицины. Первоочередной задачей в этом направлении является выявление значимых генетических вариаций, определяющих риски развития неинфекционных заболеваний. При этом следует учитывать полигенную природу таких рисков с умеренным вкладом каждого компонента. Решение этой задачи требует проведения масштабных популяционных исследований, в которых определяющими являются технологическая возможность анализа геномов (секвенирования), сбор качественной и достаточной анамнестической информации и надлежащий биоинформатический анализ полученных данных.

Важно отметить, что генетическая предрасположенность к развитию неинфекционных заболеваний имеет этническую специфичность. Поэтому выявление генетических



предрасположенностей к развитию заболеваний требует проведения исследований на российской популяции или, при использовании данных для генетически близких популяций, валидации таких данных применительно к населению Российской Федерации. Выявленные генетически опосредованные риски развития неинфекционных заболеваний должны иметь практическую значимость, что предполагает их существенность и возможность разработки конкретных мер профилактики для снижения рисков развития заболевания.

Необходимо учитывать, что, как правило, полигенно обусловленные риски статистически незначительны и подвержены модификациям факторами окружающей среды, которые могут определять реализацию таких рисков. Поэтому выявление факторов окружающей среды – модификаторов генетически опосредованных рисков развития неинфекционных заболеваний – является первоочередной задачей для практической реализации персонализированной медицины в этом направлении, создавая основу для формирования профилактических программ, направленных на минимизацию реализации рисков, включающих, при необходимости, как фармакотерапевтические мероприятия, так и исключение неблагоприятных факторов окружающей среды.

Проявления моногенно детерминированных заболеваний, в отличие от полигенно обусловленных, в меньшей степени зависят от факторов окружающей среды. Поэтому основными направлениями решения этой задачи являются научные исследования, направленные на выявление молекулярных основ моногенных заболеваний, обеспечение их своевременной диагностики, разработку методов их коррекции и лечения. Необходимо дальнейшее развитие пренатальной диагностики наследственных заболеваний, развитие репродуктивных и предимплантационных технологий, позволяющих контролировать появление наследственных нарушений и обеспечивать рождение здоровых детей. При этом следует отметить, что моногенные заболевания в подавляющем большинстве относятся к редким (орфанным), что делает нецелесообразным их скрининговую диагностику с при-

менением специальных специфичных диагностических тестов. Тотальное выявление моногенных заболеваний зависит от возможности применения в практическом здравоохранении технологий полногеномного секвенирования как с точки зрения технологической готовности и доступности технологий, так и стоимости анализа, которые в настоящий момент не позволяют их широко применять. Альтернативным подходом является скрининг на наиболее распространенные моногенные наследственные заболевания и индивидуальный анализ на основании симптоматических признаков, однако в этом случае «окно возможностей» по профилактике проявления заболевания и тяжести последствий сужается.

Коррекция некоторых моногенных наследственных заболеваний может осуществляться с применением лекарственных препаратов, компенсирующих функциональные расстройства, связанные с заболеваниями. Это определяет необходимость разработки таких препаратов, которые, как правило, относятся к орфанным из-за низкой частоты встречаемости таких заболеваний. Для некоторых наследственных заболеваний фармакологическая коррекция невозможна, однако достижения современной биомедицины могут позволить проводить эффективное лечение, в том числе с

Проявления моногенно детерминированных заболеваний, в отличие от полигенно обусловленных, в меньшей степени зависят от факторов окружающей среды. Поэтому основными направлениями решения этой задачи являются научные исследования, направленные на выявление молекулярных основ моногенных заболеваний...

применением аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, содержащих клетки пациента со скорректированным с применением технологий модификации генома генетическим дефектом, что определяет актуальность проведения соответствующих исследований и разработки таких продуктов.



Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности, и с увеличением продолжительности жизни проблема лечения онкологических заболеваний будет нарастать. Важность решения проблемы онкологических заболеваний была отмечена Президентом Российской Федерации в послании Федеральному Собранию 1 марта 2018 г.

В силу механизма патогенеза онкологические заболевания являются одной из основных областей приложения подходов персонализированной медицины, которые состоят в молекулярном профилировании опухоли с

Развитие персонализированной медицины зависит от прогресса в области научных исследований, который позволяет создать рациональную основу для разработки новых методов диагностики и лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента и молекулярных основ патогенеза заболевания

целью подбора оптимальных схем лечения и лекарственных препаратов, разработке и применении персонализированных средств лечения, включая индивидуальные терапевтические вакцины, модифицированные клетки пациента. Важной составляющей персонализированного лечения онкологических заболеваний является использование биомаркеров для раннего мониторинга эффективности применяемого лечения, мониторинга минимальной остаточной болезни и раннего до-симптоматического выявления онкологических заболеваний.

Как и в случае лечения онкологических заболеваний, актуальным направлением персонализированного лечения иных неинфекционных заболеваний является использование биомаркеров, в том числе генетических, для выбора оптимальных лекарственных препаратов для лечения. Разработки в этом направлении должны быть основаны на понимании молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, которые являются основой для выявления биомаркеров, являющихся предикторами эффективности действия лекарст-

венных препаратов и позволяющих, в зависимости от статуса биомаркеров, осуществлять выбор оптимальных лекарственных препаратов, их дозировок и режимов терапии, проводить оценку рисков развития осложнений.

Понимание молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, позволяющее выявлять биомаркеры-индикаторы патологического процесса, является основой для разработки скрининговых тестов, направленных на до-симптоматическое выявление патологических процессов, что позволяет начать лечение на ранней стадии заболевания, существенно снижая затраты и увеличивая эффективность лечения.

Природа биомаркеров, используемых в обозначенных целях, зависит от специфики патогенеза конкретного заболевания. В качестве таких биомаркеров могут выступать генетические особенности, протеомные, метаболомные параметры.

Индивидуально производимые средства лечения являются неотъемлемой составляющей персонализированной медицины. Сегодня наиболее актуальным является разработка и применение таких средств на основе собственных клеток пациента в форме аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для лечения, прежде всего, наследственных и онкологических, а также иных заболеваний. С развитием науки и технологий перечень видов персонализированных средств лечения будет расширяться. В частности, перспективными в данном направлении являются персонализированные генотерапевтические лекарственные препараты.

Развитие персонализированной медицины зависит от прогресса в области научных исследований, который позволяет создать рациональную основу для разработки новых методов диагностики и лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента и молекулярных основ патогенеза заболевания. Поэтому одним из факторов, определяющих развитие и практическую имплементацию технологий персонализированной медицины, а также разработку эффективных мер профилактики возникновения заболевания на индивидуальной основе, является проведение фундаментальных научных исследова-



ний, направленных на выявление молекулярных основ патогенеза заболеваний и идентификацию значимых биомаркеров, а также прикладных научных исследований, задачей которых является валидация практической значимости потенциальных биомаркеров, разработка новых персонализированных средств лечения.

Персонализация лечения и диагностики заболеваний в ряде случаев не позволяет инкорпорировать применяемые методы в существующую систему нормативно-правового регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий, ограничивая применение разрабатываемых методов и технологий. Например, персонализация диагностических процедур делает невыгодным государственную регистрацию большого числа наборов для проведения диагностики из-за малого объема применения каждого из них, что создает необходимость особого регулирования такого типа диагностики, обеспечивающего возможность использования таких диагностических тестов и качество получаемых результатов, которые являются инструктивными при определении схем лечения. Сходные проблемы возникают в случае оборота индивидуально изготовленных с применением технологий 3D-принтинга медицинских изделий, с необходимостью обеспечения их безопасности и качества. С развитием технологических возможностей можно ожидать появления новых методов, технологий и средств лечения, которые выходят за рамки существующего законодательства. Их появление вызовет необходимость создания соответствующей нормативно-правовой базы регулирования их обращения в целях обеспечения возможности применения таких методов, технологий и средств лечения персонализированной медицины в практическом здравоохранении. Разработка методов и подходов персонализированной медицины, основанных, прежде всего, на новых фундаментальных знаниях в области патогенеза заболеваний, новых технологиях, основанных на персонализированном подходе, требует проведения научных исследований, в том числе фундаментальных, направленных на выявление молекулярных

механизмов патогенеза заболеваний, разработку способов их коррекции, определения значимых биомаркеров заболеваний и их динамики, практически значимых предикторов возникновения заболеваний и модифицирующих их факторов риска. Существенное значение для решения этих задач имеет создание и использование коллекций биоматериалов с их соответствующим описанием. Учитывая необходимые размеры выборок для получения статистически значимых результатов, для развития персонализированной медицины существенным аспектом является развитие технологий анализа «больших данных». В технологическом аспекте разработка методов и подходов персонализированной медицины зависит от развития методов клеточной и тканевой терапии, направленной модификации генома, а также методов анализа статуса биомаркеров, предпочтительно мало- или неинвазивных, включающих генетический анализ, предпочтительно полногеномный, анализы биомаркеров иной природы, таких как протеомные и метаболомные. Важным свойством разрабатываемых систем анализа статуса биомаркеров должно стать обеспечение мультиплексности анализа. Результатом развития методов и технологий предиктивной, превентивной и персонализированной медицины и их внедрения в практическое здравоохранение должно стать снижение заболеваемости по нозологиям, обусловленным наследственными факторами, в том числе полигенными, улучшение качества оказания медицинской помощи, а также затрат на такое лечение за счет оптимального выбора схем лечения и применяемых лекарственных препаратов. Развитие персонализированных методов лечения будет стимулировать развитие и внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, основанных на «омиксных», клеточных, тканевых и генно-инженерных технологиях, а также проведение фундаментальных и прикладных научных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, молекулярной и популяционной генетики, создающих базис для развития предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

БАРАНОВ В.С.¹, д.м.н., член-корр. РАН,
зав. лабораторией пренатальной диагностики
наследственных и врожденных заболеваний,
baranov@vb2475.spb.edu
БАРАНОВА Е.В.^{1,2}, профессор, European Institute
of Personalised Prevention and Health

Генетический паспорт вчера, сегодня и завтра



БАРАНОВ В.С.



БАРАНОВА Е.В.

Ключевые слова: предиктивная медицина, геномика, генетический паспорт, генетическая карта репродуктивного здоровья

Baranov V.S. Baranova E.V. Personal Genetic Chart, state of art: yesterday, today and tomorrow

Personal Genetic Chart (PGC) as a personal DNA data bank is a quickly expanded area of predictive and precision medicine. PGC is already rather complicated and becomes more important from clinical and social points of view. Its practical implication needs special knowledge of physicians and all staff of medical service in medical genetics, deontology and jurisdiction rules of private human rights.

Keywords: Human genome, predictive medicine, Personal Genetic Chart, prognostic genetic testing reproductive health

Генетический паспорт, как индивидуальная база ДНК-данных, быстро усложняется, совершенствуется, приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Его рациональное использование требует специальной подготовки врачей в области медицинской генетики, деонтологии и юридических основ о правах личности.

¹ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

² European Institute of Personalised Prevention and Health, 29 rue du Portier, 98000, Monaco

Термин «генетический паспорт» уже хорошо знаком не только генетикам, ученым, врачам, но и широкой общественности. Сегодня он приобрел статус расхожего торгового брэнда, который используется многими коммерческими фирмами, предлагающими услуги генетического тестирования.

Напомним, что само понятие «генетический паспорт» (ГП) впервые появилось еще в 2000 г. в коллективной монографии авторов, работавших тогда в Санкт-Петербурге в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» [1]. В этой книге, ставшей уже библиографической редкостью, на основании анализа литературных данных и результатов собственных генетических исследований наследственных и частых многофакторных заболеваний (МФЗ) было сформулировано и дано определение «*предиктивной медицине*» и ее продукту – «*генетическому паспорту*».

Предыстория ГП, его расцвет, сменившийся периодом разочарования, последующее возрождение и бурное развитие, а также перспективы ГП кратко рассмотрены в данном обзоре.

Предыстория

Расшифровка генома человека в 2000 г. определила переход всей медицины на молекулярный (геномный) уровень. Генетические тесты, направленные на поиск новых путей диагностики, профилактики и лечения различных наследственных и частых ненаследственных болезней, получили широкое распространение. Уже к 2005 г. были картированы «причинные» гены (гены-кандидаты) многих наследственных болезней, разработаны эффективные методы идентификации мутаций, а также молекулярно-генетической диагностики многих наследственных заболеваний еще до рождения (пренатальная диагностика). Волею счастливого случая, а точнее благодаря участию в программе «Геном человека», в лаборатории пренатальной диагностики института им. Д.О. Отта работы по молекулярно-генетической диагностике были начаты уже в 1990 г., а к 2004 г. впервые в РФ в нашей лаборатории была осуществлена успешная пренатальная диагностика 12 наиболее частых смертельных наследственных заболеваний [2].

В начале 90-х гг. XX в. стремительное развитие получили молекулярно-генетиче-



ские исследования и многих частых МФЗ. Существенный вклад в поиск генов-кандидатов сахарного диабета, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний внесли работы таких известных отечественных ученых как Е.И. Шварц (Санкт-Петербург), В.П. Пузырев (Томск), О.В. Евграфов и В.В. Носиков (Москва) и др.

Успехи в диагностике моногенных болезней и стремительный поток информации по генетике МФЗ явились главной предпосылкой рождения предиктивной (предсказательной) медицины (ПМ), основные положения которой приведены в ранее упомянутой монографии [1]. *ПМ явилась естественным итогом внедрения достижений генетики человека в медицину.* Принимая во внимание уникальность генома каждого человека и возможность его изучения на любой стадии онтогенеза, ПМ а priori является персонализированной и превентивной (возможность упреждающей терапии). Отсюда полное название – **Предиктивная, Превентивная. Персонализированная медицина или медицина 3-х П** [1]. В 2008 г. американский профессор Роберт Худ (Robert Hood) из Сиэтла, учитывая важную роль самого пациента в эффективности ПППМ, добавил еще одно «П» от английского слова (participatory – участие). Так сначала появилась медицина 4-х П- (ППППМ) [3], а в 2015 г и 5 П (ПППППМ), когда в США стартовала геномная программа «Точная медицина» (precision medicine) [21].

Согласно существующему определению, ПМ – *раздел молекулярной медицины, направленный на досимптоматическое выявление лиц с высокой предрасположенностью к наследственным и многофакторным заболеваниям с целью их профилактики, диагностики и лечения.* Методическую основу ПППМ составляет тестирование **генов «предрасположенности»** [1] или, согласно определению академика В.П. Пузырева, – генов «подверженности» [3]. Последние определяются как *мутантные гены (аллели), совместимые с антенатальным развитием человека, но приводящие при неблагоприятных условиях к различным заболеваниям* [1, 3, 4]. Итогом индивидуального тестирования на-

следственной предрасположенности, его квинтэссенцией является генетический паспорт – *индивидуальная база ДНК-данных, отражающая уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным и многофакторным заболеваниям* [4, 5].

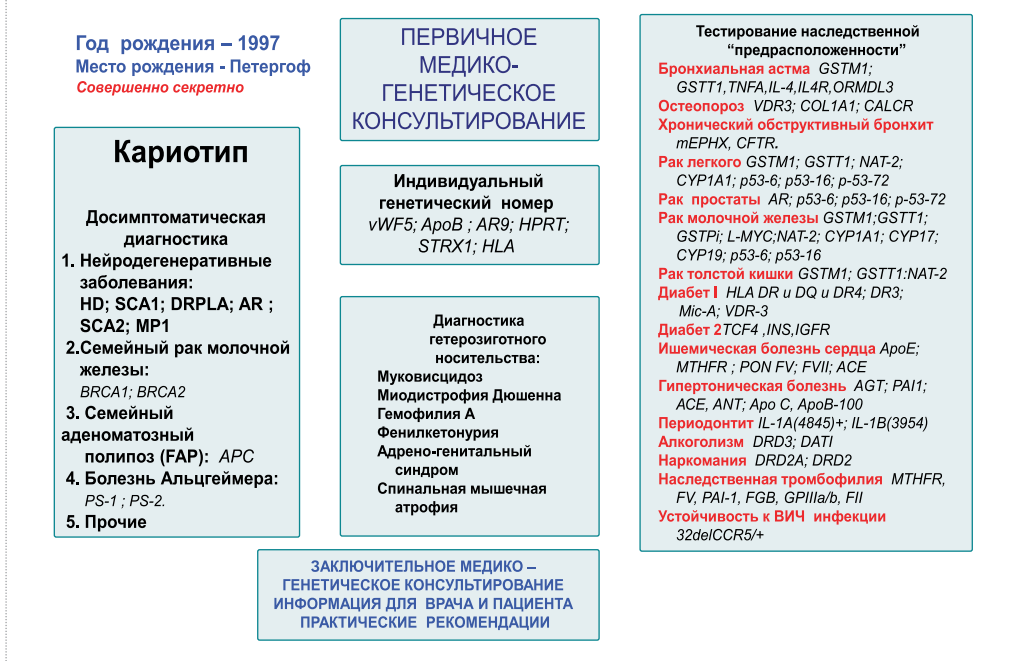
Расцвет

Первые 10 лет отмечены бурным внедрением генетического тестирования (ГТ) в оценку наследственной предрасположенности не только в отношении болезней, но и к другим патологическим состояниям и даже к определенному роду деятельности и спорту. Возникли и стали вполне самостоятельными такие направления ПМ как *фармакогеномика, нутригеномика, токсикогеномика, кардиогеномика, психогеномика, дерматогеномика, геномика старения, спортивная геномика и др.* [5]. Каждое из этих направлений предусматривает тестирование соответствующих генов-кандидатов, выявленных ранее методом функционального картирования (сравнение по типу случай-контроль частот аллелей генов, контролирующих определенную функцию). Наиболее успешным и последовательным направлением ПМ оказалась фармакогенетика – выяснение особенностей и причин индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам [6]. Значительно труднее сложилась судьба ПМ в отношении МФЗ.

На *рисунке 1* приведен ставший уже историческим пробный вариант ГП, разработанный и апробированный в нашей лаборатории еще в 1997 г. Согласно этому ГП после медико-генетического консультирования и кариотипирования проводится молекулярно-генетическое тестирование генов, мутации которых ответственны за болезни с поздней манифестацией, а также тестирование на наличие скрытых мутаций, вызывающих (при неблагоприятном сочетании у обоих супругов) тяжелые наследственные болезни в потомстве. Первый вариант ГП также предполагал определение индивидуального генетического номера тестируемого, то есть его генетиче-



Рисунок 1. Образец «Генетического паспорта»



скую паспортизацию. (Последняя действительно была официально рекомендована через 10 лет к широкому применению, но до сих пор ошибочно трактуется многими как сам ГП, хотя содержит информацию только о генетической уникальности человека). Первоначально генетическая паспортизация предполагала проведение тестирования наследственной предрасположенности и отдельных, генетически наиболее изученных, МФЗ (рис. 1). Некоторые из приве-

денных генетических тестов и панелей генов после определенных модификаций используются и в настоящее время (например, устойчивость к ВИЧ-инфекции, диабет 1-го типа, тромбофилия). После 2000 г. молекулярно-генетическое тестирование наследственной предрасположенности получило широкое распространение во многих лабораториях и в частных фирмах как за рубежом, так и в РФ. В 2009 г. нами разработан и апробирован вариант ГП, предназначенный для женщин и супругов, планирующих ребенка – «генетическая карта репродуктивного здоровья» (ГКРЗ) (рис. 2) [7]. Помимо кариотипирования супругов и консультации врача-генетика ГКРЗ предусматривает тестирование геномов супругов на скрытое носительство мутаций, наличие которых таит опасность тяжелых наследственных болезней у потомства. Существенные изменения претерпел раздел генетического тестирования МФЗ. Основное внимание в нем было обращено на оценку риска наиболее частой патологии, приводящей к нарушению репродуктивной функции и осложнениям беременности, таким как эндометриоз, гестоз (преэклампсия), плацентарная недостаточность, привычное невынашивание беременности. С 2006 г. генетическое тестирование «по запросу» (direct- to consumer genetic test-

Рисунок 2. Генетическая карта репродуктивного здоровья





ing) стало широко применяться и за рубежом. Во многих странах, прежде всего в США, появились крупные диагностические центры (*23andMe, Pathway genomics* и др.), в которых индивидуальную предрасположенность к частым заболеваниям определяли путем сравнения аллельного профиля причинных генов у пациента с таковыми в группах здоровых и у больных с тем же заболеванием [8].

Критическим в создании ГП является правильная идентификация генов предрасположенности, их мутаций и полиморфных вариантов (аллелей), подлежащих молекулярно-генетическому анализу. Для этого, как уже указывалось выше, часто используют метод направленного функционального картирования, основанный на сравнении частот аллелей в генах-кандидатах у здоровых и у больных с аналогичным МФЗ [1, 4]. Именно таким методом были исследованы все наиболее частые, социально значимые МФЗ, составлены панели генов-кандидатов, установлены частоты нормальных и функционально неполноценных аллелей [5].

Разочарование

Уже первые попытки создания ГП на основе анализа полиморфизма генов-кандидатов, идентифицированных с помощью метода функционального картирования, показали его несовершенство. Низкая статистическая достоверность, плохая воспроизводимость, несовпадения результатов ГТ МФЗ из разных лабораторий, отсутствие уверенности в тестировании всех причинных генов существенно затрудняли интерпретацию полученных результатов [9, 10]. Большие надежды в преодолении этих недостатков ГТ возлагали на метод полногеномного анализа ассоциаций. (*GWAS-genome wide association studies*), предложенный в 2006 г. Метод, основанный на генетическом анализе больших выборок пациентов и здоровых индивидуумов (более 1000), гарантировал не только выявление всех генов-кандидатов каждого МФЗ, но и высокую достоверность полученных результатов. С помощью этого метода в течение нескольких лет изучены более 300 раз-

личных МФЗ. Благодаря полученным результатам, в ряде генетических центров США и Западной Европы были созданы диагностические панели, которые, как предполагалось, позволят проводить объективную оценку наследственной предрасположенности к частым МФЗ. К сожалению, как показали дальнейшие исследования, прогностическая сила таких панелей не превышала 2-5%, т.е. *этот подход не мог обеспечить сколько-нибудь надежное прогнозирование предрасположенности к МФЗ* [11 – 13]. В январе 2013 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration, FDA*) генетическое тестирование для прогноза риска МФЗ было официально запрещено [14].

В научной среде информационная и прогностическая недостаточность ГТ в отношении МФЗ получила название феномена «недостающей наследуемости» (*missing heritability*). Причины этого феномена явились предметом оживленной дискуссии генетиков в 2009–2013 гг. и в настоящее время уже достаточно понятны [5, 15, 16].

Стало очевидным, что тестирование наследственной предрасположенности в соответствии с рекомендациями ГП позволяет судить только о том, в какой мере человек относится к группе риска того или иного заболевания, но не позволяет достоверно утверждать наличие данного заболевания у конкретного человека в будущем. Основные причины такого расхождения скрыты не только в сложности межгеновых взаимодействий в организме, но и в трудностях объективной оценки вклада эпигенетических и внешних факторов в возникновение МФЗ [9, 15, 16].

Важно отметить, что эти ограничения генетического тестирования относятся не только к МФЗ, но в значительной мере свойственны и другим направлениям геномной медицины, касающихся оценки вклада наследственности в спортивную геномику, кардиоеномику, геномику старения, онкоеномику и др. [17]. Эти ограничения в меньшей степени относятся к фармакоеномике, где не только хорошо известна формула того или иного лекарст-



венного препарата, но и биомеханизм действия, то есть его фармакинетика и фармакодинамика [5, 10].

Возрождение

Новый подъем в ПМ и в совершенствовании ГП наметился после 2010 г. и связан со стремительным прогрессом технологий полногеномного секвенирования ДНК, то

При тестировании на современном этапе можно выяснить только свою группу риска, но не оценить реальную вероятность получить это заболевание в будущем. Связано это с тем, что, согласно существующим представлениям, на долю наследственных факторов, то есть самих генов, приходится только около 20-30%, тогда как на 70-80% здоровье человека зависит от факторов внешней среды.

есть определения точной последовательности составляющих ее нуклеотидов как во всем геноме, так и отдельно в его белок- кодирующей части – экзоме. Особенно важную роль сыграла технология параллельного секвенирования – секвенирования нового поколения (*New Generation Sequencing* – *NGS*). Ее применение позволило в сравнительно короткий срок (1,5 года) провести секвенирование геномов почти у 2 000 жителей Европы (2013 г.), начать программы по секвенированию 100 000 геномов коренных жителей Великобритании (2015 г.) и 200 000 жителей Северной Америки (2015 г.). В 2016 г в РФ начата и успешно развивается программа «Российский геном», в которой предполагается провести секвенирование 2 500 человек из разных регионов и разных этнических групп РФ. Уже проведено секвенирование генома 216 человек.

Важно отметить, что в ходе выполнения этих программ результаты полногеномного секвенирования совмещаются с индивидуальными клиническими данными и с результатами лабораторных исследований. Такой комплексный подход позволяет выявить новые редкие мутации МФЗ, уточ-

нить индивидуальные эпигенетические профили больных, обнаружить новые информативные биомаркеры, создать биоинформатические модели МФЗ, что, в конечном счете, ведет к созданию *геномной медицины человека* [11, 19, 20].

Широкое внедрение метода ДНК-секвенирования в его различных модификациях, безусловно, способствовало существенному повышению эффективности и росту практической значимости ГП. В 2017 г. FDA (США) снял запрет с фирмы 23andMe на использование прогностического генетического тестирования «по желанию» 10 частых МФЗ, а том числе болезни Крона, Альцгеймера, Паркинсона, рака простаты, рака молочной железы и др. [18]. В настоящее время многие крупные западные фирмы, например, System Genomics, уже широко предлагают генетические тесты наследственной предрасположенности на 100 МФЗ. Вероятность правильности предсказания некоторых заболеваний при таком ГТ возрастает до 20% (рак простаты) и даже 80% (болезнь Крона). Такой успех объясняется, в первую очередь, созданием сложных, многокомпонентных диагностических панелей, позволяющих одновременно тестировать несколько сотен генов предрасположенности. Исследование этих панелей с целью поиска мутаций и неблагоприятных полиморфных сайтов проводится методом ДНК-секвенирования, дополненным биоинформатическим анализом [19 – 22].

Более совершенные и, соответственно, более точные панели ГТ предрасположенности к МФЗ используются и в ряде отечественных лабораторий и коммерческих фирм («ДНК-диагностика», «ДНК-технологии», «Геномед», Генотек» и др.), которые тестируют гены предрасположенности и выдают «генетические паспорта». Существенные изменения в нашей лаборатории претерпели панели генов для тестирования состояния системы детоксикации ксенобиотиков, сердечно-сосудистой патологии, остеопороза и др. (табл.) [5].

Важно, однако, еще раз напомнить, что и при тестировании на современном этапе можно выяснить только свою группу риска,



но не оценить реальную вероятность получить это заболевание в будущем. Связано это с тем, что, согласно существующим представлениям, на долю наследственных факторов, то есть самих генов, приходится только около 20-30%, тогда как на 70-80% здоровье человека и, соответственно, возникновение различных МФЗ, обусловлено эпигенетическими факторами, прежде всего, образом жизни, неблагоприятными внешними воздействиями и пр. [5, 13, 14]. Тем не менее, с медицинской точки зрения раннее выявление неблагоприятных ал-

ельных вариантов, скрытых генных мутаций, микро- и макро-хромосомных перестроек даже при отсутствии явных клинических проявлений следует учитывать и вносить в ГП. При наличии семейного врача и правильной организации диспансерной помощи такая уникальная информация может оказать неоценимую помощь не только конкретному человеку, но его семье, детям и близким родственникам [23]. Важно отметить, что внедрение ПМ ДНК-секвенирования (полногеномного или клинического (экзомного) отнюдь не отме-

Таблица. Панели генов для тестирования системы биотрансформации (I), оценки кардиоваскулярного риска (II), остеопороза (III), сахарного диабета (IV) и состояния основных метаболических цепей (V – XI)

№ панели	Метаболическая система	Гены
I	Биотрансформация	
	Фаза 1	<i>CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP1B1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP17A1, CYP19, ADH1B (ADH2), ALDH2, PON1</i>
	Фаза 2	<i>GSTT1, GSTM1, GSTP1, NAT2, TPMT, mEPHX (EPHX1)</i>
II	Кардиоваскулярный риск	
	Липидный обмен	<i>ApoE, ApoCIII, NOS1, NOS3, NOS3 (298)</i>
	Ангиотензин-рениновая система	<i>AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, BKR (BDKRB2), REN</i>
	Коагуляция и клеточная адгезия	<i>F2 (FII), F5 (FV), FGB (FI, FRB), GPIIIa (ITGB3), PAI-1, PLAT</i>
	Метаболизм гомоцистеина	<i>MTHFR, MTRR</i>
	Метаболизм адреналина	<i>ADRB1, ADRB2</i>
III	Остеопороз	<i>VDR, COL1A1, CALCR (CTR), ESR1, BGLAP (BGP)</i>
IV	Сахарный диабет	<i>HLA-DQA1, HLA-DQB1, CTLA4, MICA</i>
V	Интерлейкины	<i>IL-4, IL-4RA, TNFA</i>
VI	Рецепторы	<i>CCR5, AR, DRD-2A, SR (HTR2A), CC16 (SCGB1A1), PGR, TSHR</i>
VII	Метаболизм углеводов	<i>PPARA, PPARD, PPARG, UCP2, UCP3, PGC-1A (PPARGC1A)</i>
VIII	Онкомаркеры	<i>BRCA1, BRCA2, CHEK2</i>
IX	Контроль клеточного цикла	<i>L-MYC (MYCL1), TP53</i>
X	Металлопротеазы (коллагеназы)	<i>MMP1, MMP3</i>
XI	Дополнительные маркеры	<i>ACTN3, AMPD1, CNB1 (PPP3R1), COMT</i>



няет ГП. Врачам и самому обладателю персонального генома важны не сами ДНК-сиквенсы, но закодированная в них информация, полезная для диагностики, профилактики и лечения наследственных и МФЗ. Именно такая информация после тщательного биоинформатического анализа и должна заноситься в персональный ГП. Мы давно привыкли и понимаем необходимость генетической информации о группах крови, резус-факторе. Не менее полезной является информация о скрытых в нашем геноме рисках наследственных заболеваний, например, синдрома «внезапной смерти», непереносимости конкретных препаратов, и даже склонностям к нарко-

Стремительный прогресс геномики позволяет утверждать, что в обозримом будущем уже при рождении человек может получить ГП с информацией о существующей и потенциально возможной наследственной патологии, предрасположенности к частым МФЗ или чувствительности/ устойчивости к различным лекарственным препаратам, рекомендации и ограничения в занятиях спортом, выборе профессии и т.д.

мании и алкоголизму. Естественно, использование такой конфиденциальной информации потребует разработки и соблюдения строгих этических, правовых и законодательных норм [24].

Естественно, что накопление информации о геноме каждого человека, его корреляция с медицинской картой, клиническими проявлениями и лабораторными тестами настоятельно требует создания специальных биобанков для хранения и использования этой информации. В настоящее время с этой целью по всему миру уже созданы и активно функционируют такие биобанки [25]. Программа организации подобных банков имеется в РФ, где создана «Рабочая группа по поддержке и развитию биоресурсных коллекций организаций, подведомственных ФАНО России» и актив-

но реализуется программа по созданию современных банков биологических образцов. В 2016 г. был создан такой банк на базе Научного парка оборудования СПбГУ. Профильный биобанк женщин с акушерско-гинекологической патологией в настоящее время создается и в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

Заключение

Менее чем за 20 лет ПМ и ее главная составляющая – ГП, прошли славный путь от анализа единичных генов до исследования всего генома, от скрининга ассоциаций до полногеномного секвенирования, от генетического паспорта по единичным генам-кандидатам до ГП, основанного на тестировании генетических панелей. По мере внедрения в молекулярную медицину новых технологий, ПМ, а с ней и ГП, быстро усложняются. *Предиктивная медицина 3-х П 2000 г. в 2008 г. трансформировалась в предиктивную медицину 4-х П, а в недалеком будущем, по мере развития Точной Медицины (Precision medicine) – в медицину 5-ти П.*

Тем не менее, в настоящее время ПМ все еще находится на начальных этапах развития, а ГП имеет весьма ограниченное применение. Генетическое тестирование сегодня позволяет определить только группу риска в отношении конкретного МФЗ, но, за малым исключением, не позволяет делать индивидуальные прогнозы относительно его будущих болезней. Учитывая стремительный прогресс генетики в медицине, уже сегодня представляется актуальным внедрение возможностей ПППМ в практическое здравоохранение, в клиническое мышление студентов-медиков и врачей. Уместно подчеркнуть, что *любые клинические исследования и анализы (биохимические, функциональные, серологические и др.) позволяют судить исключительно о текущем состоянии организма, и только генетическое тестирование, проведенное один раз в жизни, дает информацию об уникальных особенностях всей наследственной программы человека.*

Важно отметить, что по мере углубления наших знаний о геноме конкретного чело-



века усложняется и делается более информативным его ГП. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS), создание обобщенных генетических и клинических баз данных – путь к точной ПМ обозримого будущего, в которой решающую роль в профилактике частых заболеваний, их диагностике и лечении будет иметь информация об особенностях индивидуального генома человека, его ГП.

Стремительный прогресс геномики позволяет утверждать, что в обозримом будущем уже при рождении человек может получить ГП с информацией о существующей и потенциально возможной наследственной

патологии, предрасположенности к частым МФЗ или чувствительности/ устойчивости к различным лекарственным препаратам, рекомендации и ограничения в занятиях спортом, выборе профессии и т.д.

В заключение важно еще раз подчеркнуть, что сам по себе сиквенс индивидуального генома не заменяет ГП по той простой причине, что для пациента и его лечащего врача важны не последовательности нуклеотидов, а данные об особенностях индивидуального генома, которые могут сигнализировать о наличии скрытой патологии, доступной профилактике или лечению.

ИСТОЧНИКИ

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. – 2000. – СПб: «Интермедика», 263 с.
2. Баранов В.С. Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. – СПб: ЭКО «Вектор». – 2017. – 469 с.
3. Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения в патогенезе многофакторных заболеваний. – Вестник РАМН. – 2011. – № 9. – С. 17-27.
4. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине //Acta Naturae. –2009. – № 3. – С. 77-88.
5. Баранов В.С. (ред.) Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб, Изд-во «Н-Л». – 2009. – 527 с.
6. Сычев Д.А. Фапрмакогеномика как технология персонализированной медицины: что нужно сделать для внедрения в клиническую практику? Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 3-4.
7. Баранов В.С., Айламазян Э.К. (ред). Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья. Методические рекомендации. СПб.// - 2009. – 67 с.
8. Swan M. Multigenetic condition risk assessment in direct-to consumer genomic service // Genet.in Med. -2010.-Vol.12.-N.5.- P. 279-28.
9. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний - между прошлым и будущим. – Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2. – № 12. – С. 498–508.
10. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека. Эпигенетика многофакторных заболеваний и персонализированная медицина. – Биосфера. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 77-85.
11. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. – Вестник РАМН. – 2011. – № 9. – С. 17-27.
12. Friedley B.L., Biernacka J.M. Gene set analysis of SNP data benefits, challenges and future directions.// Europ.J.Human.Genet.- 2011.doi:10.1038/ejhg.2011.57.
13. Hindorff L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M., Mehta J.P., Collins F.S. and Manolio T.A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits.// Proc Natl Acad Sci U S A, -2009. -V.106, P. 9362-367.
14. Hall J., Gertz R., Amato J., Pai, iary C.Y. Tansparency of genetic testing service for “health, wellness and lifestyle” analysis of online prepurchase information from UK consumers Eur.J.Hum.Genet. 2017.25.P 908-917.
15. Eicher E.E, Flint J., Gibson G., Kong A. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlining causes of complex diseases.// Nat.Rev.Genet.-2010.-V.11.-P.446-450.
16. Баранов В.С. Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт. – Медицинская генетика. – 2011. – Т.10. – № 9. – С. 3–10.
17. Анофелес С. Мифические гены чемпионов. – Химия и жизнь. – 2018. – № 2. – С. 24–27.
18. FDA Grants Approval for 23andMe’s Direct-to-Consumer Genetic Health Risk Reports. April 7, 2017 Source: PeJo29/Getty Images.
19. Hall J., Gertz R., Amato J., Pai,iary C.Y Tansparency of genetic testing service for “health, wellness and lifestyle” analysis of online prepurchase information from UK consumers Eur.J.Hum.Genet. 2017.25. P 908-917.
20. El C.G.van, Cornel M.C., Borry P. Hastings R.J., Fellman F. et al. Whole –genome sequencing in health care. Recommendations in the European Society of Human Genetics. Europ.J.Hum.Genet.2013- V.21, P.1-5.
21. Ritchi M.D. Andrade M., Kuivaniemi H. The foundation of precision medicine^ integration of electronic health records with genomics through basic,clinical and translational research Foundation inGenet Doi:10.3389/fgene.2015.00104.
22. Lander F Cutting the Gordian Helix.Regulating of Genomic testing in the Era of Precision Medicine.New Eglan J.Med.2015- V.13- P.1-7.
23. Middha S., Lindor., Mc Donell Sh.K. How well do whole exome sequencing results correlate with medical findings& A study of 89 Mayo Clinic Biobank samples. Frontiers I Genetics 2015, 6, P.1-11.
24. Ижевская В.Л., Бочков Н.П. Этические принципы медико-генетической службы – Наследственные болезни: национальное руководство (краткое издание). Под ред. Е.К. Гинтера и В.П. Пузырева. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 431–458.
25. Sargsyan K, Operating a biobank: case of Biobank Grazю Medical University of Graz Austria.



Е.И. КОНДРАТЬЕВА¹, д.м.н., профессор, зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, elenafpk@mail.ru;
 О.Г. НОВОСЕЛОВА¹, аспирант научно-клинического отдела муковисцидоза
 Н.В. ПЕТРОВА¹, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии
 Р.А. ЗИНЧЕНКО¹, профессор, д.м.н., зав. лабораторией генетической эпидемиологии
 С.И. КУЦЕВ^{1,2}, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, зав. кафедрой молекулярной и клеточной генетики,
 главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, kutsev@mail.ru

Фармакогенетика и персонифицированная антибактериальная терапия

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков, полиморфные варианты генов, нежелательные побочные эффекты, фармакогенетика, антибактериальная терапия

Kondratyeva E. I., Novoselova O. G., Petrova N. V., Zinchenko R. A., Kutsev S. I. Pharmacogenetics and personalized antibacterial therapy

The article presents a modern view of pharmacokinetics of drugs, its relationship with pharmacogenetics as the basis of personalized therapy. The mechanisms of formation of undesirable side reactions and insufficient response to antibacterial drugs depending on the human genotype are discussed (fast, slow, extensive metabolizers - carriers of different alleles of polymorphic variants of biotransformation genes). The accumulated data on pharmacogenetics for antimicrobial drugs are discussed.

Keywords: biotransformation of xenobiotics, polymorphic variants of genes, undesirable side effects, pharmacogenetics, antibacterial therapy

В статье представлен современный взгляд на фармакокинетику лекарственных препаратов, ее связь с фармакогенетикой как основой персонифицированной терапии. Обсуждаются механизмы формирования нежелательных побочных реакций или недостаточного ответа на антибактериальные препараты в зависимости от генотипа человека. То есть является ли он носителем генотипа полиморфных вариантов генов биотрансформации с быстрым, медленным или экстенсивным метаболизмом ксенобиотиков. Приводятся накопленные данные по фармакогенетике для антимикробных лекарственных средств.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», г. Москва

² МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Известно, что эффективность и безопасность лекарственного средства (ЛС) в большинстве случаев зависит от его концентрации в области молекул мишеней, которая чаще всего связана с концентрацией ЛС в плазме крови. Большинство ксенобиотиков, попав в организм, не оказывают прямого биологического эффекта и, подвергаясь биотрансформации, выделяются в виде метаболитов. Биотрансформация представляет собой процесс, в котором участвуют многие ферменты детоксикации и состоит из трех фаз: 1 – активации, 2 – детоксикации и 3 – выведения [1]. Ферменты детоксикации обладают рядом общих свойств.

1. Все ферменты детоксикации имеют низкую субстратную специфичность, что позволяет им метаболизировать самые разнообразные по структуре химические соединения, включая такие, с которыми организм никогда не встречался.

2. Ферменты детоксикации обладают выраженным полиморфизмом, т.е. существует множество изоформ ферментов с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью.

3. Все ферменты детоксикации являются индуцибельными, т.е. их концентрация в клетках может быть резко увеличена в сотни раз при действии специфических индукторов, которые зачастую являются и субстратами.

4. Одновременное поступление в организм нескольких химических веществ различной структуры может приводить к нарушению регуляции процессов индукции ферментов обеих фаз, в результате чего может происходить как резкое усиление процессов инактивации, так и, напротив, резкое повышение токсичности ксенобиотиков.

Наиболее эффективно система детоксикации функционирует при сопряженном взаимодействии ферментов первой и второй фаз, обезвреживая десятки тысяч ксенобиотиков всех химических классов и групп [1]. Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, как и все гены человека, характеризуются значительным полиморфизмом первичной нуклеотидной последовательности ДНК, который определяет межиндивидуальные фенотипические различия в активности энзимов по обезвреживанию химических соединений [1]. Функцио-



нирование системы биотрансформации ксенобиотиков осуществляется за счет работы более чем 200 различных ферментов. Конкретному индивидууму свойственна уникальная конфигурация разновидностей каждого из генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации, и, соответственно, имеет место уникальная реакция каждого человека на повреждающие химические факторы внешней среды. Часто сам процесс метаболизма ксенобиотика является пусковым звеном в развитии токсического процесса. В большинстве случаев токсичный метаболит является нестабильным продуктом, подвергающимся дальнейшим превращениям [2].

В зависимости от активности ферментов выделяют следующие группы пациентов: «экстенсивные» метаболитаторы – пациенты, у которых клиренс лекарственного средства соответствует среднестатистическим значениям. К ним относятся гомозиготные носители «дикого» аллеля гена соответствующего фермента. Большинство представителей популяции относятся к этой группе. «Медленные» метаболитаторы – пациенты с низким клиренсом определенных лекарственных средств. Эти пациенты являются гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования), носителями «медленного» аллеля гена соответствующего фермента. У пациентов с подобными генетическими дефектами отсутствует синтез фермента метаболизма или синтезируется дефектный фермент, в результате чего снижается или полностью исчезает ферментативная активность. У данной категории лиц лекарственный препарат значительно быстрее кумулируется, в связи с чем пациентам данной группы для достижения необходимого эффекта требуются меньшие дозы. «Быстрые» метаболитаторы – пациенты, у которых клиренс лекарственного вещества выше по сравнению с экстенсивными метаболитаторами. Они, как правило, гомозиготные (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготные (при аутосомно-доминантном типе наследования) носители «быстрого» аллеля гена

соответствующего фермента. У таких пациентов выявляются невысокие или сниженные показатели отношения концентрации лекарственного препарата к концентрации его метаболита. Данная когорта пациентов требует назначения более высоких доз для достижения необходимого терапевтического эффекта [1].

К ферментам первой фазы биотрансформации ксенобиотиков относятся монооксигеназы семейства цитохромов P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, пероксидазы, эпоксидгидролазы, эстеразы, амидазы, флавиносодержащие монооксидазы. В ходе первой фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула токсического вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее, с одной стороны, более растворимой в воде, с другой стороны, этот промежуточный метаболит становится реакционно способным и токсичным. Важной особенностью ферментов первой фазы детоксикации яв-

Конкретному индивидууму свойственна уникальная конфигурация разновидностей каждого из генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации, и, соответственно, имеет место уникальная реакция каждого человека на повреждающие химические факторы внешней среды.

ляется ее избирательная локализация и высокая мощность на главных путях поступления ксенобиотиков в организм – желудочно-кишечном тракте и легких, а также многообразии путей метаболизма [1].

У человека цитохромы подсемейства CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, и CYP3A43) являются самыми универсальными в системе биотрансформации ксенобиотиков, участвуют в метаболизме 37% из 200 лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых в США.

Наиболее изученными генами ферментов биотрансформации 1 фазы являются:



■ *CYP2D6* (22q13.1). Участвует в метаболизме 25% лекарственных средств. Основным местом экспрессии является печень. В настоящее время в гене идентифицировано более 36 аллелей, одни из них характеризуются отсутствием белкового продукта, а другие приводят к появлению фермента с измененными свойствами. Среди европейской популяции 6–10% лиц являются медленными метаболиторами [2].

■ *CYP2C9* (10q23.33). Анализ полиморфизма гена *CYP2C9* стал первым официально одобренным генетическим тестом. Количество индивидов, имеющих сниженную активность данного фермента, в отечественной популяции составляет до 20%. Во избежание нежелательных побочных эффектов лечебную дозу нестероидных противовоспалительных, противодиабетических, антиэпилептических препаратов и антикоагулянтов у носителей аллелей *2 и *3 гена *CYP2C9* рекомендовано уменьшать в 2–4 раза. Известно, что наилучшие результаты противотуберкулезной терапии отмечались у носителей генотипа *2/*3, *3/*3, который ассоциировался с медленным метаболизмом изониазида и рифампицина. Мультирезистентная форма туберкулеза чаще развивалась у больных с генотипом *1/*1 [3].

■ *CYP2C19* (10q24.1-q24.3). Ген экспрессируется в печени, его белковый продукт является основным ферментом метаболизма ингибиторов протонного насоса (омепразол) и противосудорожных препаратов (прогуанил, диазепам, барбитураты). Частота его «медленного» аллеля (*2) в европейской популяции колеблется от 5 до 20% [4].

■ *CYP3A5* (7q22.1) является высокополиморфным геном, описано 25 аллельных вариантов (аллели пронумерованы *1 – *9). Функциональный фермент *CYP3A5* кодируется аллельной формой *CYP3A5* *1. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является *CYP3A5* *3. У лиц с генотипом *CYP3A5* *3/*3 ген *CYP3A5* не экспрессируется [5].

Аллельный вариант *CYP3A5* *3 является самым частым и хорошо изученным, его частота широко варьирует в различных по-

пуляциях. У европеоидного населения, по оценкам, аллельная частота *CYP3A5* *3 составляет 0.82 – 0.95.

Вариант *CYP3A5* *2 считается не полностью функциональным. Он был обнаружен среди представителей европеоидной расы с частотой 1% в группе из 500 человек в голландской и с частотой 0,3% в группе из 146 человек болгарской популяций [6].

Лица с экспрессирующим генотипом *CYP3A5* (*CYP3A5* *1 / *1 и *1 / *3) метаболизируют субстрат быстрее, чем при неэкспрессирующемся генотипе *CYP3A5* (например *3 / *3). Известно, что широко применяемый в клинической практике антибактериальный агент – кларитромицин – является сильным ингибитором *CYP3A5*, и может таким образом менять скорость метаболизма ряда других препаратов, приводя к нежелательным побочным эффектам [7]. На второй фазе детоксикации промежуточные продукты метаболизма конъюгируют с эндогенными молекулами, в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. К ферментам второй фазы детоксикации относятся: ариламин ацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и др.

Наиболее изученные представители этого класса:

■ *NAT2* (8p22) N-ацетил-трансфераза II типа. Аллельные варианты гена *NAT2* связаны с точковыми мутациями, большинство из которых нарушает каталитические функции и стабильность фермента. Существует не меньше 13 аллельных вариантов гена *NAT2*. Полиморфизмы гена *NAT2*, соответствующие быстрым и медленным фенотипам ацетилирования, существенно влияют на фармакокинетику и профиль безопасности препаратов. Среди представителей европеоидной расы частота «медленных» ацетиляторов составляет 40–60% [8].

■ *GSTM1* и *GSTT1* – генные семейства глутатионтрансфераз (ГТ) mu-класса (*GSTM*) и theta-класса (*GSTT1*), особенностью которых является наличие «нулевых» генотипов – генотипов с двумя аллелями, имею-



шими протяженные делеции, при которых не образуются полноценные ферменты. Глутатионтрансферазы занимают особое место среди ферментов, задействованных в обезвреживании ксенобиотиков, принимают участие в метаболизме тысяч химических соединений, включая лекарственные препараты. Эти ферменты функционируют во всех тканях и играют важную роль в инактивации собственных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов. Система обезвреживания с участием ГТ и глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки.

У детей, особенно раннего возраста, активность ферментов I и II фаз биотрансформации веществ может быть снижена ввиду функциональной и физиологической незрелости. Поэтому изучение активности ферментных систем печени, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в педиатрической практике имеет особую актуальность.

Число людей, гомозиготных по аллелю *GSTM1 0*, составляет 40–60% среди европейцев, 27–35% – среди негроидов, 32–53% – среди монголоидов. По данным разных авторов, «нулевой» аллель *GSTM1 0* в гомозиготном состоянии присутствует у 40–46 % населения России.

Встречаемость генотипа *GSTT1 0/0* у русских в Сибири в 2 раза выше, чем у русских в европейской части России и у европеоидов Германии. Ген *GSTT1* кодирует фермент глутатион-S-трансфераза тэта, важными фармакологическими субстратами которого являются многие лекарственные препараты, в т.ч. противотуберкулезные (рифампицин, изониазид, пипразинамид). У человека *GSTT1* экспрессируется преимущественно в печени, в меньшей степени – в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Наиболее изученный полиморфный вариант гена *GSTT1* – нулевой (может обозначаться как *GSTT1 * 0* или *GSTT1* отрицательный), явля-

ется результатом полной или частичной делеции гена. В большом количестве исследований изучена роль *GSTT1* нуль в этиологии раковых заболеваний различной локализации.

Так как гены семейства *GST* экспрессируются преимущественно в печени, а продукт экспрессии – глутатион – участвует в детоксикации большого количества лекарственных препаратов, многие исследовательские работы посвящены изучению влияния нулевого варианта генотипа *GSTT1*, а также других членов семейства *GST* (*GSTM1* и *GSTP1*) на возникновение побочных реакций, включая токсическое поражение печени при воздействии лекарственных препаратов и кожных проявлений аллергических реакций. Результаты проведенных работ подтверждают, что нулевой вариант *GSTT1* связан с повышенным риском кожных аллергических реакций при воздействии различных лекарственных препаратов, в т.ч. НПВП и антибиотиков [9]. Не было обнаружено связи нулевого генотипа *GSTT1* с токсическим повреждением печени в результате воздействия противотуберкулезных препаратов [10].

Существует большое количество работ, в которых исследовалась роль нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1*, как по отдельности, так и в сочетании в увеличении риска возникновения ряда заболеваний и лекарственной непереносимости. При сочетании нулевых генотипов *GSTT1* и *GSTM1* риск возникновения побочных реакций несколько выше.

На третьей фазе биотрансформации системы активного транспорта конъюгированных дериватов обеспечивают выведение из организма продуктов детоксикации через легкие, почки, желудочно-кишечный тракт.

Равновесие в работе ферментов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков является необходимым условием для обеспечения эффективности детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Риск развития заболеваний от воздействия веществ токсического и аллергенного действия связан с высокой активностью множественных форм цитохромов P450 в сочетании с низкой актив-



ностью ферментов II фазы биотрансформации и приводит к увеличению риска развития интоксикаций, иммунопатологических процессов и формированию профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Таким образом, адекватная оценка эффективности и безопасности ЛС включает описание его биотрансформации, а также вклада биотрансформации в процесс элиминации ЛС [11].

Неблагоприятные реакции на лекарственные препараты клинически и эпидемиологически могут быть классифицированы на типы А и В. Реакции типа А связаны с фармакологическими свойствами препарата, как правило, предсказуемыми на основе профилей фармакодинамики и фармакокинетики, но зависят от фармакогеномики макроорганизма. Реакции типа В являются преимущественно аллергологическими или иммунологически опосредованными, и могут быть классифицированы по Геллу и Кумбсу [12]. Тип I (IgE-опосредованные реакции, такие как аллергия на пенициллиновый ряд антибиотиков) и тип IV (гиперчувствительность замедленного типа, опосредованная T-клеточным иммунитетом), данный тип реакций является наиболее актуальным для противомикробных препаратов.

Начало использования антибактериальных препаратов резко снизило смертность от инфекционных заболеваний. Вариабельность в эффективности терапии и токсичности определяется сложными отношениями между организмом человека, микроба и свойствами лекарственного препарата. Фармакокинетические и фармакодинамические профили антибактериальных агентов могут сильно отличаться, как и пути их элиминации из организма (препарат может выделяться в неизменном виде с мочой и калом, либо подвергаться активному метаболизму). Индивидуальные различия в генах, кодирующих белки трансформации ксенобиотиков, приводят к вариабельной экспрессии и/или активности этих белков, что обуславливает разницу в действии лекарственного вещества.

В таблице 1 представлены обобщенные данные о путях биотрансформации антибиотиков, наиболее часто используемых в

клинической практике, и генах, продукты экспрессии которых участвуют в метаболизме этих лекарственных препаратов. В таблице использованы данные электронного ресурса PharmGKB (Фармакогеномика. Знание. Применение.), созданного для клиницистов и исследователей и объединяющего знания о влиянии генетической вариативности на фармакологический ответ организма.

Амоксициллин-клавуланат (АК) является одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов по всему миру. Этот препарат, как правило, хорошо переносится и токсическое повреждение печени встречается крайне редко и развивается, по-видимому, в основном за счет компонента клавулановой кислоты. Механизм развития амоксициллин-клавуланат опосредованного токсического поражения печени неизвестен. Три предыдущих исследования, проведенных в Северо-Западной Европе, обнаружили взаимосвязь между АК-индуцированным повреждением печени и аллелем *DRB1 * 1501* человеческого лейкоцитарного антигена (*HLA*) II класса [13]. При проведении исследования общегеномных ассоциаций (*GWAS*) на выборке, составленной из 201 фенотипически-достоверно описанных случаев АК-ассоциированной гепатотоксичности, и группе контроля, состоящей из 532 пациентов генетически идентичной популяции, была установлена ассоциация с генотипом *DRB1 * 1501* и выявлены другие маркеры *HLA I* и *II* классов, предрасполагающие к подобным осложнениям с высокой положительной прогностической ценностью в группе европейской популяции для аллелей *A * 0201 ** и *DQB1 0602*, и для аллелей *B * 1801* и *DQB1 * 0602* в группе этнических испанцев [14].

Другим антибактериальным препаратом, связанным в первую очередь с холестатическим гепатитом, является антистафилококковый β -лактам флуоклоксациллин. Связанное с ним токсическое повреждение печени представляет собой редкое явление (примерно 8,5 случаев на 100 000) и возникает, как правило, на 1–45 день от начала терапии. В исследовании полногеномных ассоциаций в группе из 51 пациента с флу-



Таблица 1. Биотрансформация антибактериальных химиотерапевтических препаратов

Антибиотик	1 фаза биотрансформации	2 фаза биотрансформации	Биотрансформация в печени	Связь с белками плазмы	Элиминация из организма	Ассоциация с другими генами
Сульфаметоксазол / триметоприм	CYP5A, CYP5R3, CYP2C8, CYP2C9	NAT2, GSTM1	+	70%		GCLC, ABCB1, G6PD, SLC22A1, SLC22A2
Амоксициллин	нет данных	GSTT1	+ Менее 30%	20%	Преимущественно через почки в неизмененном виде	NR1I2
Рифампицин	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1	GSTT1, GSTM1, NAT1, NAT2, UGT1A3	+	89%	Менее 30% препарата и метаболитов через почки	ABCB1, BACH1, DUX1, NR1I2 и др.
Изониазид	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1	GSTM1, NAT2, UGT1A1, UGT1A3	+	0-10%	50-70% через почки	NR1I2 и др.
Кларитромицин	CYP3A4, CYP3A5	нет данных	+	70%	Преимущественно через почки	ABCB1
Эритромицин	CYP3A4, CYP3A5	нет данных	+	75-95%	Преимущественно через почки	ABCB1, KCNH2, NR1I2 и др.
Цефоперазон	-	-	-	88-93%, в зависимости от концентрации в плазме	Преимущественно с желчью	ALB (альбумин)
Цефотаксим	нет данных	нет данных	+		Через почки сам препарат и его метаболиты	SLC22A8 (транспортер органических анионов)
Цефтазидим	-	-	-	Менее 10%	Через почки в неизмененном виде	нет данных
Амикацин, Гентамицин, Канамицин	-	-	-	-	Через почки в неизмененном виде	нет данных
Цефепим	нет данных	нет данных	+	20%, независимо от концентрации в плазме	Преимущественно через почки	нет данных
Меропенем	-	-	-	Около 2%	Через почки в неизмененном виде	нет данных

Примечание : по данным The Pharmacogenomics Knowledgebase <https://www.pharmgkb.org>

клоксациллин-опосредованным повреждением печени и 282 пациентов из группы контроля обнаружена сильная связь с аллелем *HLA-B * 57: 01*. При дальнейшем анализе получены данные об увеличении риска

токсического гепатита при терапии флуоклоксациллином в 80 раз в случае носительства *HLA-B * 57: 01* аллеля. В настоящее время процедура генотипирования по *HLA-B * 57: 01* перед назначением флуоклоксацил-



Таблица 2. Фармакогенетика и антибактериальная терапия

Антибиотик	Генетический маркер	Обследованный контингент/количество	Побочный эффект	Литературный источник
Аминогликозиды	12S rRNA, A1555G	Азиатские и европейские популяции	Несиндромальная аминогликозид-индуцированная глухота	Индия 2008, Bindu LH, Reddy PP
Аминогликозиды	12S, rRNA, m.988 G>A m.1453 A>G, m.1555 A>G m.669 T>C, m.827>G	Пациенты с несиндромальной аминогликозид-индуцированной глухотой, не связанные родственными связями, 250/250	Несиндромальная аминогликозид-индуцированная глухота	Польша 2010, Rydzanicz M, Wrobel M, Pollak A, Gawecki W, Brauze D, Kostrzewska-Poczekaj M, Wojsyk-Banaszak I, Lechowicz U, Mueller-Malesinska M, Oldak M, Ploski R, Skarzynski H, Szyfter K
Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид	NAT2, CYP GSTM1/GSTT1	Пациенты с туберкулезом легких и нормальной функцией печени до лечения 173/173	Лекарственно обусловленное повреждение печени	Китай 2014, Feng FM1, Guo M2, Chen Y, Li SM, Zhang P, Sun SF, Zhang GS
Флуклоксациллин	HLA-B*5701	Пациенты с лекарственно-индуцированным повреждением печени и без нарушения функции на фоне терапии флуклоксациллином 51/282. Ассоциация была реплицирована на повторной выборке с 23 случаями.	Лекарственно- обусловленное повреждение печени	Великобритания 2009, Daly AK1, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, Daly MJ, Goldstein DB, John S, Nelson MR, Graham J, Park BK, Dillon JF, Bernal W, Cordell HJ, Pirmohamed M, Aithal GP, Day CP; DILIGEN Study; International SAE Consortium.
Изониазид Рифампицин Пиразинамид	STAT3, SLC01B1*15	Пациенты с лекарственно-индуцированным повреждением печени на фоне приема антитуберкулезных препаратов и без нарушения функции печени. 89/356	Лекарственно- обусловленное повреждение печени	Китай 2014–2015, Wang J, Chen R, Tang S, Lv X, Wu S, Zhang Y, Xia Y, Gao P, Tu D, Chen D, Zhan S.
Изониазид Рифампицин Пиразинамид Этамбутол	NAT2	Мета-анализ 14 научных работ, включающих 474 пациента с лекарственно-индуцированным повреждением печени на фоне приема антитуберкулезных препаратов, и 1 446 из группы контроля	Лекарственно- обусловленное повреждение печени	Китай 2012, Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF
Изониазид	NAT2	Взрослые пациенты с туберкулезом, поляки, 130	Средняя концентрация изониазида была от 2 до 7 раз выше у медленных ацетиляторов по сравнению с быстрыми и средними.	Польша 2013, Anna Zabost, Sylwia Brzezińska, Monika Kozińska, Maria BBachnio, Jacek Jagodziński, Zofia Zwolska, and Ewa Augustynowicz-KopeT



лина не представляется возможной, ввиду необходимости проскринировать более 14 000 пациентов, чтобы найти одного из них, склонного к тяжелому токсическому повреждению печени. Тем не менее, *HLA-B*57:01* генотипирование может быть использовано при дифференциальной диагностике в случае тяжелого холестаза на фоне лечения флуклоксациллином [15].

Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМК) ассоциирован с реакциями повышенной чувствительности различной степени тяжести, включая генерализованную экзантему, эозинофилию, системные реакции лекарственно-опосредованной гиперчувствительности, синдрома Стивена-Джонса/токсический эпидермальный некроз. Данный препарат широко используется, а потому хорошо изучен, на группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Сообщается, что умеренные кожные проявления возникают у 34% ВИЧ-инфицированных пациентов с активной вирусемией. СМК метаболизируется с участием *NAT1* и *NAT2*, и реакции гиперчувствительности, как полагают, связаны с образованием активных метаболитов гидроксиламиновых и нитрозогрупп. Вариации гена *NAT2*, соответствующие статусу медленного ацетилятора, с более высокой частотой определяются в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с повышенной чувствительностью к СМК, чем в контрольной группе ВИЧ-положительных пациентов без побочных реакций (74% против 56%). Интересно, что ВИЧ-инфицированные пациенты с генотипом медленных ацетиляторов по *NAT2* могут быть защищены от реакций гиперчувствительности на СМК, имея одновременно мутации в *NAT1*, приводящие к повышению функциональной активности гена [16].

Изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол – основные препараты для лечения туберкулеза. Из всех противотуберкулезных препаратов широко изучена фармакогеномика изониазида. Изониазид может вызывать гепатотоксичность у 1-30% пациентов, и этот риск возрастает при совместном введении рифампицина. Изониазид-опосредованное поражение печени манифестирует в течение 3-х месяцев с начала терапии и может проявляться симптомами

поражения желудочно-кишечного тракта, холестазом, повышением уровня трансаминаз печени, в некоторых случаях только изолированной гипербилирубинемией, уровень смертности при этом состоянии может достигать 10% [17]. Большое количество научных работ изучило роль ферментов *NAT2*, *CYP2E1*, *GSTM1* и *GSTT1* в возникновении токсического поражения печени при применении изониазида.

Связь полиморфизма гена *NAT2* и риска гепатотоксичности изучена в различных популяциях. Работы с проведением мета-ана-

В целом данные по фармакогенетике для antimicrobных лекарственных средств находятся в стадии накопления, рекомендации для ряда антибактериальных средств отсутствуют, что делает актуальным исследования в данной области...

лиза, включающие различные этнические группы, показывают, что генотипы медленных ацетиляторов связаны с гепатотоксичностью [18].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 172 японских пациентов с туберкулезом сравнению подверглись результаты терапии с использованием стандартного режима дозирования изониазида (5 мг/кг) и дозирования с учетом фармакогеномики пациента (2,5 мг/кг для медленных ацетиляторов, 5 мг/кг для промежуточных ацетиляторов и 7,5 мг/кг для быстрых ацетиляторов). Результаты показали, что подбор дозы изониазида с учетом фармакогеномики обеспечивает большую эффективность терапии среди быстрых ацетиляторов, получающих более высокие дозы, и более низкий риск гепатотоксичности среди медленных ацетиляторов, получающих низкие дозы [19].

Среди других исследований генетических ассоциаций терапии изониазида с токсическим поражением печени можно отметить работы, посвященные роли гена *CYP2E1*. Данные весьма противоречивы, но некоторые исследования, в том числе мета-анализ, показали,



что * 1A / * 1A генотип был связан с повышенным риском поражения печени, особенно в сочетании со статусом медленного ацетилятора по генотипу *NAT2*. Связи между нулевым генотипом *GSTM1* и изониазид-опосредованным повреждением печени были также показаны при мета-анализе [20], однако такие ассоциации могут быть характерны лишь для определенных этнических групп, так как в других работах на различных популяциях связь нулевого генотипа *GSTT1* с гепатотоксичностью не была подтверждена.

Побочные эффекты на фоне антибактериальной терапии могут быть связаны не только с генами, кодирующими ферменты метаболизма ксенобиотиков, – часть препаратов вследствие механизма их действия нарушает процессы синтеза белка в митохондриях. Так, все препараты из группы аминогликозидов могут вызвать ототоксичность с формированием двусторонней высокочастотной сенсоневральной тугоухости, особенно при длительном лечении [21]. Накопление в эндолимфе и перилимфе внутреннего уха вызывает необратимое повреждение волосковых клеток улитки или вершине ампулярного гребня вестибулярного комплекса. Кроме того, токсичность может привести к ретроградной дегенерации вестибулокохлеарного нерва. Вестибулярная токсичность может вызвать головокружение, тошноту, рвоту и потерю равновесия. Несколько митохондриальных мутаций *12sRNA* были связаны с аминогликозид-индуцированной нейросенсорной

глухотой, в частности, в позиции *1555A>G*. Другие факторы, такие как суммарная доза и продолжительность терапии, также оказывают влияние. В клинической практике скрининг на митохондриальные мутации, предрасполагающие к ототоксичности, не является стандартом обследования, однако данные о потере слуха на фоне лечения аминогликозидами в семейном анамнезе должны приниматься во внимание.

Линезолид – противомикробный препарат, который используется для лечения мультирезистентной грамположительной флоры, механизм его действия также основан на связывании субъединицы 23S рибосомы и препятствовании слияния 30-50S субъединиц в бактериальной клетке. Есть данные, свидетельствующие о токсическом воздействии линезолида на периферическую нервную систему, в том числе зрительный нерв, миелосупрессии и гиперлактатемии, вследствие ингибирования синтеза белка в митохондриях, а значит мутации митохондриальной ДНК могут играть роль в генетической предрасположенности к нежелательным реакциям на препарат [22].

В целом данные по фармакогенетике для антимикробных лекарственных средств находятся в стадии накопления (табл. 3), рекомендации для ряда антибактериальных средств отсутствуют, что делает актуальным исследование в данной области как при хронических микробно-воспалительных заболеваниях, так и для острых процессов.

ИСТОЧНИКИ

1. Чурносов М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16 (111). – С. 223–228.
2. Lerena A, Naranjo M.E., Rodrigues-Soares F., Penas-Lledó E.M., Fariñas H., Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Nov;10(11):1569-83. doi: 10.1517/17425255.2014.964204. Review. PubMed PMID: 25316321.
3. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа CYP2C9. – Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 31–34.
4. Kuo, Chao-Hung et al. «CYP2C19 Polymorphism Influences Helicobacter Pylori Eradication». *World Journal of Gastroenterology*; WJG 20.43 (2014): 16029–16036. PMC. Web. 25 July 2015.
5. Kuehl P, Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J., et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001; 27:383–391. [PubMed: 11279519].
6. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5 by Lamba Jatinder, Hebert Joan M., Schuetz Erin G., Klein Teri E., Altman Russ B in *Pharmacogenetics and genomics* (2012). PubMed.
7. Shin J. (1), Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. *Pharmacotherapy.* 2011 Oct;31(10):942-50. doi: 10.1592/phco.31.10.942.
8. Haroldsen P.E., Garovoy M.R., Musson D.G., Zhou H., Tsuruda L., Hanson B., O'Neill C.A. Genetic variation in aryl N-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic



НОВОСТИ

- and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine)phosphate. *Pharmacol Res Perspect.* 2015 Feb;3(1):e00099. doi: 10.1002/prp2.99. Epub 2014 Dec 9. PubMed PMID: 25692017; PubMed Central PMCID: PMC4317230.
9. Ates N.A., Tursen U., Tamer L., Kanik A., Derici E., Ercan B., et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with drug eruption. *Arch Dermatol Res.* 2004; 295(10):429–33. [PubMed: 14740231].
 10. Roy B., Chowdhury A., Kundu S., Santra A., Dey B., Chakraborty M., et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16(9):1033–7. [PubMed: 11595069].
 11. Мусин А.Г., Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Муталова Э.Г., Галимзянов В.З., Насибуллин И.М., Гибадуллина Ф.Б. Медикаментозные поражения печени. – *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2014. – № 6. – С. 106–111.
 12. Johansson S., Hourihane J.B., Bousquet J., et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56(9):813–824. [PubMed: 11551246].
 13. Donaldson P.T., Daly A.K., Henderson J., et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol.* 2010; 53:1049–53. [PubMed: 20800921].
 14. Lucena M. Isabel, Molokhia Mariam, Shen Yufeng et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles, Spanish DILI Registry, EUDRAGENE, DILIN, DILIGEN, International SAE in Gastroenterology (2011).
 15. Pharmacogenomics of antimicrobial agents by Aung Ar Kar, Haas David W, Hulgán Todd, Phillips Elizabeth J in *Pharmacogenomics* (2014). PubMed.
 16. Wang D., Para M.F., Koletar S.L., Sadee W. Human N-acetyltransferase 1 (NAT1)*10 and *11 alleles increase protein expression via distinct mechanisms and associate with sulfamethoxazole-induced hypersensitivity. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(10):652–664. [PubMed: 21878835].
 17. Yimer G., Ueda N., Habtewold A., et al. Pharmacogenetic and pharmacokinetic biomarker for efavirenz based ARV and rifampicin based anti-TB drug induced liver injury in TB-HIV infected patients. *PLoS ONE.* 2011; 6(12):e27810. [PubMed: 22162992].
 18. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a metaanalysis. *PLoS ONE.* 2012; 7(10):e47769. [PubMed: 23082213].
 19. Azuma J., Ohno M., Kubota R., et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012:1–11.
 20. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a metaanalysis. *PLoS ONE.* 2012; 7(10):e47769. [PubMed: 23082213].
 21. Guan M.X. Mitochondrial 12S rRNA mutations associated with aminoglycoside ototoxicity. *Mitochondrion.* 2011; 11(2):237–245. [PubMed: 21047563].
 22. Pacheu-Grau D., Gómez-Durán A., Iglesias E., López-Gallardo E., Montoya J., Ruiz-Pesini E. Mitochondrial antibiograms in personalized medicine. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(6):1132–1139. [PubMed: 23223015].

В России вышло новое Национальное руководство по гериатрии и первые российские рекомендации «Уход за ослабленными пожилыми людьми»

В создании Национального руководства приняли участие более 40 авторов – ведущих экспертов в различных областях гериатрии.

В нем использован современный подход к диагностике и лечению различных состояний, основанный на принципах доказательной медицины. Описаны самые частые гериатрические синдромы, а также наиболее распространённые заболевания пожилых людей. Издание предназначено врачам общей практики, терапевтам, гериатрам и специалистам, поддерживающим пожилых людей на разных этапах медико-санитарной помощи.

Большое внимание уделено синдрому старческой астении («хрупкости»), вопросам паллиативной гериатрии, а также когнитивным и психоэмоциональным нарушениям, деменции, депрессии и тревожным расстройствам. Отдельная глава посвящена фундаменту гериатрии — комплексной гериатрической оценке. Информация о ней впервые представлена в российском руководстве в таком объеме. Также впервые большое внимание уделено вопросам паллиативной гериатрии и описанию модели гериатрической реабилитации.

Издание уже получило высокие оценки экспертного сообщества. Создание Национального руководства по гериатрии стало ещё одним шагом, способствующим решению задачи по повышению качества жизни пожилых людей и их активного долголетия.

Новое руководство – наиболее полное на сегодня издание в области гериатрии. Оно может стать теоретической основой для врачей разных специальностей, оказывающих помощь людям пожилого и старческого возраста.

Первые российские рекомендации «Уход за ослабленными пожилыми людьми» предназначены для специалистов по уходу, младшего медицинского персонала, родственников, опекунов, осуществляющих уход за пожилыми людьми.

Эти рекомендации пришли не из «высоких кабинетов», а написаны в связи с необходимостью консолидации и популяризации знаний по гериатрии. Руководство содержит 19 разделов: теоретические основы ухода, техники ухода за пожилыми людьми и информацию о том, как избежать ошибок при помощи ослабленным пожилым людям.

Источник: PRP Group – a Weber Shandwick Affiliate Company



Д.А. СЫЧЕВ¹, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, dmitry.alex.sychev@gmail.com
 Д.В. ИВАЩЕНКО¹, к.м.н., научный сотрудник отдела персонализированной медицины научно-исследовательского центра, karin05doc@yandex.ru
 К.Б. МИРЗАЕВ¹, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделом персонализированной медицины научно-исследовательского центра, dvi1991@yandex.ru

Методология проведения клинических исследований в области персонализированной медицины: фокус на фармакогенетику

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, методология, дизайн исследований

Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Mirzaev K.B.

The rules for conducting research in the field of personalized medicine and in particular – pharmacogenetics

Basic research designs in this area are presented. The main barriers to the introduction of personalized approaches to the selection of pharmacotherapy in real clinical practice are considered.

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, methodology, research design

В статье описаны правила проведения научных исследований в области персонализированной медицины, в частности фармакогенетики. Приводятся основные дизайны исследований в этой области. Рассмотрены основные барьеры для внедрения персонализированных подходов к подбору фармакотерапии в реальной клинической практике.

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Введение

Персонализированная медицина – комплексное научное направление, изучающее индивидуальные особенности диагностики, лечения и реабилитации пациента на основании молекулярно-генетических факторов с учетом этнической принадлежности [1]. Применение персонализированного подхода в перспективе позволит существенно оптимизировать фармакотерапию. Эффективный препарат в дозе, достаточной для лечения заболевания и безопасной с точки зрения нежелательных реакций, – вот цель персонализированного подхода [1]. Для практической реализации персонализации активно изучаются «омиксные» технологии (OMICS): геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, эпигеномика [2]. Биомаркеры в каждом научном разделе OMICS изучаются в связи с рисками заболеваний, эффективности препаратов, медицинских вмешательств, безопасности терапии. Наибольшее внимание уделяется генетике. Фармакогенетика – наука, в рамках которой исследуется эффективность и безопасность лекарственных средств в за-

висимости от генотипа пациента [1]. Термин «фармакогенетика» в настоящее время заменяют словом «фармакогеномика», означая, что учеными для каждого вида фармакотерапии одновременно рассматриваются полиморфизмы нескольких генов или даже полногеномное секвенирование [1].

Фармакогеномика изучает полиморфные варианты генов, продукты экспрессии которых связаны с метаболизмом и механизмом действия препарата [2]. Соответственно, выделяют фармакокинетические и фармакодинамические генетические факторы. Фармакокинетические факторы являются общими для многих групп препаратов независимо от механизма действия: в первую очередь это ферменты печени семейства цитохрома P450, транспортные белки – гликопротеин-P, OATP1B1. Данные белки отвечают за всасывание, метаболизм, транспорт и выведение лекарств из организма. К фармакодинамическим факторам относятся рецепторы, ферменты метаболизма субстанций, связанных с эффектом лекарственного средства, белки-переносчики и т. п. [1]. Очевидно, что изучение фармакокинетических генетических факторов гораздо более универсально, чем фармакодинамических.

В 2016 г. Европейское агентство по регулированию лекарственных средств (European Medicines Agency) выпустило предвари-

Персонализированная медицина – комплексное научное направление, изучающее индивидуальные особенности диагностики, лечения и реабилитации пациента на основании молекулярно-генетических факторов

тельную версию документа, регламентирующего область фармакогенетических исследований и фармакогенетического тестирования – Guideline on good pharmacogenomic practice [3]. Данный документ не является пионерским – в 2013 г. Food and Drug Administration (FDA) опубликовало рекомендации для фармацевтических компаний по проведению фармакогенетических исследований ЛС, выводимых на рынок [4]. GPP EMA в общем во многом повторяет американский документ: он содержит базовую часть о фармакогенетике как науке, сведения по дизайнам фармакогенетических исследований, правилам взятия и хранения биоматериала. Кроме того, в обоих документах есть руководство по внесению фармакогенетической информации в инструкции по применению ЛС.

Наличие данных регуляторных документов подчеркивает важность правильного использования фармакогенетических знаний как в науке и фарминдустрии, так и среди организаторов здравоохранения и практикующих врачей.

В настоящей статье рассматриваются основные аспекты планирования и проведения фармакогенетического исследования.

Правило формулировки научного вопроса. Метод PICO

Первым шагом при планировании любого научного исследования является постановка научного вопроса. Этот этап опреде-

ляет: контингент пациентов для изучения, тип вмешательства и контроль (сравнение), способы измерения эффективности (безопасности), а также наиболее подходящий дизайн научного исследования. Общеизвестным подходом является правило PICO(S) [5].

Общая структура правила PICO(S) представлена в *таблице 1*. Оно является универсальным для любых научных исследований – как экспериментальных, так и клинических.

Рассмотрим применение данного правила. В первую очередь необходимо определить целевой контингент (Population) для изучаемого вмешательства или прогностического фактора. Это могут быть пациенты с определенным диагнозом, представители конкретной этнической группы или возрастной категории и т. п. Тип вмешательства (Intervention) – изучаемый метод терапии или профилактики, который будет сравниваться с альтернативным (Control). Эффективность (безопасность) исследуемого метода будет измерена заранее определенными критериями – исходами (Outcome), например смертность, эпизоды развития неблагоприятных побочных реакций. В результате будет сформулирован научный вопрос, для ответа на который будет подобран соответствующий дизайн исследования (Study) [6].

В персонализированной медицине в качестве Intervention, как правило, рассматри-

Таблица 1. Правило PICO(S) для формулировки вопроса при планировании научного исследования

Пункт	Расшифровка	Определение
P	Patient, Population, Problem	Как описывается группа пациентов (популяция, теоретическая проблема), наиболее близкая к цели моего исследования?
I	Intervention, Prognostic factor, Exposure	Какой тип вмешательства, прогностический фактор или внешнее воздействие будет изучено?
C	Comparison or alternative intervention	С чем именно будет сравниваться изучаемый тип вмешательства?
O	Outcome	Что является результатом применяемого вмешательства?
S	Study	Какой тип исследования (методологически) необходимо использовать для достижения цели?

Таблица 2. Фазы клинических испытаний

Параметр	Фаза I	Фаза II	Фаза III	Фаза IV
Количество участников	10–20	100	до 1000	тысячи
Тип участников	Здоровые добровольцы	Больные	Больные	Больные
Изучаемые параметры	Фармакокинетика. Безопасность	Безопасность. Эффективность (плацебо-контроль). Сравнение дозировок	Безопасность. Эффективность (плацебо-контроль, сравнение с аналогами). Сравнение дозировок	Безопасность. Эффективность. Соотношение «риск-польза»

вается прогностический фактор – наличие биомаркера определенного типа. Изучается его влияние на лечение определенным препаратом (методом воздействия) – и в таком случае сравнением (Comparison) станет группа пациентов без данного биомаркера. Но дизайн может усложняться – например, использование лекарственного средства, подобранного на основе результатов фармакогенетического тестирования, становится Intervention, а эмпирический подбор терапии – Comparison. Ниже будут рассмотрены дизайны исследований, применяемые в персонализированной медицине в целом и в фармакогенетике в частности.

Фармакогенетические исследования незарегистрированных лекарственных средств

Указания на прогностическую значимость генетических факторов для фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС могут выявляться еще на доклинической стадии клинических испытаний. Так, если *in vitro* устанавливается факт метаболизма субстанции определенным изоферментом цитохрома P450, это является основанием для того, чтобы рассмотреть фармакогенетическое тестирование в первой фазе клинических испытаний. Основные характеристики 4 фаз клинических испытаний представлены в *таблице 2*. В I фазе изучается фармакокинетика нового препарата на здоровых добровольцах. Это является отличной возможностью получить сведения о влиянии полиморфных вариантов генов, кодирующих фармакокинетические факторы, на концентрацию препарата в плазме крови. Если в первой фазе генетические

факторы прогнозируют изменения параметров фармакокинетики ЛС более чем в 50% случаев, фармакогенетическое тестирование рекомендуется использовать на последующих стадиях исследования нового препарата. Во II и III фазах можно установить роль генетического фактора в эффективности и безопасности ЛС, разработать рекомендации по дозированию у носителей определенных генетических полиморфизмов. Однако проведение фармакогенетического тестирования не является обязательным во время клинических испытаний и по усмотрению производителя ЛС может не проводиться. В таком случае вклад генетических факторов в фармакокинетику и фармакодинамику препарата приходится устанавливать на постмаркетинговой стадии [7].

Дизайны фармакогенетических исследований уже зарегистрированных лекарственных средств

Планирование дизайна исследования в области персонализированной медицины зависит от поставленной цели. Как правило, можно проследить определенную последовательность существующих дизайнов в сторону усложнения – это зависит от работанности проблемы.

В качестве примера в данной статье будут рассмотрены фармакогенетические исследования. Биомаркерами выступают полиморфные варианты генов.

Первым этапом при планировании фармакогенетического исследования является поиск генов-кандидатов – генов, продукты транскрипции которых оказывают влияние на фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств. Как правило,



данный этап включает анализ литературы – большинство генов-кандидатов известны и активно изучаются.

В случае если в литературе нет данных о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность данного препарата, требуется проведение собственного исследования.

Сравнительное когортное исследование с постериорным анализом (post-hoc, рис. 1)

Это наиболее распространенный дизайн фармакогенетического исследования. В данном случае популяцией являются пациенты (Р) с конкретной нозологией, при которой показан прием изучаемого препарата (I). Контролем (С) выступает либо группа «плацебо», либо прием альтернативного ЛС. В качестве исхода (O) оцениваются параметры эффективности и безопасности терапии в обеих группах. И на завершающем этапе проводится анализ ассоциации генотипа пациента по изучаемому полиморфному маркеру с исходами терапии. В результате удается установить, есть ли ассоциация между носительством полиморфного варианта и исходами фармакотерапии. Для осуществления данного дизайна не требуется генотипировать участников исследования непосредственно при включении. Таким образом, можно провести генотипирование выборки уже завершеного исследования. Основной недостаток – нельзя повлиять на количество носителей полиморфного варианта, которое может оказаться недостаточным для статистического анализа [7].

Сравнительное когортное исследование с обязательным генотипированием участников до включения

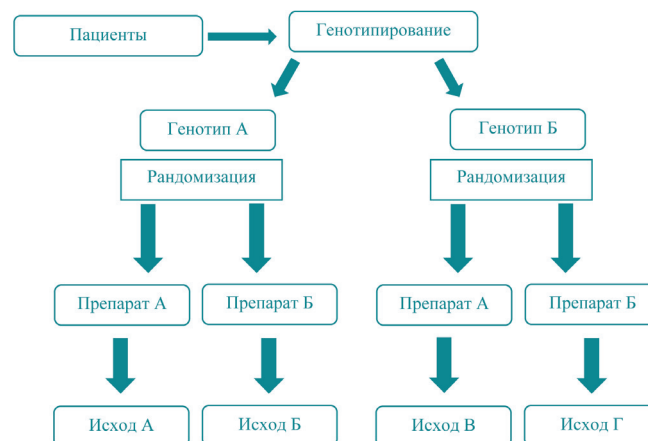
Первый вариант. Постериорный анализ (post-hoc, рис. 2)

При данном дизайне генотипирование проводится до включения в исследование, но не влияет на назначение фармакотерапии. Как правило, цель генотипирования в начале исследования – формирование равноценных по количеству подгрупп с «диким» генотипом и полиморфным вариантом (стратификация по генотипу). Это не-

Рисунок 1. Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с постериорным анализом



Рисунок 2. Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с обязательным генотипированием участников до включения – постериорный анализ



обходимо, когда влияние генотипа на лечение уже установлено и требуется более точное его изучение. Набор выборки для исследования происходит длительно. Относительно быстро достигается требуемое количество носителей «дикого» генотипа. Затем проводится скрининг потенциальных участников, он нацелен на выявление полиморфного варианта, остальные отсеиваются [7].

В данном примере формулировка вопроса по правилу PICO происходит следующим образом. Популяция (P) – пациенты с показаниями к лечению данным препаратом. Оцениваемое вмешательство (I) – терапия исследуемым препаратом в зависимости от генотипа. Контроль (C) – лечение альтернативным препаратом в зависимости от генотипа. Такая формулировка становится возможной, так как подгруппы генотипов набраны спе-



циально для сравнительного анализа, дизайн изначально застраховывает от недостаточного набора участников с полиморфным вариантом. Исходы (0) – ассоциация генотипа с эффективностью и безопасностью исследуемого и альтернативного препарата [7].

Второй вариант. Назначение фармакотерапии в зависимости от генотипа (рис. 3)

Данный вариант дизайна предполагает влияние генотипа на назначение фармакотерапии. В данном случае уже известно о влиянии вариантного генотипа на лечение конкретным препаратом. Цель – выявить действительно ли исследуемый препарат обладает

преимуществом у пациентов данной категории по сравнению с альтернативным (или плацебо).

Генотипирование участников проводится до включения в исследование. Носители «дикого» генотипа исключаются. Популяция (P) представлена носителями полиморфного варианта, которым показан прием изучаемого препарата (или просто с конкретным заболеванием). Вмешательство (I) – прием изучаемого препарата. Контроль (C) – альтернативный препарат. Вместо другого препарата может быть использован исследуемый, но в другой дозировке. Основные исходы (O) – эффективность и безопасность исследуемого препарата по сравнению с альтернативным у носителей полиморфного варианта [7].

Рисунок 3. Сравнительное когортное фармакогенетическое исследование с обязательным генотипированием участников до включения – изучение только полиморфного варианта генотипа

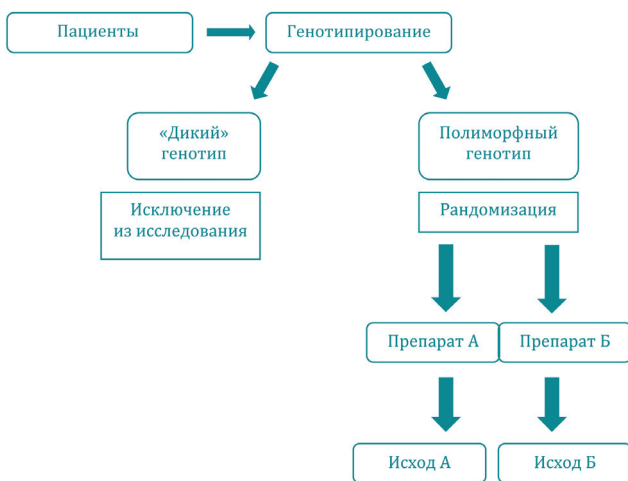
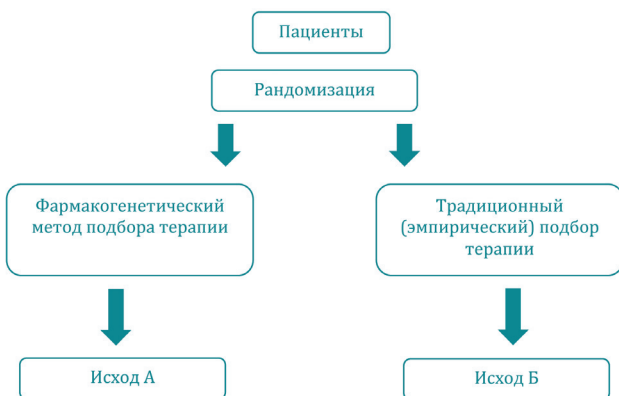


Рисунок 4. Сравнительное исследование фармакогенетического подхода к назначению терапии с традиционным



Сравнительное исследование фармакогенетического подхода к назначению терапии с традиционным (рис. 4)

При наличии обширной доказательной базы о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность конкретного препарата возможно проведение сравнительного исследования двух подходов: традиционного и фармакогенетического. Это завершающий этап перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического тестирования.

Вопрос по правилу PICO формулируется следующим образом. Популяция (P) – пациенты с показаниями к приему изучаемого препарата. Вмешательство (I) – подбор дозы препарата на основе результатов фармакогенетического тестирования. Контроль (C) – традиционный подбор дозы данного препарата. Исход (O) – оценка преимуществ персонализированного подхода в сравнении с эмпирическим [7].

Одного подобного исследования недостаточно. Для достижения наиболее высокого уровня доказательности необходим мета-анализ нескольких исследований с таким дизайном.

Барьеры на пути к внедрению фармакогенетического тестирования в клиническую практику

С развитием фармакогенетики и фармакогеномики все чаще ставится вопрос о вне-



дрении фармакогенетического тестирования в клиническую практику как одного из наиболее эффективных инструментов персонализации лечения.

Несмотря на накопленные за последние десятилетия доказательства, существует ряд серьезных барьеров на пути к более широкому применению фармакогенетического тестирования, которые можно разделить на:

- научные;
- регуляторные/методологические;
- связанные с IT-технологиями;
- образовательные;
- социальные/этические.

Научные барьеры

Первый и главный барьер на пути к внедрению ФГ – это доказательство ассоциации носительства определенных аллельных вариантов с нарушением фармакологического ответа на лекарственный препарат. То есть выявление фармакогенетических биомаркеров персонализации, которые позволяют повысить клиническую эффективность лечения и снизить частоту нежелательных лекарственных реакций. «Золотым стандартом» доказательства клинической эффективности и безопасности ЛС являются рандомизированные двойные слепые контролируемые испытания (РКИ). Однако изучение фармакогенетических особенностей ЛС не укладывается в классические РКИ, и, как правило, фармацевтические компании не заинтересованы в подобных исследованиях. Это связано с ограничением целевой популяции и выделением подгрупп пациентов, кому может быть назначено ЛС. В настоящее время при проведении РКИ производители не обязаны изучать фармакогенетические особенности ЛС, но вместе с тем FDA и EMA поддерживают добровольную передачу данной информации.

По мнению экспертов, этот барьер может стать новой возможностью для фарминдустрии: в частности, многие ЛС снимаются с клинических испытаний на III фазе по причине недостаточной эффективности или серьезных неблагоприятных лекарственных реакций. Применение фармакогенетического тестирования помогает вы-

явить когорту пациентов, для которых препарат будет эффективен, и тех, кому не стоит назначать данный препарат из-за риска неблагоприятных лекарственных реакций, – и в дальнейшем позиционировать его на рынке в этом «свете». Наиболее показателен пример трастузумаба, который эффективен при раке груди только при положительном тесте на носительство полиморфного варианта гена HER-2 [8]. И компания пошла по пути внесения фармакогенетической информации в инструкцию и

Фармакогенетическое тестирование – относительно молодая область в аспекте практического применения, и на многие вопросы еще только предстоит найти ответ. Но данный подход позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

«захвата» рынка производства продажи теста для выявления у пациентов носительства HER-2. Это не препятствует продажам ЛС на рынке – наоборот, трастузумаб занял собственную нишу. Но данный путь пока не очень популярен среди фармпроизводителей.

Регуляторные/методологические барьеры

Преимущественно в данную группу относятся проблемы отсутствия единой терминологии фармакогенетических исследований, общих правил сбора, транспортировки и хранения биоматериала, трудности интерпретации результатов [7, 8]. Даже рекомендации наиболее крупных регуляторных структур в мире – FDA и EMA – отличаются друг от друга [9]. Эксперты сходятся во мнении, что наличие многочисленных рекомендаций из разных источников дезориентирует практикующего врача, тормозит применение фармакогенетических тестов в рутинной практике. Решением может стать новый, «главенствующий» документ по преаналитике и правилам проведения и интерпретации фармакогенетического тестирования. Но регулятор-



ные органы каждой страны и различия законов, в которых функционируют системы здравоохранения, – еще одно важное препятствие. Еще один важный барьер – разные варианты представления результатов генотипирования в зависимости от лаборатории. Решение может находиться в создании единой сертификационной службы в национальном (по типу CLIA в США) или международном масштабе для аккредита-

Необходима разработка и установление единых правил проведения научных исследований, фармакогенетического тестирования и интерпретации его результатов.

ции лабораторий на проведение фармакогенетического тестирования [8].

Барьеры, связанные

с информационными технологиями

Среда, в которой должны храниться и использоваться результаты фармакогенетического тестирования, – медицинские информационные системы и связанные с ними программы поддержки принятия решений. Реализация таких систем и есть серьезный барьер. Во-первых, генетические данные требуют защищенного места для хранения. Во-вторых, должны быть разработаны алгоритмы интерпретации результатов генотипирования, основанные на доказательных клинических рекомендациях. В-третьих, сама система должна быть удобной для пользователя, в доступной форме предоставляя врачу информацию о генетическом профиле пациента, предупреждая о нерекомендованных действиях [9].

Образовательные барьеры

Недостаточная осведомленность практикующих врачей о возможностях фармакогенетики, нехватка знаний для интерпретации результатов тестирования также снижают доступность технологий персонализации для пациентов. Помимо развития тематических учебных курсов в медицинских университетах, включения образовательных циклов в системы непрерывного профессионального образования,

требуется свободное размещение информации для практикующих врачей: образовательные интернет-порталы, вебинары и т. д. Подобные программы для врачей уже доступны как за рубежом (в Университете Флориды, Калифорнийском университете), так и в России (цикл по повышению квалификации в рамках ДПО «Клиническая фармакогенетика» в ФГБОУ ДПО РМАНПО). Ключевую роль во внедрении фармакогенетического тестирования играет врач – клинический фармаколог. Компетентность клинического фармаколога в области фармакогенетики критична: именно он проводит организационные мероприятия по применению генотипирования в клинической практике, занимается интерпретацией тестов (в соответствии с приказом Минздрава России по специальности), информирует врачей о возможностях фармакогенетики для пациентов с конкретными нозологиями, то есть выступает основным связующим звеном между научным миром, системой здравоохранения и практикующими врачами в процессе внедрения фармакогенетики [7, 9].

Социальные и этические барьеры

Важной социально-экономической проблемой считается раскрытие генетической информации страховым компаниям. Это может привести к увеличению тарифов на медицинское страхование определенных групп пациентов [8]. Данная проблема входит в разряд этических: следует решить, кто будет иметь доступ к результатам генотипирования и какие последствия это несет пациенту? В настоящее время ответа на эти вопросы нет.

Оплата фармакогенетического тестирования – еще одна нерешенная проблема. Несмотря на то что имеются положительные результаты фармакоэкономических исследований, где использование фармакогенетического тестирования позволяло снизить стоимость лечения за счет сокращения затрат на коррекцию последствий неэффективности терапии или нежелательных побочных реакций, далеко не все страховые компании и системы здравоохранения готовы включить генотипирование



в свои программы. Стоимость генетических тестов с каждым годом снижается, но тестирование все еще остается не доступным широкому кругу пациентов со средним доходом [8].

Заключение

Фармакогенетическое тестирование – относительно молодая область в аспекте практического применения, и на многие вопросы еще только предстоит найти ответ. Но данный подход позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. Пока только для ограниченного количества ЛС, но с каждым годом их число увеличивается.

Необходима разработка и установление единых правил проведения научных ис-

следований, фармакогенетического тестирования и интерпретации его результатов. Это позволит унифицировать подходы к персонализации на международном уровне, увеличит доверие к ней среди врачей и пациентов за счет более рационального и масштабного использования.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

ИСТОЧНИКИ

1. Collins F.S., Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine // *New England Journal of Medicine*. 2015. – 372 (9). – P. 793-95. doi:10.1056/NEJMp1500523.
2. Tebani A., Afonso C., Marret S., Bekri S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. – 17 (9) pii: E1555. doi:10.3390/ijms17091555.
3. Guideline on good pharmacogenomics practice. Draft. European Medicines Agency. 28 April 2016.
4. Clinical Pharmacogenomics: Pre-market Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. Guidance for industry. Food and Drug Administration. 2013.
5. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions // *AMIA Annu Symp Proc*. 2006. – P. 359-63.
6. Van der Baan F.H., Klungel O.H., Egberts A.C., Leufkens H.G., Grobbee D.E., Roes K.C., Knol M.J. Pharmacogenetics in randomized controlled trials: considerations for trial design // *Pharmacogenomics*. 2011. 12(10). – P. 1485-92. doi: 10.2217/pgs.11.95.
7. Francis Lam Y.W. Scientific Challenges and Implementation Barriers to Translation of Pharmacogenomics in Clinical Practice // *ISRN Pharmacology*. 2013. 2013. P. 641089. doi: 10.1155/2013/641089.
8. Moyer A.M., Caraballo P.J. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017. 17(6). P. 567-577. doi: 10.1080/14737167.2017.1385395.
9. Klein M.E., Parvez M.M., Shin J.G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions // *J Pharm Sci*. 2017. 106(9). P. 2368-2379. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.051.

НОВОСТИ

В Госдуму внесен законопроект о запрете рекламы лекарств на телевидении

Группа сенаторов внесла в Госдуму законопроект, дополняющий ФЗ «О рекламе» пунктом о запрете рекламы лекарств «в телепередачах и телепрограммах». Авторы законопроекта – глава комитета Совета Федерации по социальной политике Валерий Рязанский, его первый заместитель Игорь Каграманян и первый заместитель председателя комитета по аграрно-продовольственной политике и природопользованию Сергей Лисовский. Рекламодатель подменяет собой медицинского работника, чем «стимулирует самолечение». Не учитываются при этом индивидуальные особенности здоровья, наличие показаний и противопоказаний к применению, указывают авторы законопроекта. Действующее законодательство запрещает рекламу рецептурных лекарств и медизделий, для использования которых нужна специальная подготовка, а также разрешенных наркотических и психотропных препаратов. Но допускает их рекламу в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров и подобных мероприятий. Авторы законопроекта опасаются, что запрет таким образом может быть обойден телетрансляцией с таких мероприятий. Нет в законе «О рекламе» и запрета на рекламу незарегистрированных препаратов, отмечается в пояснительной записке. Инициатива не нова. В 2013 г. то же предлагал депутат Антон Беляков, законопроект был отклонен, а в 2015 г. пакет поправок подготовил депутат законодательного собрания Ленинградской области Владимир Петров. Его обсуждение также ни к чему не привело. В январе 2018 г. рекламу лекарств на ТВ и радио предложили запретить депутаты ЛДПР.

Источник: Государственная дума РФ



К.Ю. НИКОЛАЕВ¹, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, nikolaevky@yandex.ru
 Н.Н. ЯРОХНО¹, д.м.н., старший научный сотрудник, yarokhno-nn@yandex.ru
 Г.И. ЛИФШИЦ², д.м.н., заведующий лабораторией персонализированной медицины, gl62@mail.ru

Использование оценки микроциркуляторной сосудистой реактивности для персонализированного лечения больных кардиологического профиля

Ключевые слова: микроциркуляторная сосудистая реактивность, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, персонализированная терапия

Nikolaev K. Yu., Arachno N. N., Lifshits G. I.

Using the assessment of microcirculatory vascular reactivity to personalized treatment of patients with cardiac profile

The article presents an analysis of the results of studying the possibilities of using microcirculatory vascular reactivity for personalized treatment of cardiac patients. The possibilities of risk stratification and prevention of complications of acute myocardial infarction using the evaluation of pressor and depressor microcirculatory vascular reactivity (VR). The approaches of using microcirculatory VR for differentiated selection of hypotensive therapy in patients with essential arterial hypertension are determined. The use of microcirculatory VR for personalization of treatment of patients with chronic heart failure is estimated.

Keywords: microcirculatory vascular reactivity, acute myocardial infarction, arterial hypertension, chronic heart failure, personalized therapy

В статье представлен анализ результатов изучения возможностей использования микроциркуляторной сосудистой реактивности для персонализированного лечения больных кардиологического профиля. Показаны возможности стратификации риска и профилактики осложнений острого инфаркта миокарда с использованием оценки прессорной и депрессорной микроциркуляторной сосудистой реактивности (СР). Определены подходы использования микроциркуляторной СР для дифференцированного подбора гипотензивной терапии пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Оценено использование микроциркуляторной СР для персонализации лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

Важнейшими элементами системы регуляции сосудистого тонуса является баланс гуморальных агентов вазоконстрикторного и вазодилаторного действия и реактивность сосудов к вазоактивным веществам [1]. Она отражает взаимоотношение прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса как крупных сосудов, так и микроциркуляторном уровне. Сосудистая реактивность (СР) – собирательное понятие, оно определяется рядом показателей. Во-первых, чувствительностью сосуда к вазоактивным веществам (ВАВ), оцениваемой по пороговой сосудистой реакции на ВАВ и

определяющей изменение диаметра сосуда. Во-вторых, максимальным эффектом, определяемым по пиковому показателю вазоконстрикции или вазодилатации [2]. Сосудистая реактивность может быть эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой. Так, эндотелий-независимая вазодилатация развивается в ответ на введение некоторых нитросоединений, например, нитроглицерина или нитропруссид натрия. Эти агенты являются донорами оксида азота (NO), который непосредственно вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Эндотелий-зависимая СР является результатом действия ряда вазоконстрикторов и вазодилаторов. Известно, что некоторые прессорные (ангиотензин II, тромбин, норадреналин, адреналин и т. д.) и депрессорные (ацетилхолин, гистамин, брадикинин и т. д.) ВАВ опосредуют свое действие на сосудистый тонус через рецепторы эндотелия с выработкой вазоконстриктора – эндотелина-1 – и вазодилатора – NO. Оксид азота является мощным вазодилатором, модулирующим тонус сосудов, приводя к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В физиологических условиях



NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам. Известно, что избыток оксида азота вызывает увеличение периферической вазодилатации, как при вазоплегическом шоке, а недостаток NO может приводить к тяжелым сердечно-сосудистым заболеваниям, включая артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца [3, 4].

В связи с вышеизложенным, целью данной статьи является анализ результатов тридцатилетнего изучения нашим научным коллективом возможностей использования микроциркуляторной сосудистой реактивности для персонализированного лечения больных кардиологического профиля в рамках концепции персонализированной медицины. Ранее проведенные нами исследования продемонстрировали, что при остром инфаркте миокарда (ОИМ) отмечаются нарушения гуморальной регуляции сосудистого тонуса, обуславливающие дисбаланс в микроциркуляторной сосудистой реактивности к прессорным и депрессорным ВАВ. Как с увеличением тяжести ОИМ депрессорные реакции периферических микрососудов начинают преобладать над прессорными, что выражается в резком повышении сосудистой реактивности к гистамину, особенно у пациентов с летальными исходами, у которых часто выявляется извращенная реакция на этот вазодилататор в виде вазоконстрикции [5, 6]. Полученные результаты являются предпосылкой для персонализированной стратификации риска и профилактики осложнений ОИМ.

При эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) также отмечаются нарушения баланса ряда гуморальных факторов, а также прессорной и депрессорной микроциркуляторной СР, определение которых может быть использовано для назначения персонализированной гипотензивной терапии [7, 8]. Выявлено, что при высокой прессорной микроциркуляторной СР (оценивалась по реакции микрососудов кожи на норэпинефрин) и не измененной депрессорной (реакции микрососудов кожи на гистамин) для гипотензивного лечения наиболее эф-

фективны бета-адреноблокаторы. Это связано с тем, что бета-адреноблокаторы вызывают вазодилатацию, непосредственно воздействуя на систему L-аргинин – NO.

Кроме этого, на стабилизацию уровня оксида азота влияет и их антиоксидантное воздействие [9]. В случае, если нарушена только депрессорная микроциркуляторная СР, препаратами выбора для коррекции АГ являются антагонисты кальция. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда улучшают эндотелий-зависимую вазоди-

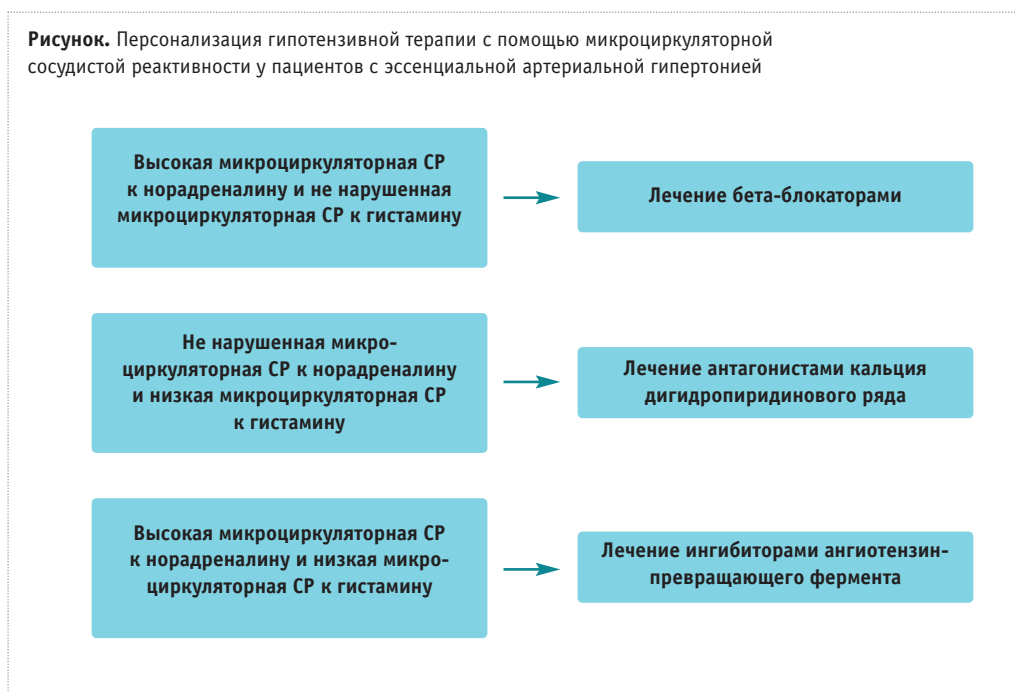
Важнейшими элементами системы регуляции сосудистого тонуса является баланс гуморальных агентов вазоконстрикторного и вазодилататорного действия и реактивность сосудов к вазоактивным веществам.

латацию за счет увеличения количества NO. Считается, что основным механизмом увеличения NO является антиоксидантное действие антагонистов кальция, увеличение активности супероксиддисмутазы, а также уменьшение разрушения NO [4]. При определении повышения прессорной и снижении депрессорной микроциркуляторной СР оправдано применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы повышает продукцию супероксид-анионов, разрушающих оксид азота, а ингибиторы АПФ блокируют этот эффект. Другим немаловажным свойством ингибиторов АПФ является способность предотвращать распад брадикинина, который, в свою очередь, является мощным стимулятором продукции NO. И, наконец, ингибиторы АПФ не только стимулируют синтез NO, но и вызывают экспрессию NO-синтазы [10, 11]. Алгоритм использования результатов оценки микроциркуляторной СР для персонализации гипотензивной терапии у пациентов с эссенциальной АГ представлен на *рисунке*.

Другим аспектом наших исследований является оценка использования микроциркуляторной сосудистой реактивности для персонализации лечения пациентов с хро-



Рисунок. Персонализация гипотензивной терапии с помощью микроциркуляторной сосудистой реактивности у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией



нической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью окклюзионной пробы. Характерной особенностью микроциркуляции при ХСН является развитие нарушений эндотелий-зависимой сосудистой реактивности и ассоциированными с ней нейроэн-

Представляется важным в современных условиях комплексное изучение патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ, так как использование новых знаний позволит снизить количество сердечно-сосудистых осложнений АГ.

докринными сдвигами, обуславливающими метаболические изменения в различных органах и тканях. Известно, что имеющиеся при ХСН гиперпродукция провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6 и IL-1 и др.) и связанные с ней эндотелиальная дисфункция, а также оксидативный стресс неблагоприятно влияют на клинико-гемодинамические показатели и прогноз жизни таких пациентов. Повышение основных показателей системного воспаления прямо связано с прогрессированием ХСН, а

уменьшение выраженности воспалительных реакций, в свою очередь, положительно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы. Нами определено, что применение энтеросорбентов у пациентов с ХСН приводит к уменьшению застойно-статических реакций микроциркуляторного русла и сопряженного с ними системного воспаления [12]. В связи с этим наличие застойно-статических нарушений микроциркуляторных нарушений является показанием для назначения пациентам с ХСН энтеросорбентов.

Нами продемонстрировано, что использование микроциркуляторной сосудистой реактивности эффективно не только при персонализированном подборе медикаментозной терапии пациентам кардиологического профиля, но и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Таким образом, оценка прессорных и депрессорных показателей микроциркуляторной сосудистой реактивности, а также параметров эндотелий-зависимой микроциркуляторной вазодилатации может использоваться для дифференцированного подбора медикаментозной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной



гипертонией, острым инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

В продолжение собственных исследований проводится изучение фармакогенетических механизмов терапии ОИМ и АГ, разрабатываются рекомендации по персонализированной профилактике и лечению заболеваний с учетом особенностей генотипа [14]. Представляется важным в современных условиях комплексное изучение патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ, так как использование новых знаний позволит снизить количество сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нарушения ритма

сердца, в частности фибрилляцию предсердий, сохраняя высокое качество жизни пациентов [15].

В статье представлены результаты выполнения бюджетного проекта НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН №0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

ИСТОЧНИКИ

1. Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Мержиевская В.М. и др. Особенности реакции прессорных и депрессорных регуляторных систем на повышенный прием поваренной соли при пограничной артериальной гипертензии // Кардиология – 1991 – Т. 31, № 10 – С. 47–50.
2. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук – 2006 – Т. 26, № 4 – С. 63–66.
3. Николаев К.Ю. Эндотелиальные дисфункции и сосудистая реактивность к вазоактивным веществам при сердечно-сосудистых заболеваниях // Омский научный вестник – 2003 – № 3 (24). – С. 123–126.
4. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и профилактика). – Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2006. – 192 с.
5. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др. Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология – 1993 – Т. 33, № 11. – С. 60–63.
6. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и др. Особенности изменений гистамин-серотониновой системы у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология – 1997. – Т. 37, № 1 – С. 41–44.
7. Николаева А.А., Николаева Е.И., Пиковская Н.Б. и др. Зависимость концентрации кортизола и инсулина от типа функциональной асимметрии мозга у больных с пограничной артериальной гипертензией при наличии синдрома вегетативной дистонии и без него // Кардиология – 1998. – Т. 38, № 3. – С. 73–74.
8. Николаев К.Ю., Николаева А.А., Скворцова Ю.Н., Куроедов А.Ю. Новые методические подходы к оценке сосудистого и гормонального баланса у лиц с артериальной гипертензией // Кардиология – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 38–41.
9. Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю. Новые методические подходы к оценке сосудистого баланса и выбора препаратов для лечения больных АГ и ИБС // Семейные подходы к организации первичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. – Новосибирск: Наука, 2000. – С. 86–93.
10. Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю. Взаимосвязь характера нарушений периферической сосудистой реактивности к вазоактивным веществам с эффективностью гипотензивной терапии // Российский кардиологический журнал – 2005. – № 2 (52). – С. 60–64.
11. Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Гичева И.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: уменьшение ремоделирования сердца и улучшение функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 12–17.
12. Николаев К.Ю., Овсянникова А.К., Лифшиц Г.И., Москаленко И.В. Использование противовоспалительного эффекта сорбционного комплекса в реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 6 (100). – С. 23–28.
13. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. Диагностические технологии при диспансеризации и первичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2004. – № 2 – С. 55–56.
14. Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 72–75.
15. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И. и др. Сосудистая реактивность при атеросклерозе и социально значимых факторах риска (курение и алкоголь) // Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2011. – 220 с.



Т.Ю. МАЛЫГИНА¹, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, mtu81@list.ru
 Е.В. СЛОБОДЕНЮК¹, д.б.н., доцент, декан факультета фармации и биомедицины, helena-slobodenuk@rambler.ru
 О.П. ГНАТЮК², д.м.н., руководитель, oleg_farm@mail.ru
 Т.А. ЩЕРБАНОСОВА³, к.м.н., доцент, зав. неврологическим отделением, главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Хабаровского края
 С.В. ГОРБУЛИНА³, врач-невролог, gorbusha27@yandex.ru

Выбор лекарственных препаратов при трехуровневой системе лечения и профилактики приступов мигрени на территории Хабаровского края

Ключевые слова: мигрень, триптаны, анкета, приступ мигрени, качество жизни, безопасность фармакотерапии

Malygina T.U., Slobodenuk E.V., Gnatiuk O.P., Cherbanosova T.A., Gorbulina S.V.

Pharmacotherapy of migraine's attacks and their prevention in the khabarovsk territory

Results of the questionnaire conducted in Khabarovsk among therapists and neurologists for the purpose of identification their preferences at prescription medicines for acute and prevention therapy are presented in article. The analysis of questionnaires showed that doctors prefer to describe the combined analgetics and specific acute medications - selective agonist 5HT1 receptors – Triptans. For preventive therapy doctors prefer to use beta-blockers and antiepileptic medications.

Keywords: migraine, triptans, questionnaire, migraine attack, quality of life, safety of pharmacotherapy

В статье представлены результаты анкетного опроса, проведенного в г. Хабаровске среди врачей – терапевтов и неврологов с целью выявления предпочтений при назначении лекарственных препаратов для купирования и профилактики приступов мигрени. Анализ анкет показал, что для купирования приступов врачи преимущественно назначают комбинированные анальгетики и специфические противомигренозные препараты – селективные агонисты 5HT1 рецепторов – триптаны. Для профилактического лечения специалисты предпочитают назначать β-адреноблокаторы и антиконвульсанты.

¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России», г. Хабаровск

² Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Хабаровскому краю, г. Хабаровск

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.И. Сергеева», г. Хабаровск

В Российской Федерации отмечается повышенный интерес к изучению головных болей, в частности мигрени, механизмов и триггеров ее развития, а также лекарственных препаратов, способных купировать приступ. Это связано как с высокой распространенностью головных болей, так и с социальной значимостью проблемы [3, 8]. Финансовые расходы на диагностику и лечение мигрени в течение всей жизни действительно огромны, их можно сравнить с затратами при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поэтому очень важно лечащему врачу найти эффективные методы лечения мигрени с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, осуществить оптимальный подбор качественных, современных и безопасных лекарственных препаратов для купирова-

ния приступов мигрени в каждом конкретном случае [11].

Применение высокотехнологичных методов диагностики и современных стандартов лечения обеспечивает права граждан на доступность квалифицированного медицинского обслуживания и права на высокий стандарт качества медицинского обслуживания независимо от рода занятий, социального положения и территориального местоположения исполнителей медицинских услуг в конкретном регионе России.

На эффективность оказания медицинской помощи пациентам с головными болями влияют различные факторы. В частности, своевременность и качество оказания медицинской помощи при первичном обращении пациента в медицинскую организацию. Существует три традиционных уровня оказания медицинских услуг при головной боли: первичная, вторичная и третичная медицинская помощь. Первичная помощь включает в себя лечение и профилактику заболевания, производимые специалистами первичного уровня. Большинство пациентов при наличии жалоб обращаются именно к этому звену оказания помощи, поэтому лечение головной боли логично начинать на данном уровне. Преимуществом этого звена является его доступность и небольшие затраты на лечение. Однако имеется и ряд ограничений, а именно не-

обходимость наличия специализированных знаний у врачей первичного звена, а также достаточно сложных аппаратов для диагностики и исключения других тяжелых патологий. Для лечения тяжелых случаев, связанных с необходимостью использования диагностической аппаратуры, требуется обращение пациента в организации вторичного звена медицинской помощи. Третичное звено медицинской помощи является наиболее специфичным. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с головными болями на этом уровне оказания медицинских услуг производятся только в специализированных клиниках и центрах.

Проведенные исследования показывают, что в России информированность пациентов о возможности получения ими специализированной помощи при головной боли довольно низкая, в то время как потребность в ней очень высокая. Так, по данным проведенного в 2008 г. интернет-опроса, включившего 703 респондента из различных регионов России, 52,2% отмечают постоянную или периодически возникающую головную боль, существенно влияющую на качество жизни, при этом лишь половина опрошиваемых обращалась или планирует обратиться к врачу [2, 3].

Одним из основных барьеров к оптимальному ведению пациентов с головными болями является не только низкая обращаемость пациентов, но и недостаточно рациональное ведение пациентов на этапе первичного звена здравоохранения [3].

В ряду различных видов головной боли, таких как головная боль напряжения, тензионные боли, дорсопатия, головные боли, вызванные сосудистыми заболеваниями, внутричерепными патологиями или невротическими расстройствами и т. д., мигрень занимает особое место. По данным ВОЗ, ее распространенность в популяции достигает 10–15%. В России насчитывается 14,5 млн пациентов, страдающих мигренями [12].

Комплексная терапия больных мигренью, наряду с традиционным лечением – купированием и профилактикой приступов, должна быть направлена на улучшение ка-

чества жизни пациентов и в первую очередь на лечение эмоционально-личностных расстройств (депрессии и тревоги) и нарушений сна.

В настоящее время в арсенале врача есть достаточный выбор лекарственных препаратов, которые показаны к применению как для облегчения приступов мигрени, так и для профилактической терапии с целью уменьшения частоты и интенсивности приступов мигрени, а также для уменьшения количества принимаемых препаратов пациентами, страдающими от заболевания. Антимигренозная и профилактическая терапия наряду с немедикаментозными методами способны значительно улучшить качество жизни пациентов, страдающих от приступов мигрени [5].

Цель исследования

Выявление предпочтений врачей при назначении лекарственных препаратов для купирования и профилактики приступов мигрени.

Материалы и методы

Нами было опрошено 116 врачей, работающих в медицинских организациях различных форм собственности г. Хабаровска. 67,2% опрошенных – это врачи-терапевты;

В Российской Федерации отмечается повышенный интерес к изучению головных болей, в частности мигрени, механизмов и триггеров ее развития, а также лекарственных препаратов, способных купировать приступ. Это связано как с высокой распространенностью головных болей, так и с социальной значимостью проблемы.

5,2% – врачи общей практики, что в сумме составило 72,4% (специалисты первичного уровня), и 27,6% – неврологи – специалисты вторичного уровня. Среди опрошенных врачей 78,5% работают в муниципальных поликлиниках, 12,9% – в стационарах



и 8,6% – сотрудники частных медицинских организаций. Большинство врачей (75,7%), принявших участие в исследовании, имеют стаж работы более 10 лет.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel (2010).

Результаты исследования

Все 100% опрошенных врачей ответили, что наблюдают у себя на приеме пациентов с головными болями. Пациентов с мигренью на приеме наблюдает 82,8% врачей, при этом среди неврологов этот показатель равен 100%. При первичном обращении пациентов с жалобами на головную боль неврологический осмотр пациентов проводят практически все врачи: 100% неврологов и 93% терапевтов. Общий анализ крови назначают 73,4% терапевтов и 59,4% неврологов. Назначение такого исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ), выше среди неврологов – 75% по сравнению с 45% назначений у терапевтов, а количество назначений электроэнцефалографии у обеих категорий врачей примерно одинаково: 38% у терапевтов и 37,5% у неврологов.

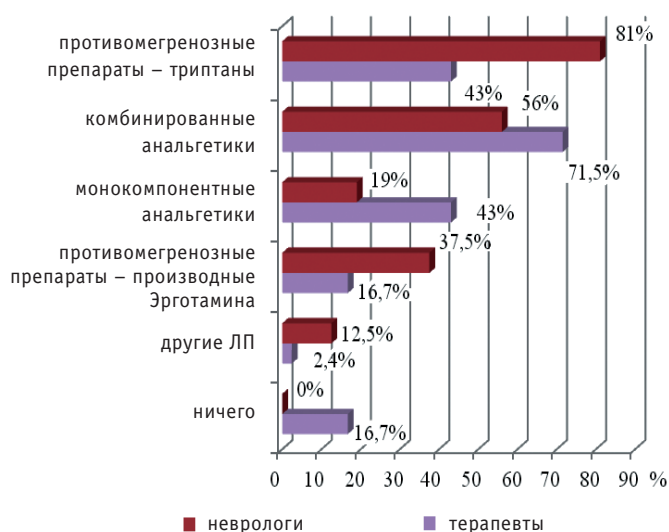
Около 30% неврологов и терапевтов применяют другие виды исследований, такие

как: измерение артериального давления; рентгенографию шейного отдела позвоночника; рентгенографию черепа; осмотр окулиста; реоэнцефалографию; дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных сосудов. 52,4% терапевтов и 68,8% неврологов проводят дифференциальную диагностику мигрени с аневризмой сосудов головного мозга; 62% терапевтов и 87,5% неврологов – с опухолью головного мозга, а также 31% врачей-терапевтов и 50% неврологов указали, что дифференцируют мигрень с другими заболеваниями, такими как головная боль напряжения, дорсопатия, артериальная гипертензия, невротические расстройства. И только 24,4% терапевтов не проводят дифференциальную диагностику мигрени с другими заболеваниями.

Данные опроса свидетельствуют о том, что для купирования приступа мигрени опрошенные терапевты и неврологи рекомендуют широкий спектр лекарственных препаратов (рис. 1). Терапевты предпочитают назначать монокомпонентные ненаркотические анальгетики и комбинированные анальгезирующие препараты – в 43% и 71,5% случаев соответственно. Неврологи, в свою очередь, предпочитают использовать комбинированные анальгетики и противомигренозные препараты – селективные агонисты 5HT₁ рецепторов – триптаны – в 56% и 81% случаев соответственно. Терапевты в последние годы тоже стали рекомендовать триптаны для купирования приступа мигрени (в 43% случаев). При этом триптаны для купирования приступа мигрени неврологи оценивают как высокоэффективные (эффект в 80–100% случаев) – 57,7%, как эффективные (помогают в 50–80%) – 42,3%. Оценка эффективности триптанов терапевтами сопоставима с мнением неврологов – 55,5% и 44,5% соответственно.

Анализ фармацевтического рынка Хабаровского края за 2009–2013 гг. отчетливо показывает стабильный прирост продаж триптанов (в упаковках), как оригинальных препаратов: имигран (суматриптан), зомиг (золмитриптан), релпакс (элетриптан), так и генерических препаратов на ос-

Рисунок 1. Лекарственные препараты, назначаемые врачами для купирования приступов мигрени





нове суматриптана (амигренин, сумамигрен, суматриптан-Тева, суматриптан «Канонфарма»), что обусловлено их гибкой ценовой политикой и удобной дозировкой и фасовкой (таблетки по 50 мг № 2, № 6; 100 мг – № 2, № 6) [6].

Комбинированные анальгетики считают эффективными в 100% случаев 20% терапевтов и 16,7% неврологов, эффективными в 50–80% случаев – 73% терапевтов и 61,1% неврологов.

Монокомпонентные ненаркотические анальгетики 50–60% терапевтов и неврологов признали эффективными (эффект в 50–80%), но для достижения эффекта пациентам необходимо принимать препараты в высоких дозах (например: ацетилсалициловую кислоту – 1000 мг; ибупрофен – 800 мг; парацетамол – 1000 мг).

Лекарственные препараты – производные эрготамина рекомендуют принимать 16,7% терапевтов и 37,5% неврологов, но считают их эффективными в 80–100% случаев только 14,3% терапевтов и 12,7% неврологов, при этом 85,7% терапевтов и 83,3% неврологов признают их эффективными в 50–80% случаев назначения.

Данные показатели свидетельствуют о том, что врачи используют ступенчатый подход при купировании приступа мигрени. Современные рекомендации по ведению пациентов с мигренью рекомендуют начинать терапию приступов с простых анальгетиков в высоких дозах, при их неэффективности (оценивают не менее трех приступов) назначают комбинированные анальгетики, затем, при их неэффективности/ непереносимости, пациентов переводят на терапию специфическими противомигренозными препаратами – триптанами, реже – производными эрготамина.

Для профилактического лечения приступов мигрени неврологи отдают предпочтение β-адреноблокаторам (25%), считая их эффективными в 50–80% случаев, и антиконвульсантам (например, топирамат, амигтриптилин) (25%) с эффективностью 50–80%. Терапевты значительно реже назначают данные группы лекарственных препаратов (14,3% и 16,7% соответствен-

Рисунок 2. Лекарственные препараты, которым отдают предпочтение врачи терапевты/ неврологи г. Хабаровска для профилактики приступов мигрени



но), считая их эффективными в 50–80% случаев. Неврологи в 53,1% и 43,8% случаев и терапевты в 52,4% и 69,0% случаев соответственно считают целесообразным на-

**Эффективная персонифицированная антими-
гренозная терапия позволяет купировать при-
ступы, сделать их более редкими и менее ин-
тенсивными, улучшить качество жизни боль-
ных и значительно уменьшить число дней не-
трудоспособности работающих пациентов, что
приводит к существенному снижению эконо-
мического бремени для страны.**

значение антиоксидантных и ноотропных препаратов при сочетании мигрени с сосудистой церебральной патологией (рис. 2).

Выводы

При наличии эпизодических приступов сильной головной боли пациенту необходимо получить первичную консультацию врача-терапевта или невролога с целью установления правильного диагноза и назначения адекватного индивидуального лечения



как для купирования приступов, так и для профилактики заболевания.

Проведенный опрос показал, что для купирования приступов мигрени неврологи предпочитают назначать триптановые (81%) и комбинированные анальгетики (56%), а терапевты рекомендуют в первую очередь комбинированные анальгетики (71,5%), во вторую – триптановые (43%). Полученные данные полностью соответствуют европейским рекомендациям по ведению пациентов с мигренями, в которых обоснован стратифицированный подход к купированию приступов заболевания.

В подавляющем большинстве случаев пациенты после неудачного самостоятельного

использования различных вариантов терапии обращаются к неврологу, минуя специалистов первичного уровня, поэтому неврологи для оказания адекватной помощи пациенту сразу прибегают к этапу специфической терапии приступов мигрени – назначению триптанов.

Эффективная персонализированная антимигренозная терапия позволяет купировать приступы, сделать их более редкими и менее интенсивными, улучшить качество жизни больных и значительно уменьшить число дней нетрудоспособности работающих пациентов, что приводит к существенному снижению экономического бремени для страны.

ИСТОЧНИКИ

1. Азимова Ю.Э. Паттерны диагностики и лечения головных болей. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». – Смоленск, 2009. – С. 141–143.
2. Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины необращения к врачу по поводу головной боли по данным интернет-опроса. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема». – Смоленск, 2009. – С. 122–124.
3. Азимова Ю.С., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. // Российский журнал боли. – 2010. – № 3 – 4. – С. 12–17.
4. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике / Т.Дж. Стайнер и соавт. Практическое руководство для врачей; перевод с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. – Москва. – 2010. – 56 с.
5. Малыгина Т.Ю., Слободенюк Е.В. Оценка качества жизни пациентов с мигренью при применении триптанов. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 138–143.
6. Малыгина Т.Ю., Слободенюк Е.В. Анализ фармацевтического рынка лекарственных препаратов, применяемых для купирования приступов мигрени, в Хабаровском крае // Материалы Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Фармакологическая наука от теории к практике». – Казань. – 2014. – С. 48–53.
7. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1551н «Об утверждении стандарта оказания первичной медико-санитарной помощи при мигрени (профилактическое лечение)».
8. Яхно Н.Н. Головная боль как медицинская проблема. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007». – М., 2008. – 168 с.
9. Auzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. // Cephalalgia. -2012. – Vol. 32. – P. 373–381.
10. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. – 2013. – V.33 (9). – P. 629–808
11. <http://zdravotvet.ru/kak-lechit-migren-simptomu-prichiny-diagnostika-zabolevaniya/> (дата обращения: 30.03.2018).
12. <http://www.myshared.ru/slide/647050/> (дата обращения: 30.03.2018).

Ю.Я. БОЙЧЕНКО¹, к.м.н., заместитель начальника Управления делами и координации деятельности
С.С. БУДАРИН², к.э.н., заведующий отделом методологии проведения аудита эффективности
деятельности учреждений здравоохранения, budarinss@zdrav.mos.ru
Е.Л. НИКОНОВ¹, д.м.н., проф., начальник Управления делами и координации деятельности

Оценка качества управления ресурсами в амбулаторно-поликлинических учреждениях государственной системы здравоохранения города Москвы

Ключевые слова: стандарт качества управления ресурсами, СКУР, медицинские организации, показатели эффективности, критерии оценки, области управления, доступность медицинской помощи

Boichenko Yu. Ya., Budarin S. S., Nikonov, E. L.

Quality assessment of resource management in the outpatient clinics of the public health system in Moscow

The article presents the results of the introduction of the quality standard of resource management in health care institutions subordinated to the Department of Health of Moscow. Various approaches to estimation of efficiency of activity of out-patient polyclinic establishments are described and the basic correlations between financial and economic indicators of the medical organizations and availability for the population of medical care are defined.

Keywords: quality standard of resource management, QSRM, medical organizations, performance indicators, evaluation criteria, management areas, access to health care

Оценка эффективности деятельности медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы (ДЗМ), осуществляется по разным направлениям, и в качестве критериев оценки выбираются как рекомендации Минздрава России, так и собственные разработки организаторов здравоохранения города Москвы. Так, приказом ДЗМ от 29.07.2015 № 632 (с изменениями) [1] утверждены критерии оценки эффективности и результативности деятельности руководителей государственных учреждений города Москвы, находящихся в ведении ДЗМ. Оценка проводится по трем направлениям: эффективность (управление ресурсами), доступность медицинских услуг и качество лечения.

Для сбора информации, необходимой для расчета показателей, частично используется информационная система ЕМИАС, которая позволяет персонализировать доступность и качество оказываемых гражданам медицинских услуг, анализировать деятельность медицинской организации по ряду параметров, которые ранее не подлежали автоматизированной обработке при сборе информации.

На сайте Департамента здравоохранения города Москвы жителям города предоставлена возможность высказать свое мнение по каж-

В статье приводятся результаты внедрения Стандарта качества управления ресурсами в учреждениях здравоохранения, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы. Описываются различные подходы к оценке эффективности деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений и определяются основные корреляции между финансово-экономическими показателями медицинских организаций и доступностью для населения медицинской помощи.

дому конкретному учреждению с помощью анкеты для оценки качества оказания услуг медицинскими организациями в амбулаторных и стационарных условиях [3], подготовленной на основе положений приказа Минздрава России от 14.05.2015 № 240 [2].

Создание универсальной модели оценки деятельности медицинских организаций независимо от профиля оказания медицинской помощи является трудновыполнимой задачей, потому выбирается путь разделения медицинских организаций по функциональному принципу их деятельности.

В 2016 г. изданы приказы ДЗМ от 06.04.2016 № 293 [4] и от 26.10.2016 № 872 [5], которыми утверждены методические рекомендации по реализации мероприятий «Московский стандарт поликлиники» и «Московский стандарт детской поликлиники» (соответственно) и критерии оценки устойчивости их внедрения.

¹ Департамент здравоохранения города Москвы

² ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ»



Оценка эффективности проводится по показателям, которые сгруппированы по определенным направлениям оценки деятельности и отличаются для поликлиник, оказывающих медицинскую помощь взрослым и детям.

Важнейшим условием для выполнения критериев, предусмотренных для каждого из показателей эффективности деятельности медицинской организации, является достаточность необходимых ресурсов и качественное управление ими.

Приказом ДЗМ от 15.07.2016 № 622 [6] предусмотрено внедрение Стандарта качества управления ресурсами в государственных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы (далее – СКУР).

В число амбулаторно-поликлинических организаций, участвующих в данном проекте, вошло 40 городских поликлиник, обслуживающих взрослое население (далее – ГП), и 40 детских городских поликлиник (далее – ДГП). По итогам 2015 г. медицинскими организациями определен исходный уровень качества управления ресурсами по каждому из 29 показателей, предусмотренных методикой СКУР [7].

Итоги 2016 г. показали, что поликлиники находятся в средней зоне среди всех групп учреждений с результатом около 17,75 балла, в

то время как лидер – детские стоматологические поликлиники – набрал 20,45 балла, а аутсайдер – стоматологические поликлиники для взрослых – 12,34 балла (рис.).

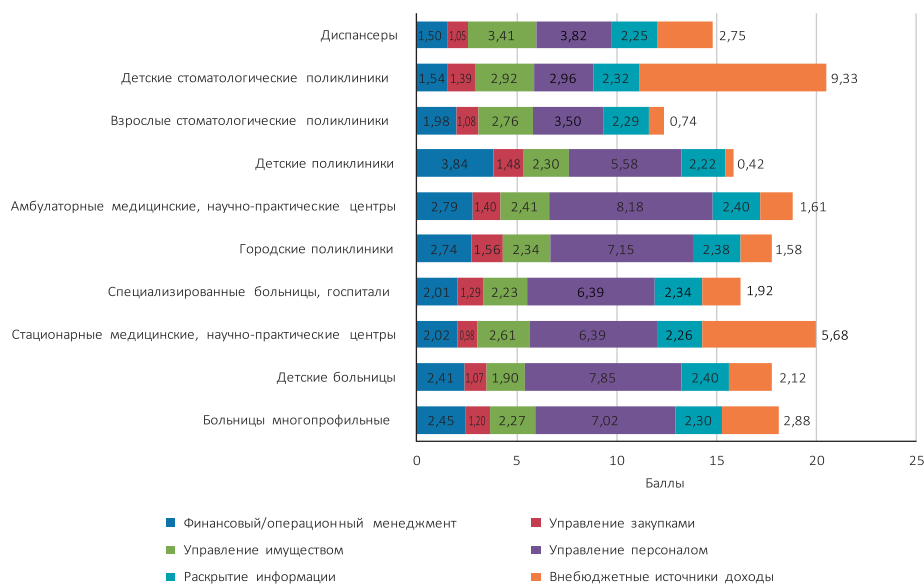
Как показывают предварительные итоги 2017 г.¹, лидером по-прежнему являются детские стоматологические поликлиники (23,77 балла), а аутсайдер сменился. Новый аутсайдер – детские городские поликлиники с оценкой 14,94 балла.

По итогам 2016 г. поликлиники получили достаточно высокую балльную оценку в области управления персоналом, поэтому целесообразно особо остановиться на этой теме.

Вопрос в том, что оценка качества управления ресурсами в амбулаторно-поликлинических учреждениях в значительной степени связана с эффективностью работы медицинского персонала, так как на практике более 80% дохода поликлиники направляется в фонд заработной платы.

Для амбулаторно-поликлинических учреждений для показателя «Удельный вес фонда оплаты труда в начисленных расходах учреждения за отчетный период (за исключением расходов на капитальный ремонт и приобретение основных средств)» определены следующие оценочные критерии: 1-й уровень (коэффициент) сложности – <70% или

Рисунок. Информация о средних балльных оценках по каждой из областей управления по итогам 2016 г. в разрезе подгрупп медицинских организаций



¹ Данные 2017 г., представленные в настоящей статье, являются предварительными и неокончательными.



>80%, 2-й уровень – 70–75% и 3-й уровень – 75–80%.

Как показали результаты 2016 г., среднее значение данного показателя в ГП составило 80,51% (в 2015 г. – 81,33%, в 2017 г. – 81,37%), в ДГП – 82,44% (в 2015 г. – 82,99%, в 2017 г. – 86,15%), что в соответствии с положениями методики СКУР означает нахождение учреждений на первом уровне сложности. Для сравнения, в амбулаторных диагностических центрах среднее значение показателя в 2016 г. составило 69,28% (в 2015 г. – 70,93%, в 2017 г. – 73,82%).

Среднее значение показателя «Доля фонда оплаты труда административно-управленческого персонала в общих расходах на оплату труда учреждения» составило в 2016 г. в ГП 4,05% (в 2015 г. – 5,85%, в 2017 г. – 5,60%) и в ДГП – 5,17% (в 2015 г. – 6,56%, в 2017 г. – 6,54%).

Следует отметить и значение в 2016 г. показателя «Удельный вес немедицинских расходов в начисленных расходах учреждения за отчетный период», который составил в ГП в среднем по подгруппе 15,34% (в 2015 г. – 18,44%, в 2017 г. – 14,90%) и в ДГП – 16,57% (в 2015 г. – 16,49%, в 2017 г. – 15,16%), что означает достижение высшего (третьего) уровня сложности согласно методике СКУР. Таким образом, подтверждается, что в основном финансовые ресурсы учреждений (около 75%) направляются на оплату труда медицинского персонала, от которого и зависит обеспечение населения доступной и качественной медицинской помощью, оказываемой в медицинской организации.

Согласно планам финансово-хозяйственной деятельности, доходы учреждений от оказания медицинской помощи в рамках программы ОМС составляют свыше 90% от общего объема поступлений (без учета целевых субсидий). Это подтверждают значения показателя «Доля поступлений из внебюджетных источников в общем объеме начисленных поступлений за отчетный период», которые составили в 2016 г. (в среднем) в ГП 5,05% (в 2015 г. – 4,22%, в 2017 г. – 4,52%) и в ДГП – 2,46% (в 2015 г. – 1,94%, в 2017 г. – 2,37%). В область «Управление персоналом» методики СКУР входит 6 показателей, которые оценивают в учреждении уровень соотношения

между среднемесячными заработными платами среднего медицинского персонала и врачей, текучесть кадров, возраст работников, квалификационную категорию врачей и организацию работы по обучению и повышению квалификации основного персонала. Показатель «Отношение среднемесячной заработной платы среднего медперсонала к среднемесячной заработной плате врачей за отчетный период» не позволяет в полной мере оценить степень достижения медицинской организацией требований указа Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 597 [8], однако анализ реального уровня заработной платы врачей и среднего медицинского персонала позволяет судить о достаточности финансовых средств в учреждении.

Результаты 2016 г. показали, что средний уровень заработной платы врачей в ГП составил около 85 600 руб., а в ДГП – 80 400 руб., среднего медицинского персонала – 52 700 руб. и 47 100 руб. соответственно. Предварительные итоги 2017 г. свидетельствуют о росте среднего уровня заработной платы врачей и среднего медицинского персонала на 15–20%. Исследование структуры расходов амбулаторно-поликлинических учреждений свидетельствует о стремлении медицинских организаций максимально использовать имеющиеся в их распоряжении финансовые средства на повышение уровня заработной платы медицинского персонала и достижения поставленной цели.

Более двух лет в Москве в рамках реализации территориальной программы ОМС действует принцип подушевого финансирования деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений, поэтому формирование плана финансово-хозяйственной деятельности учреждений напрямую связано с численностью и половозрастным контингентом прикрепленного населения к каждой конкретной медицинской организации.

Попробуем определить наличие резервов в отдельных поликлиниках, участвующих в проекте внедрения СКУР, с помощью более детального изучения деятельности медицинских организаций на основе форм федерального статистического наблюдения (далее – ФСН), данных ОМС, ЕМИАС и СКУР.



Таблица 1. Информация о балльных оценках лидеров и аутсайдеров среди медицинских организаций по итогам 2016 г.

ГП 1–3	ГП 4–6	ДГП 1–3	ДГП 4–6
от 20 до 30 баллов	от 10 до 13 баллов	от 17 до 21 балла	от 10 до 11 баллов

Для этой цели из подгрупп ГП и ДГП выбрано по 6 медицинских организаций, из которых в 2016 г. 3 набрали максимальную балльную оценку по всем 29 показателям и 3 – минимальную. Данные учреждения получили условное название от ГП 1 до ГП 6 и, соответственно, от ДГП 1 до ДГП 6, где номера 1–3 означают медицинские организации с максимальной балльной оценкой, а 4–6 – с минимальной.

Таким образом, сформировались группы учреждений, которые представлены в *таблице 1*. Как видно из представленных данных, аутсайдеры имеют схожий уровень балльных оценок, а лидеры из группы ГП набрали более высокие балльные оценки, чем лидеры группы ДГП.

Если сравнить значения ряда важных для исследования показателей по итогам 2016 г., то можно увидеть разницу в значениях отдельных показателей, которые представлены в *таблице 2*. Расчетное значение каждого показателя сопоставляется со значениями критериев оценки, благодаря чему определяется коэффициент (уровень) сложности (0 или от 1-го до 3-го), который достигла медицинская организация по итогам 2016 г. Например, по показателю, характеризующему долю немедицинских расходов, только ГП 4 не достигла даже 1-го уровня сложности, в то время как остальные организации достигли 3-го уровня сложности. При этом достаточно высокое значение показателя в ГП 2 может быть обосновано значительной долей

Таблица 2. Информация о значениях отдельных показателей (в %) и соответствующем им коэффициенте сложности (от 0 до 3) по итогам 2016 г. для выбранных медицинских организаций (ГП)

Наименование показателя (номер)	ГП 1	ГП 2	ГП 3	ГП 4	ГП 5	ГП 6
Удельный вес немедицинских расходов в начисленных расходах учреждения	8,7/3	15,0/3	8,1/3	39,1/0	10,8/3	10,0/3
Удельный вес фонда оплаты труда в начисленных расходах учреждения	83,6/1	80,0/1	87,9/1	75,9/3	79,5/3	82,6/1
Доля фонда оплаты труда административно-управленческого персонала в общих расходах на оплату труда учреждения	2,4/3	5,3/3	8,0/3	3,7/3	4,0/3	7,3/3
Доля поступлений из внебюджетных источников в общем объеме начисленных поступлений	4,1/1	38,3/3	25,1/3	3,3/1	1,0/0	2,3/0
Отношение среднемесячной заработной платы среднего медперсонала к среднемесячной заработной плате врачей	58,8/2	63,3/2	65,1/1	59,8/2	64,1/1	59,1/2
Отношение количества уволившихся сотрудников к среднесписочной численности сотрудников	18,5/1	15,9/1	23,2/0	23,0/0	9,3/3	26,6/0
Доля сотрудников младше 50 лет в среднесписочной численности сотрудников	52,3/1	41,5/0	50,0/1	48,2/0	62,4/2	72,2/3
Доля административно-управленческого персонала в общей численности персонала	0,9/3	1,6/3	3,3/3	9,2/3	13,3/2	3,0/3
Доля врачей с высшей и первой квалификационными категориями	31,9/2	54,4/3	40,2/3	28,1/1	22,5/0	36,8/2
Доля основного персонала, прошедшего обучение (повышение квалификации, посещение национальных и международных конгрессов) за последние 2 года в среднесписочной численности основного персонала	60,7/3	17,1/1	11,4/0	51,9/3	42,9/3	41,9/3



внебюджетных доходов – 38,3%. Высокий доход из внебюджетных источников позволяет учреждению направлять дополнительные средства не только на увеличение фонда заработной платы, но и на расходы, относящиеся к категории немедицинских.

Причины, по которым учреждениям ГП 2 и ГП 3 удалось достигнуть значительных поступлений из внебюджетных источников, требуют отдельного изучения; результаты анализа, возможно, могли бы стать примером распространения положительного опыта для других учреждений.

Интересно сопоставить показатель расходов на АУП в ГП 3 и ГП 6, то есть лидера и аутсайдера. ГП 3 имеет высокие (25,11%) дополнительные источники доходов, а в ГП 6 доля внебюджетных доходов составляет всего 2,25%, остальное – это средства ОМС, однако доля фонда оплаты труда административно-управленческого персонала в ГП 6 (7,29%) сопоставима с ГП 3 (8,04%). Для прояснения вопроса целесообразно сопоставить уровень заработной платы в обоих учреждениях. В ГП 3 среднемесячная заработная плата врачей составила около 149,2 тыс. руб., среднего медицинского персонала – около 97,1 тыс. руб., в то время как в ГП 6 – 108,6 тыс. руб. и 62,2 тыс. руб. соответственно. Выплата заработной платы в ГП 6 осуществляется практически за счет средств ОМС.

Представленная информация позволяет сделать вывод о том, что в ГП 6 нет дополнительных резервов для повышения уровня заработной платы медицинских работников, кроме сокращения немедицинских и отдельных медицинских расходов, которые в общей сложности составляют почти 20% от общего объема финансовых поступлений. Вторым выходом является увеличение поступлений за счет внебюджетных источников.

При анализе значений показателей из области управления персоналом обращает на себя внимание показатель, характеризующий долю административно-управленческого персонала, значение которого в ГП 4 и ГП 5 в несколько раз превысило уровень в других исследуемых учреждениях. При этом доля фонда оплаты труда данной категории работников в общих расходах на оплату труда в учреждении не превышает 4%,

что ниже, чем в других сравниваемых объектах.

Можно отметить также следующий факт. В ГП 6 самый молодой коллектив (72,24% работников младше 50 лет), но в то же время самый высокий уровень текучести кадров (26,63%) и достаточно низкая доля врачей с высшей и первой квалификационными категориями (36,84%). Ниже только в ГП 4 (28,11%), ГП 5 (22,53%) и в ГП 1 (31,91%). Высокая доля врачей с квалификационной категорией в ГП 2 и ГП 3 (54,41% и 40,18% соответственно) коррелируется с невысокой долей работников младше 50 лет в этом учреждении (41,48% и 49,96%). Одновременно с этим следует отметить, что в ГП 3 и ГП 4 низкое значение показателя (17,08% и 11,44%), характеризующего долю основного персонала, прошедшего обучение.

Интересно сопоставить вышеуказанную информацию с данными формы ФСН № 30 о штатной укомплектованности учреждений. Исследование показывает, что изучаемые амбулаторно-поликлинические учреждения отличаются по мощности и количеству штатных должностей врачей и среднего медицинского персонала (от 350 до 900 человек). Заполнение штатных должностей врачами и средним медицинским персоналом составляет от 60 до 90%, что характерно как для группы лидеров, так и аутсайдеров. Стоит отметить также, что занятость штатных должностей физическими лицами составляет около единицы, за исключением ГП 4 и ГП 6, в которых врачи в среднем работают больше чем на одну ставку – 1,12 и 1,05 соответственно.

Напрашивается вывод, что более высокое заполнение штатных должностей в учреждениях для повышения доступности медицинской помощи, возможно, приведет к реальному снижению уровня заработной платы у врачей и среднего медицинского персонала, так как объем финансирования из средств ОМС привязан к численности прикрепленного населения.

Оценка доступности и качества медицинской помощи, исходя из представленных данных, требует отдельного изучения с помощью методов аудита эффективности. Целесообразно отметить опыт Национального управле-



ния аудита Англии (далее – НУА), занимающегося аудитом эффективности в сфере здравоохранения Великобритании. Результаты реформы национальной системы здравоохранения (далее – НСЗ), проводимые в этой стране с 2012 г., находятся под пристальным вниманием НУА.

Аудит, проведенный специалистами НУА, показал, что 115 из 240 (или 48%) трастов и фондовых трастов НСЗ имели в 2014–2015 гг. дефицит финансовых средств на общую сумму 958 млн. фунтов стерлингов, при этом 26 трастов имели дефицит свыше 5% от объема поступивших к ним средств. Только 83% трастов достигли запланированных результатов по эффективности управления финансовыми средствами.

Ухудшение финансовых показателей медицинских организаций не могло не сказаться и на доступности медицинских услуг. По

всем трем основным показателям доступности медицинской помощи (доля пациентов, ожидающих начала лечения не более 18 недель; доля пациентов, которые должны быть приняты, перенаправлены или обслужены в медицинской организации в течение четырех часов; вызовы скорой (экстренной) помощи, то есть прибытие на место медицинской бригады в течение 8 минут) отмечена отрицательная динамика [9].

Анализ деятельности лидеров и аутсайдеров среди детских городских поликлиник целесообразно провести по аналогии с анализом значений показателей, достигнутых в ГП, и представить результат в *таблице 3*.

В отличие от ГП, и лидеры, и аутсайдеры ДГП по показателю «Доля немедицинских расходов» находятся в основном на 1-м или 2-м уровнях сложности, а ДГП 4 не достигло 1-го уровня.

Таблица 3. Информация о значениях отдельных показателей (в %) и соответствующем им коэффициенте сложности (от 0 до 3) по итогам 2016 г. для выбранных медицинских организаций (ДГП)

Наименование показателя (номер)	ДГП 1	ДГП 2	ДГП 3	ДГП 4	ДГП 5	ДГП 6
Удельный вес немедицинских расходов в начисленных расходах учреждения	21,2/1	21,3/1	5,4/3	27,9/0	23,1/1	17,4/3
Удельный вес фонда оплаты труда в начисленных расходах учреждения	87,5/1	87,6/1	88,0/1	80,3/1	83,2/1	80,9/1
Доля фонда оплаты труда административно-управленческого персонала в общих расходах на оплату труда учреждения	5,0/3	6,5/3	3,3/3	5,6/3	6,8/3	4,9/3
Доля поступлений из внебюджетных источников в общем объеме начисленных поступлений	1,1/0	6,1/2	4,0/1	2,8/0	2,9/0	2,1/0
Отношение среднемесячной заработной платы среднего медперсонала к среднемесячной заработной плате врачей	65,0/1	56,5/2	60,9/1	55,9/2	48,5/3	58,9/2
Отношение количества уволившихся сотрудников к среднесписочной численности сотрудников	15,7/1	8,0/3	14,1/2	21,3/0	12,5/2	16,7/1
Доля сотрудников младше 50 лет в среднесписочной численности сотрудников	61,8/2	68,9/2	65,3/2	57,1/1	70,0/3	57,0/1
Доля административно-управленческого персонала в общей численности персонала	1,9/3	2,7/3	1,5/3	2,3/3	2,8/3	2,6/3
Доля врачей с высшей и первой квалификационными категориями	38,0/2	35,0/2	32,5/2	26,2/1	37,4/2	21,2/0
Доля основного персонала, прошедшего обучение (повышение квалификации, посещение национальных и международных конгрессов) за последние 2 года в среднесписочной численности основного персонала	34,5/2	33,2/2	61,8/3	36,9/3	8,6/0	34,1/2



В то же время удельный вес фонда оплаты труда в ДГП чаще всего превышает аналогичное значение показателя в ГП. Следует заметить, что в ДГП достаточное низкое значение показателя, характеризующего долю поступлений из внебюджетных источников, что ограничивает возможности ДГП направлять на повышение заработной платы работников учреждений дополнительные средства.

Целесообразно сопоставить среднемесячный уровень заработной платы в исследуемых учреждениях, имеющих самое высокое (ДГП 3 – 87,95%) и самое низкое (ДГП 4 – 80,26%) значение показателя.

Сравнения показывают, что в ДГП 3 среднемесячная заработная плата врачей составила около 80,5 тыс. руб., среднего медицинского персонала – около 49,1 тыс. руб., в то время как в ДГП 4 – 71,3 тыс. руб. и 41,9 тыс. руб. соответственно. Это значительно ниже, чем у аутсайдеров ГП, и подчеркивает факт, что средств ОМС явно недостаточно, чтобы поддерживать заработную плату на уровне, предусмотренном указом Президента Российской Федерации.

Изучение форм ФСН № 30 о штатной укомплектованности учреждений показывает, что исследуемые ДГП схожи по мощности и численности врачей и среднего медицинского персонала. В отличие от ГП, заполнение штатных должностей врачами и средним медицинским персоналом в ДГП выше и составляет от 70 до 100%. В то же время уровень занятости штатных должностей физическими лицами свидетельствует о высоком уровне совместительства среди врачей – от 1,24 до 1,33 – и среднего медицинского персонала – от 1,09 до 1,29, что объясняет ситуацию с более высоким уровнем заполнения штатных должностей.

Если при этом обратить внимание на то, что в ДГП среднемесячный уровень заработной платы медицинских работников значительно ниже, чем в ГП, то можно с уверенностью говорить о недостаточном финансировании ДГП, а именно о низких тарифах за оказание медицинской помощи детям, оплачиваемых из системы ОМС.

Вопрос интенсивности работы медицинского персонала и влияние этого фактора на доступность и качество медицинской помощи,

оказываемой детям, требует отдельного изучения.

Анализ значений показателей, характеризующих область управления персоналом, показывает ряд отличий при сравнении ДГП и ГП. Например, показатель текучести кадров несколько ниже в ДГП, несмотря на низкий уровень заработной платы и необходимость медицинского персонала работать более чем на одной ставке. Обращает на себя внимание и показатель, характеризующий долю сотрудников младше 50 лет, значения которого

Представленный анализ данных по результатам 2016 г. и предварительных результатов 2017 г. показывает, что СКур помогает выявлять параметры деятельности медицинских организаций, которые могут повлиять на оказание жителям города Москвы доступной и качественной медицинской помощи.

в ДГП выше, чем в ГП. Правда, это отражается на низком значении показателя, которым определяется доля врачей с высшей и первой квалификационными категориями. Но несмотря на это, в ДГП немало работников, которые активно занимаются повышением своей квалификации, посещением национальных и международных конгрессов, а значит, есть перспектива получения врачами высшей и первой квалификационной категорий.

Заключение

Представленный анализ данных по результатам 2016 г. и предварительных результатов 2017 г. показывает, что СКур помогает выявлять параметры деятельности медицинских организаций, которые могут повлиять на оказание жителям города Москвы доступной и качественной медицинской помощи. Система сбалансированных показателей способствует созданию механизмов оценки достаточности финансовых средств и других ресурсов для достижения целевых значений показателей, предусмотренных различными нормативными правовыми актами федерального и регионального уровня.



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова начинает подготовку нанофармакологов и специалистов по «умной доставке лекарств»

Студенты выпускных курсов Сеченовского университета смогут получить сертификаты по профессиям будущего. Прошедшие конкурсный отбор студенты выпускных курсов по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Фармация» будут учиться в группах по 15 человек и получать дополнительные компетенции по профессиям будущего: сетевой врач, IT-медик, специалист по наноматериалам, тканевой инженер, нанофармаколог, разработчик систем «умной доставки лекарств», специалист по управлению геномом. В программе обучения предусмотрены модули, подготовленные стратегическими партнерами Университета – ведущими мировыми образовательными и научными центрами. Как пояснили в пресс-службе университета, выпускники новых направлений в дополнение к диплому получают сертификаты по узкой специальности и будут обладать надпрофессиональными компетенциями, позволяющими повысить эффективность профессиональной деятельности. «Реализация данного проекта, ставящего в свою основу принцип междисциплинарности, позволит нам «сработать на опережение», сформировать принципиально новый пакет образовательных услуг, создав тем самым условия для многократного увеличения уровня востребованности выпускников Сеченовского университета на новых рынках труда среди ведущих отечественных и зарубежных работодателей», — отметил ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Петр Глыбочко.

Источник: «Фармперсонал»

Доля отечественных лекарств перестала расти

Доля препаратов отечественного производства на российском фармрынке по сравнению с 2016 г. не изменилась, составив 30%. Это следует из доклада Минпромторга о целях и задачах на 2018 г. и основных результатах деятельности за 2017 г. Еще в 2015 и 2016 гг. отечественные производители наращивали свою долю на рынке – на 3 процентных пункта в год. Сильно замедлился в 2017 г. и рост фармпроизводства. Если в 2015 г. объем выпуска лекарств в денежном выражении вырос на 26,2%, в 2016 г. – на 23,4%, то в 2017 г. – на 3,5%, до 295 млрд рублей. Минпромторг приводит динамику роста доли отечественных препаратов из списка ЖНВЛП: на 1 января 2018 г. она составила 84,2%, а в 2012 году – 63%. Доля растет медленно – за восемь месяцев 2017 года она составила 83,6%, хотя майские указы предполагают, что в 2018 г. она должна достигнуть 90%. Темпы роста российского фармрынка в целом в последние годы замедлились: если в 2015 г. он, по данным Минпромторга, вырос на 10,4%, в 2016 году – на 7,7%, то в 2017 году – только на 3%, до 1,246 трлн руб.

Источник: Минпромторг РФ

Целесообразно продолжить исследования и по направлению прогнозирования возможности достижения медицинскими организациями значений показателей, предусмотренных государственной программой города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» на 2012–2020 гг. Оценка вклада каждой медицинской организации в достижение целевых показателей может способствовать своевременному принятию мер для реализации намеченных планов, обоснования расчетов по выделению дополнительных ресурсов на реализацию мероприятий наиболее перспективных направлений развития здравоохранения, отвечающих интересам москвичей.

ИСТОЧНИКИ

1. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 29.07.2015 № 632 «Об утверждении целевых показателей оценки качества и эффективности деятельности учреждений, находящихся в ведении Департамента здравоохранения города Москвы и критериев оценки эффективности и результативности деятельности руководителей государственных учреждений города Москвы, находящихся в ведении Департамента здравоохранения города Москвы» (с изменениями и дополнениями).
2. Приказ Минздрава России от 14.05.2015 № 240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями».
3. Сайт Департамента здравоохранения города Москвы http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/citizens/independent_evaluation.html
4. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06.04.2016 № 293 «Об утверждении методических рекомендаций по реализации мероприятий «Московский стандарт поликлиники» и критериев оценки устойчивости его внедрения».
5. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 26.10.2016 № 872 «Об утверждении методических рекомендаций по реализации мероприятий «Московский стандарт детской поликлиники» и критериев оценки устойчивости его внедрения».
6. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 15.07.2016 № 622 «О внедрении Стандарта качества управления ресурсами в государственных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы» (с изменениями).
7. Бойченко Ю.Я., Бударин С.С., Никонов Е.Л. Результаты внедрения Стандарта качества управления ресурсами в учреждениях государственной системы здравоохранения города Москвы в 2014–2016 гг. – Московская медицина. – 2017. – № 5. – С. 60–67.
8. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 597 «О мероприятиях по реализации социальной политики».
9. Бударин С.С., Эльбек Ю.В. Аудит эффективности в сфере здравоохранения: Опыт Национального аудиторского управления Великобритании. – М., Вестник АКСОР. – № 1/2017 (41). – С. 156–161.



В.В. БАЗЫЛЕВ, д.м.н., проф., главный врач, cardio-penza@yandex.ru
Д.Б. ШУТОВ, заместитель главного врача по медицинской части, shdb20@yandex.ru
А.Ф. АСТАШКИН, начальник организационно-методического отдела
В.А. КАРНАХИН, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1

Сравнительный анализ обоснованности направления пациентов на оказание ВМП учреждениями Пензенской области

Ключевые слова: доступность кардиохирургической помощи, качество медицинской помощи, «дорожная карта», сердечно-сосудистая хирургия, высокотехнологичная медицинская помощь, Пензенская область

Bazylev V.V., Shutov D.B., Astashkin A.F., Karnakhin V.A.

Comparative analysis of the reasonableness of referral of patients to the provision of HMC by institutions of Penza region

The article is devoted to the study of the validity of the referral of patients to the provision of VMP profile «cardiovascular surgery». The analysis of primary medical documents of 48 thousand patients aimed at cardiac surgery was carried out. According to the results of the study, together with the government of Penza region was developed a «road map» - a plan of additional measures aimed at improving medical care for patients with circulatory diseases.

Keywords: availability of cardiac surgery care, quality of care, «road map», cardiovascular surgery, high-tech medical care, Penza region

Введение

На протяжении последних 10 лет в России наблюдается устойчивая тенденция к снижению смертности от болезней системы кровообращения, однако величина этих показателей остается одной из самых высоких в мире, что определяет значительные затраты на оказание медицинской помощи больным [1]. Эта группа заболеваний остается одной из основных проблем для индустриально развитых стран, где начавшаяся кардиоваскулярная революция привела к различным результатам. Есть страны-лидеры, добившиеся максимального эффекта, где смертность снизилась на 67–74% по отношению к 1980 г. (Израиль, Австралия, Англия, Ирландия, Япония), и страны, где снижение также происходило, но не столь интенсивно. В России реализация программы по борьбе с болезнями системы кровообращения, на которую тратилось до 37% расходов здравоохранения, привела к значительному эффекту [2]. При ежегодном общем приросте ишемической болезни сердца на 1,3–1,5% как одной из основных патологий Россия занимает одно из первых мест в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которая в 2–3 раза выше, чем в странах Европы. Это обосновывает необ-

ходимость принятия реальных практических, в том числе профилактических мер по ускорению темпов снижения потерь общества от этих заболеваний с учетом международного опыта [3].

Статья посвящена вопросам проведения исследования обоснованности направления пациентов на оказание ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Проведен анализ первичных медицинских документов 48 тысяч пациентов, направленных на кардиохирургическое лечение. По итогам проведенного исследования совместно с Правительством Пензенской области разработана «дорожная карта» – план дополнительных мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с болезнями системы кровообращения.

Основной тенденцией реализации Программы государственных гарантий по обеспечению граждан бесплатной медицинской помощью (МП) последних лет в свете Концепции развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. является сокращение объемов стационарной МП и рост объемов высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) за счет рационализации структуры и улучшения логистики. Планируется примерно в 1,3 раза увеличить объем амбулаторной помощи, в первую очередь профилактической, позволяющей выявлять заболевания на ранних

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пенза



стадиях, значительно повысить эффективность использования коечного фонда (увеличить оборот и занятость койки, снизить среднюю длительность пребывания в стационаре и т. д.), обеспечить в полном объеме потребность населения в высокотехнологичной медицинской помощи [4].

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (ФГБУ «ФЦССХ», центр) (г. Пенза) начал свою деятельность в 2008 г. С начала работы в центре выполнено более 50 тысяч операций на сердце. Объемы оказываемой ВМП и специализированной помощи ежегодно нарастают. За годы существования центра сформировались определенные потоки пациентов, направляемых из различных учреждений города, области и других регионов России. Значительную часть амбулаторных обращений составляют самообращения, количество которых с каждым годом увеличивается. Мы отметили, что качество обследования и правомочность направления на ВМП пациентов из одних учреждений порой существенно отличаются от качества обследования пациентов, направленных другими учреждениями.

Для эффективной работы центра и повышения доступности ВМП для населения наиболее приемлемыми являются пациенты, которым правильно установлен диагноз, выполнено полное предоперационное обследование и которые с высокой долей вероятности нуждаются в ВМП. Наименее эффективная модель направляемого – это недообследованный пациент с неверно установленным или неустановленным диагнозом, с неподтвержденными впоследствии показаниями или выявленными противопоказаниями для оказания ему ВМП.

Цель исследования

Изучить, насколько обоснованно направляются на ВМП пациенты из различных медицинских организаций города Пензы и Пензенской области.

Задачи исследования

1. Провести анализ объемов оказанной ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» жителям г. Пензы и Пензен-

ской области в разрезе медицинских организаций различных видов подчинения и собственности.

2. Провести анализ обоснованности направления пациентов в разрезе результативности, степени обследования, совпадения диагнозов и т. д.

3. Изучить влияние обоснованности направления на доступность кардиохирургической помощи.

4. Разработать комплекс мероприятий по улучшению обоснованности направления пациентов на ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» на территории Пензенской области.

Материалы и методы

В исследовании были использованы нормативные правовые акты Минздрава России, статистические сборники и информационные бюллетени, отчетные документы ФГБУ «ФЦССХ» и других медицинских организаций, касающиеся оказания ВМП населению Пензенской области.

Были изучены сведения об учреждениях здравоохранения Пензенской области, данные о количестве пациентов, направленных на консультативный прием, качественная характеристика пациентов, объемы оказанной кардиохирургической помощи в медицинских организациях.

В ходе исследования были проанализированы данные 48 470 пациентов из Пензенской области, направленных на консультативный прием в консультативно-поликлиническое отделение ФГБУ «ФЦССХ». Данные анализировались за период 2012–2016 гг., в том числе по годам: 2012 г. – 8 678 пациентов; 2013 г. – 8 826; 2014 г. – 9 919; 2015 г. – 10 401; 2016 г. – 10 646 пациентов.

Пациенты направлялись на консультацию 46 учреждениями здравоохранения Пензенской области различных форм собственности, в том числе государственными, федеральными, частными, ведомственными. Были также проанализированы данные пациентов, самостоятельно записавшихся на прием в центр.

Проведение подобного исследования возможно только с использованием специализированного программного обеспечения.



В центре с момента открытия используется госпитальная система «Медиалог», в которой содержится информация обо всех пациентах, когда-либо обращавшихся за медицинской помощью. Благодаря компьютеризации медицинского документооборота стало возможным проведение масштабных исследований. Кроме стандартных данных в электронную медицинскую карту при обращении пациента вносится информация о дополнительных критериях, которые в последующем используются при проведении исследований [5].

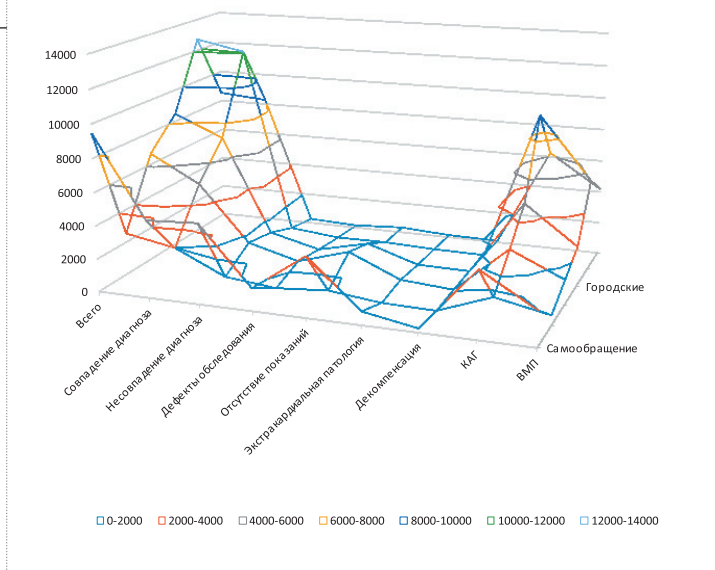
Основным критерием обоснованности направления пациентов на консультативный прием в ФГБУ «ФЦССХ» является последующее оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», так как это ключевая задача федеральных центров высоких медицинских технологий. Направление непрофильных пациентов приводит к снижению эффективности деятельности уникальных медицинских организаций и снижению доступности высокотехнологичной медицинской помощи нуждающимся пациентам. В качестве дополнительных критериев анализировались следующие данные:

- совпадение диагноза направившего учреждения и диагноза, поставленного в центре;
- дефекты обследования на первичном этапе, выявленные в центре;
- отсутствие показаний для ВМП;
- наличие тяжелой экстракардиальной патологии;
- декомпенсация основного заболевания;
- наличие показаний для выполнения коронароангиографии;
- наличие показаний для оказания ВМП.

Результаты исследования

Исследование носило ретроспективный одноцентровой характер, срок наблюдения составил пять лет – с 2012 по 2016 гг. Были проанализированы данные 48 470 пациентов, направленных из 46 учреждений здравоохранения Пензенской области. Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 6.0

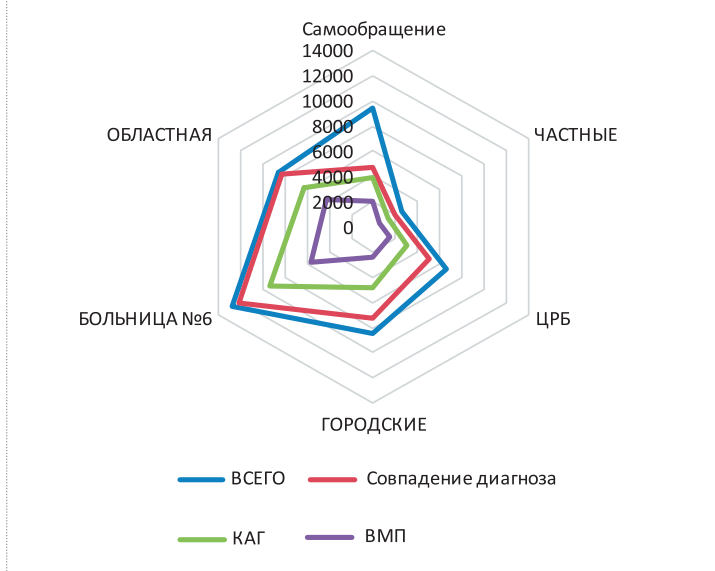
Рисунок 1. Анализ обоснованности направления пациентов на ВМП



StatSoft (StatSoft, Inc. Tulsa USA) и SPSS версии 23 (SPSS, Chicago, IL, USA). Оценку значимости различий между несколькими группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Kruskal – Wallis. Тест Левена использовался для определения гомогенности дисперсий. Критический уровень значимости был взят за 0,05.

Результаты анализа обоснованности оценки эффективности направления пациентов на ВМП представлены на рисунках 1 и 2. Пациенты были разделены на 6 групп: направленные из ЦРБ, частных клиник, из городских больниц, Центральной городской

Рисунок 2. Оценка эффективности направления пациентов на ВМП





больницы № 6, из областной больницы и самообращения.

Больше всего пациентов (12 728) было направлено из Центральной городской больницы № 6, меньше всего (2 546) – из частных клиник. Наибольшая доля совпадений диагнозов направившего учреждения с диагнозом, установленным в центре, была у областной больницы (97%), наименьшая – у ЦРБ (75%). Меньше всего дефектов обследования выявлено у областной больницы (2%), больше всего – у ЦРБ (25%). Отсутствие показаний к консультации было меньше всего у областной больницы (4%), больше всего – у ЦРБ (26%) и при самообращениях (38%). Тяжелая экстракардиальная патология, которая является абсолютным противопоказанием к проведению ВМП, была выявлена меньше всего у пациентов, направленных из областной больницы (2%), и больше всего – у пациентов, направленных из ЦРБ. Доля пациентов, направленных в состоянии декомпенсации основного заболевания, не позволяющей проводить коронарографию и ВМП, наименьшей была у областной больницы (1%), наибольшей – у ЦРБ (2%). Наибольшая доля консультаций, в результате которых проведена коронарография, была у пациентов, направленных из областной боль-

лям, как согласие на госпитализацию и отказ от госпитализации, дефекты обследования, отсутствие показаний, тяжелая экстракардиальная патология, декомпенсация основного заболевания, выполненная впоследствии коронарография, оказанная в результате направления высокотехнологичная помощь, выявлены статистически значимые отличия между группами пациентов $p < 0,05$.

Обсуждение

ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) – первый из федеральных центров, построенный в рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье» в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20.03.2006 № 139 «О строительстве федеральных центров высоких медицинских технологий». Основной целью строительства подобных центров было повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи. ВМП оказывается в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 930н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы», в котором довольно подробно описан процесс направления пациентов. Утвержденный порядок предусматривает, что медицинские показания к оказанию ВМП определяет лечащий врач медицинской организации, в которой пациент проходит диагностику и лечение в рамках оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи или специализированной медицинской помощи.

Наличие медицинских показаний к оказанию ВМП подтверждается решением врачебной комиссии указанной медицинской организации, которое оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

Медицинскими показаниями для направления на оказание ВМП является наличие у пациента заболевания и (или) состояния, требующего применения ВМП в соответствии с перечнем видов ВМП.

Наименее эффективная модель направляемого – это недообследованный пациент с неверно установленным или неустановленным диагнозом, с неподтвержденными впоследствии показаниями или выявленными противопоказаниями для оказания ему ВМП.

ницы (73%) и Центральной городской больницы № 6 (74%), наименьшая – у пациентов, направленных из ЦРБ (45%). Доля пациентов, которым оказана ВМП, была наибольшей у областной больницы (49%) и наименьшей – при самообращениях и у пациентов, направленных из ЦРБ (22 и 23% соответственно) (табл.).

По результатам дисперсионного анализа между учреждениями по таким показате-



Таблица. Анализ критериев обоснованности направления пациентов на ВМП

Критерий	Частные МО	ЦРБ	Городские больницы	Городская больница № 6	Областная больница	p
Согласие на госпитализацию	142±156	252±443	798±818	4844±4254	8 245,5	0,001
Отказ от госпитализации	39,6±61	82±80,2	143,9±147,9	247,3±211,2	274,5	0,001
Дефекты обследования	16,6±13,5	41±49	58,5±69,2	121,2±103,8	148,5	0,004
Отсутствие показаний	36,9±48,5	88±125,4	139,7±126,8	131,6±119,4	330,5	0,001
Тяжелая экстракардиальная патология	10,2±10,1	19,7±18,4	28,1±20,6	86,1±81,9	138,5	0,004
Декомпенсация основного заболевания	4,14±3,1	8,3±5,0	23,4±26,8	71,6±75,4	102	0,041
КАГ	89,3±119,9	149,2±202,4	531,3±605,5	3 752,8±3 295,3	6 214	0,041
ВМП	43,6±71,4	76,8±113,1	273,5±262	2 240,4±2 016,1	4 186	0,001

При наличии медицинских показаний к оказанию ВМП лечащий врач медицинской организации, в которой пациент проходит диагностику и лечение в рамках оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи, оформляет направление на госпитализацию для оказания ВМП. К направлению на госпитализацию прилагаются: выписка из медицинской документации, содержащая диагноз заболевания, сведения о состоянии здоровья пациента, результаты лабораторных, инструментальных и других видов исследований, подтверждающих установленный диагноз и необходимость оказания ВМП, а также копии документов пациента.

Утвержденный порядок в первую очередь применим при оказании ВМП пациентам из других регионов. В структуре всех новых центров высоких медицинских технологий предусмотрены поликлинические отделения. Приемно-поликлиническое отделение ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) оказывает бесплатную медицинскую помощь в соответствии с постановлением Правительства Пензенской области от 29.12.2016 № 660-пП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Пензенской области на 2017 г. и на плановый период

2018 и 2019 гг.». В соответствии с данным постановлением оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи осуществляется по направлению врача-терапевта участкового, врача-педиатра участкового, врача общей практики (семейного врача), фельдшера, врача-специалиста или в случае самостоятельного обращения гражданина в медицинскую организацию. Таким образом, любой гражданин имеет право записаться на прием к врачу в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза). В результате на прием приходят люди, не нуждающиеся в данном виде медицинской помощи, и высококвалифицированные врачи специализированной кардиохирургической клиники вынуждены выполнять роль врачей первичного звена.

В соответствии с Концепцией развития здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г., одной из основных тенденций реализации программы государственных гарантий по обеспечению граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью является сокращение объемов стационарной помощи и рост объемов ВМП за счет рационализации структуры и дифференциации потоков имеющихся ресурсов [6].

Лечение в кардиохирургических клиниках является одним из самых финансово затратных, поэтому стратегия государства



должна быть направлена на снижение стоимости лечения в стационарах, оказывающих ВМП, за счет снижения объема рутинных обследований на догоспитальном этапе и за счет сокращения количества предоперационных койко-дней. Оптимизация возможна за счет повышения эффективности работы медицинских учреждений, участвующих в направлении пациентов на ВМП. Несмотря на усиление ресурсного оснащения амбулаторного звена и повышение укомплектованности диагностическим оборудованием, уровень квалификации кадрового состава не позволяет проводить качественное догоспитальное обследование пациентов, чтобы центры высоких медицинских технологий использовались с максимальной отдачей [7]. Только за счет повторных обследований по причине недоверия к результатам работы амбулаторно-поликлинического сектора стоимость услуг ВМП возрастает до 25%.

Проведенный анализ показал, что большой объем дефектов на догоспитальном этапе обусловлен снижением доступности амбулаторно-поликлинической помощи для населения вследствие большой очередности к врачам первичного звена, дефицита узких специалистов, ограниченной мощностью консультативно-диагностических служб поликлиник для проведения обследования в максимально короткие сроки. Кроме того, незаинтересованность врачей в отборе и направлении пациентов на ВМП негативно сказывается на формировании потока больных в центры высоких медицинских технологий. В сложившихся условиях пациенты вынуждены обращаться в частные клиники и лаборатории, полностью или частично оплачивая обследование, предусмотренное территориальной программой государственных гарантий в рамках обязательного медицинского страхования [8]. Проведенное исследование доказывает, что платное обследование вовсе не гарантирует его качество. В сложившейся ситуации ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) был вынужден решать проблему догоспитального обследования, частично взяв на себя функции амбулаторно-поликлинической и диагностической

помощи в разделе обязательного медицинского страхования за счет интенсификации труда медицинского персонала, обеспечивающего оказание ВМП.

На основании проведенного исследования был разработан комплекс мер по повышению обоснованности направления пациентов на оказание высокотехнологичной медицинской помощи.

Разработанный Правительством Пензенской области комплекс мер был взят за основу при разработке «дорожной карты» дополнительных мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с болезнями системы кровообращения.

Итоговая «дорожная карта» содержит перечень следующих мероприятий.

1. Повышение информирования населения о доступных современных методах лечения и профилактики болезней системы кровообращения

■ Размещение в средствах массовой информации не менее 20 публикаций о доступных современных методах лечения и профилактики болезней системы кровообращения.

■ Демонстрация роликов о профилактике заболеваний и формировании здорового образа жизни – 9 видеороликов.

■ Распространение 200 тыс. экземпляров печатных информационных материалов (плакаты, листовки, памятки и т. д.).

■ Размещение на официальном сайте Министерства здравоохранения Пензенской области баннера «Медицинский ликбез» с вопросами от посетителей сайта и ответами на них от главных внештатных специалистов, заведующих структурными подразделениями и главных врачей медицинских организаций.

■ Подготовка и еженедельный выпуск программы «Медицинский ликбез» с вопросами от посетителей сайта и ответами на них от главных внештатных специалистов, заведующих структурными подразделениями и главных врачей медицинских организаций.

■ Организация лектория для населения на базе ГБУЗ «Пензенский областной центр медицинской профилактики» по актуаль-



ным темам (предварительно организация блиц-опроса среди населения с целью выяснения потребности в разъяснении каких-либо вопросов или актуальных тем).

■ Создание на официальном сайте Министерства здравоохранения Пензенской области и тиражирование на сайтах подведомственных медицинских организаций вопросника «Предварительный диагноз» с алгоритмом действия пациента при появлении признаков острого заболевания (состояния).

2. Совершенствование системы профилактики болезней системы кровообращения, ранней диагностики и нивелирования влияния поведенческих и популяционных факторов риска развития болезней системы кровообращения

■ Внедрение в подведомственных медицинских организациях системы «Оценка абсолютного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни (суммарный сердечно-сосудистый риск)» по Европейской шкале SCORE для всех мужчин от 40 до 65 лет, обратившихся в поликлинику.

■ Обучающий семинар-тренинг по внедрению системы «Оценка абсолютного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни (суммарный сердечно-сосудистый риск)» по Европейской шкале SCORE.

■ Введение в штатное расписание кардиологического отделения поликлиники ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» (Кардиодиспансер) дополнительно двух ставок врачей-кардиологов для обработки полученных анкетных данных, консультирования пациентов с высоким уровнем риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и отбора больных для проведения коронарографии.

3. Совершенствование системы организации скорой медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения

■ Установление временного интервала для проведения тромболитической терапии больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе.

■ Оснащение межрайонных подстанций скорой медицинской помощи ГБУЗ «Пензенская областная станция скорой медицинской помощи» автомобилями скорой медицинской помощи класса «С» (реанимобилями), укомплектованными в соответствии с табелем оснащения.

■ Перепрофилизация двух выездных врачебных бригад в г. Пензе.

■ Повышение уровня квалификации фельдшеров/врачей выездных бригад скорой медицинской помощи.

■ Организация обучения врачей скорой медицинской помощи по вопросам неотложной кардиологии и кардиореанимации на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза).

4. Совершенствование оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском смерти и больным с болезнями системы кровообращения

■ Создание и ведение на базе кардиологического отделения поликлиники ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» (Кардиодиспансер) Единого регистра больных с острым

Разработанный Правительством Пензенской области комплекс мер был взят за основу при разработке «дорожной карты» дополнительных мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с болезнями системы кровообращения.

коронарным синдромом.

■ Продолжение реализации пилотных «лекарственных» проектов по адресному обеспечению лекарственными препаратами для профилактики тромботических осложнений:

- пациентов, перенесших ишемический инсульт, – 6 месяцев;
- пациентов, перенесших острый (повторный) инфаркт миокарда, – 12 месяцев;
- пациентов после операции на сердце и магистральных сосудах – 12 месяцев.



■ Обеспечение функционирования отдела круглосуточной консультативно-диагностической помощи регионального сосудистого центра ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» по дистанционной консультации больных с использованием информационных технологий (телемедицина, скайп-связь и др.), а также для дистанционного мониторинга электрокардиограмм по графику.

5. Совершенствование оказания специализированной, в том числе ВМП больным с болезнями системы кровообращения

■ Мониторинг кадрового обеспечения первичных сосудистых отделений и принятие мер по доукомплектованию сосудистых отделений врачами.

■ Введение в первичных сосудистых отделениях должности заведующего первичным сосудистым отделением.

■ Обучение врачей-кардиологов и анестезиологов-реаниматологов медицинских организаций, на базе которых функционируют первичные сосудистые отделения, проведению электроимпульсной терапии и временной/постоянной электрокардиостимуляции (при вызове врача-кардиолога для установки электрокардиостимулятора обеспечить личное участие или обучение на месте врачей-кардиологов и врачей – анестезиологов-реаниматологов первичных сосудистых отделений).

■ Обучение врачей-кардиологов и анестезиологов-реаниматологов медицинских организаций, на базе которых функционируют первичные сосудистые отделения, проведению электроимпульсной терапии и временной/постоянной электрокардиостимуляции на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза).

■ Оснащение первичных сосудистых отделений временными электрокардиостимуляторами и комплектами расходных материалов, исходя из годовой потребности (интродьюсер и электрод для временной кардиостимуляции).

■ Организация обучения рентгенэндоваскулярных хирургов регионального сосудистого центра методике радиального доступа при проведении коронарной ангио-

графии и стентирований на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) и центральных базах.

■ Организация стажировки на рабочем месте на центральных базах врачей-рентгенангиохирургов и врачей-кардиологов.

■ Организация обучения врачей – анестезиологов-реаниматологов отделений неотложной кардиологии и кардиореанимации первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра эхокардиографии.

■ Организация стажировки врачей ультразвуковой диагностики первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра по проведению эхокардиографии на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза).

■ Организация стажировки врачей-кардиологов первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра по вопросу оказания специализированной медицинской помощи по профилю «кардиология» на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза).

■ Проведение аудиторской проверки на готовность приемных отделений медицинских организаций, на базе которых функционируют первичные сосудистые отделения, к выполнению требований приказа Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»:

– при остром нарушении мозгового кровообращения (круглосуточное дежурство врачей-неврологов, врачей-нейрохирургов, круглосуточная компьютерная томография, круглосуточная общеклиническая и биохимическая лаборатория, наличие мониторов слежения и др.);

– при остром коронарном синдроме, остром инфаркте миокарда (круглосуточное дежурство врачей-кардиологов, круглосуточный режим работы кабинетов эхокардиографии, УЗИ сосудов нижних конечностей, лаборатории и др.).

■ Дооснастить первичное сосудистое отделение в ГБУЗ «Кузнецкая МРБ» мониторами слежения (12 мониторов).

■ Поэтапное увеличение объемов оказания медицинской помощи по профилю



«медицинская реабилитация» пациентам, перенесшим операции на сердце и магистральных сосудах, – до 50% законченных случаев оказания специализированной медицинской помощи в отделении медицинской реабилитации в ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина».

Выводы

1. В результате проведенного анализа объемов оказанной ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» жителям г. Пензы и Пензенской области в разрезе ЛПУ различных видов подчинения и собственности выявлено, что наиболее эффективное направление пациентов на ВМП производится из двух ведущих ЛПУ Пензенской области – областной больницы и Центральной городской больницы № 6, в то время как направление пациентов из других ЛПУ и путем самообращения являются крайне малоэффективными и вынуждают

ФГБУ «ФЦССХ» работать как учреждение первичного звена.

2. В результате проведенного анализа обоснованности направления пациентов в разрезе результативности, степени обследования, совпадения диагнозов и так далее выяснено, что головные ЛПУ Пензенской области также в значительной степени превосходят остальные ЛПУ по указанным показателям.

3. Выяснено, что обоснованность направления зависит от уровня направляющего учреждения здравоохранения. Наибольшая результативность отмечается в специализированных больницах.

4. На основе проведенного исследования совместно с Правительством Пензенской области разработан комплекс мероприятий по улучшению эффективности направления пациентов на ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» на территории Пензенской области.

ИСТОЧНИКИ

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Градиент смертности населения в возрасте 40–59 лет в субъектах Российской Федерации. – Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – 69 (7–8). – С. 106–111.
2. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.
3. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 г. <http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>
4. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. – Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 7. – С. 286–299.
5. Holland W, Stewart S and Masseria C. (2006). Screening in Europe. Brussels: World Health Organization, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.
6. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р (ред. от 10.02.2017) «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г.» (вместе с «Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г.»).
7. Шутов Д.Б., Асташкин А.Ф., Черногринов А.Е., Базылев В.В. Маршрутизация документов пациента при оказании высокотехнологичной медицинской помощи по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. – Сердечно-сосудистые заболевания: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2014. – № 15(S6). – С. 297.
8. Богачевская С.А., Пчелина И.В., Скопецкая С.А., Бондарь В.Ю., Богачевский А.Н. Проблемы взаимодействия амбулаторной и стационарной служб при подготовке пациентов к оперативному лечению по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» – Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 101.
9. Базылев В.В., Шутов Д.Б., Асташкин А.Ф., Черногринов А.Е. Организационные основы повышения доступности кардиохирургической помощи населению на примере Пензенской области. – Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 19–25.
10. Базылев В.В., Шутов Д.Б., Асташкин А.Ф., Карнахин В.А. Разработка и внедрение методики проведения исследования качества медицинской помощи после кардиохирургического лечения с использованием опросника SF-36. – Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 6. – С. 67–73.



С.О. ШКИТИН¹, соискатель, ishkitin@gmail.com
 Е.А. БЕРСЕНЕВА², д.м.н., профессор
 В.А. ШКИТИН³, к.м.н., доц., доцент кафедры факультетской терапии
 А.В. БЕРЕЗНИКОВ⁴, д.м.н., профессор
 А.М. ЛЕБЕДЕВА⁴, к.м.н., доцент
 Ю.О. ОНУФРИЙЧУК⁵, к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения

Анализ эффективности внедрения системы менеджмента качества медицинской помощи при острой сердечно-сосудистой патологии

Ключевые слова: система менеджмента качества медицинской помощи, экспертиза качества медицинской помощи

*Shkitin S. O., Berseneva E. A., Shkitin V. A., Bereznikov A. V., Lebedeva A. M., Onufriyчук O. Y.
 The model of the quality management system of medical care for acute cardiovascular disease*

Implementation of the model of management of quality of medical care provided to patients with acute cardiovascular disease is possible by constructing a system of algorithms and internal quality control of medical care. Implementation of the presented model reduces the number of violations in its provision on average 4.4 times. Implementation of orders of the head of the medical organization allows you to demand from health workers for carrying out certain provisions of the orders of rendering medical care and standards of care. The model creates a complete cycle of the quality management system of medical care with a standard process and standard for the result.

Keywords: the quality management system of medical care, the expertise of quality of medical care

Реализация модели менеджмента качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с острой сердечно-сосудистой патологией, возможна путем построения системы алгоритмов и внутреннего контроля качества медицинской помощи. Внедрение представленной модели влияет на сокращение количества нарушений при ее оказании в среднем в 4,4 раза. Внедрение приказов руководителя медицинской организации позволяет требовать от медицинских работников исполнения отдельных положений порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Представленная модель создает полный цикл системы менеджмента качества медицинской помощи со стандартом на процесс и стандартом на результат.

таци при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата [13]. В свою очередь, доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются в том числе применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации [13, 14]. Гарантом приверженности медицинской организации к оказанию медицинской помощи на основе порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи является проведение контроля качества и безопасности медицинской деятельности (далее – контроль качества) [1, 13]. Для проведения внутреннего контроля качества в 2015 г. ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора разработаны и изданы Предложения (практические рекомендации) [7]. Однако они не содержат описания механизмов разработки алгоритмов оказания медицинской помощи (далее – алгоритмы) и принципов внедрения системы

¹ ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»

² Центр высшего и ДПО ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

⁴ Научно-образовательный центр прикладной медицины и пищевой безопасности Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

⁵ Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «МГУПП»

Развитие здравоохранения и укрепление здоровья населения Российской Федерации определено Указом Президента Российской Федерации В.В. Путиным важнейшим направлением обеспечения национальной безопасности, для реализации которого проводится долгосрочная государственная политика в сфере охраны здоровья граждан [12]. К стратегическим целям такой политики относится в том числе повышение доступности и качества медицинской помощи. С позиции российского законодательства, качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабили-



внутреннего контроля качества в клиническую практику медицинской организации [14].

Также следует отметить, что в Российской Федерации федеральным законодательством регламентирована обязанность медицинских организаций оказывать медицинскую помощь в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи, но отсутствует законодательно определенные требования исполнения порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи самими медицинскими работниками, в том числе лечащими врачами [14].

Цель исследования

Оценить эффективность системы менеджмента качества медицинской помощи в отделениях терапевтического профиля медицинских организаций (стационаров) по результатам контроля.

В основу настоящего исследования положена гипотеза: при внедрении в медицинской организации системы менеджмента качества медицинской помощи, позволяющей требовать от медицинских работников исполнения отдельных положений порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, качество медицинской помощи увеличивается, а доля нарушений при ее оказании уменьшается.

Материалы и методы

Модель системы менеджмента качества медицинской помощи разрабатывалась в соответствии с подходом к оценке качества медицинской помощи по А. Донабедиану, включающим оценку качества структуры (стандарт на ресурс), оценку качества процесса (стандарт на процесс) и оценку качества результата (стандарт на результат) [3, 14]. Оценка качества результата осуществлялась Росздравнадзором в соответствии с Предложениями (практическими рекомендациями) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности [7].

В настоящем исследовании приняли участие две медицинские организации (стационары) с отделениями терапевтического

профиля (терапевтическими и кардиологическими отделениями), оказывающие медицинскую помощь пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

В основу настоящего исследования положена гипотеза: при внедрении в медицинской организации системы менеджмента качества медицинской помощи, позволяющей требовать от медицинских работников исполнения отдельных положений порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, качество медицинской помощи увеличивается, а доля нарушений при ее оказании уменьшается.

Исследование выполнено в 4 этапа.

Этап 1: разработка алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

Этап 2: внедрение алгоритмов в клиническую практику медицинской организации.

Этап 3: разработка методики внутреннего контроля качества на основе разработанных и внедренных алгоритмов.

Этап 4: внедрение методики внутреннего контроля качества в клиническую практику медицинской организации.

Таким образом, алгоритмы позволяют стандартизировать процесс оказания медицинской помощи по нозологическим формам, то есть являются стандартом на процесс. В свою очередь, методика внутреннего контроля качества представляет собой стандарт на результат, поскольку позволяет оценить полноту исполнения алгоритма, эффективность оказания медицинской помощи, а также степень достижения запланированного результата.

Алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией разрабатывались на основе порядка оказания медицинской помощи по профилю «терапия» и порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на основе стандартов медицинской помощи при острой



сердечно-сосудистой патологии и критериев оценки качества медицинской помощи [2, 4, 5, 8 – 11]. В настоящем исследовании среди случаев оказания медицинской помощи с острой сердечно-сосудистой патологией изучались случаи оказания специализированной медицинской помощи с острым коронарным синдромом (ОКС) без

Оценка результатов эффективности работы системы менеджмента качества медицинской помощи производилась путем изучения качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией до и после внедрения алгоритмов и методики внутреннего контроля качества в клиническую практику медицинских организаций.

подъема сегмента ST, острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, фибрилляцией и трепетанием предсердий, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Алгоритмы представляют собой типовые планы обследования и планы лечения пациентов с соответствующими нозологическими формами. При этом показания к выполнению диагностических и лечебных мероприятий определяются в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.

Оценка результатов эффективности работы системы менеджмента качества медицинской помощи производилась путем изучения качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией до и после внедрения алгоритмов и методики внутреннего контроля качества в клиническую практику медицинских организаций. Для объективной оценки показателей качества медицинской помощи мы использовали результаты проведения экспертизы качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования страховыми медицин-

скими организациями [6]. Результаты проведения экспертизы качества медицинской помощи интерпретировались следующим образом:

■ группа 1: медицинская помощь надлежащего качества оказана без нарушений, в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи, протоколами лечения (клиническими рекомендациями) по вопросам оказания медицинской помощи, сложившейся клинической практикой;

■ группа 2: медицинская помощь надлежащего качества, но оказана с нарушениями, не повлиявшими на исход и не создавшими риск формирования неблагоприятного исхода (коды дефектов 3.2.1, 3.2.2, 3.4, 3.6, 3.7, 3.8, 3.12, 3.13) [6].

■ группа 3: медицинская помощь ненадлежащего качества, оказана с нарушениями, повлиявшими на исход или создавшими риск формирования неблагоприятного исхода (дефектами медицинской помощи) (коды дефектов 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5, 3.3.2, 3.4, 3.5, 3.6, 3.8, 3.12, 3.13, 3.14) [6].

Согласно п. 37 Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, утвержденного приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 01.12.2010 № 230, результаты экспертизы качества медицинской помощи оформлялись в том числе в соответствии с Перечнем оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи) [6].

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе разрабатывались алгоритмы оказания медицинской помощи по нозологическим формам. В соответствии с порядками и стандартами все диагностические и лечебные мероприятия алгоритмов разделены на основные (обязательные для исполнения во всех случаях оказания медицинской помощи) и дополнительные (показанные клинически, в соответствии с клиническими рекомендация-



ми, не во всех случаях оказания медицинской помощи) [14].

К основным диагностическим и лечебным мероприятиям были отнесены мероприятия, включающие медицинские услуги соответствующего стандарта медицинской помощи с частотой предоставления равной 1, к дополнительным – с частотой предоставления менее 1 [8 – 11]. Кроме того, алгоритмы содержали этапы лечения пациентов, характеризующие преемственность медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи [4, 5].

На втором этапе разработанные алгоритмы внедрены в медицинских организациях соответствующими приказами руководителей медицинских организаций, с которыми медицинские работники были ознакомлены в надлежащем порядке. Приказы руководителей медицинских организаций обязывают медицинских работников оказывать медицинскую помощь в соответствии с алгоритмами. Перед интеграцией в лечебный процесс все медицинские работники проходили тестирование на знание алгоритмов.

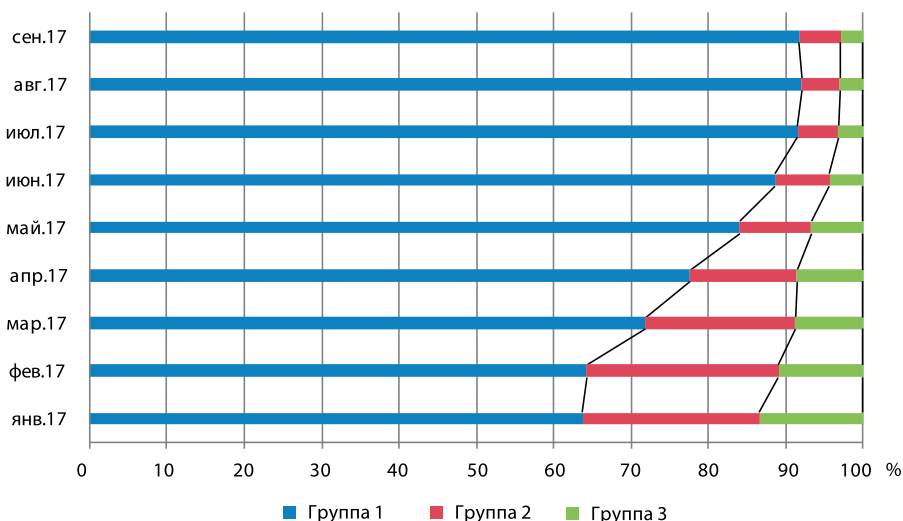
В процессе внедрения алгоритмов в практику работы отделений медицинских организаций изначально мы столкнулись с сопротивлением медицинских работников.

Однако после разъяснения прямой зависимости приверженности оказания медицинской помощи на основе алгоритмов с размером фонда оплаты труда и премий, их сопротивление резко уменьшилось. Таким образом, инструментом преодоления сопротивления медицинских работников явилась завязка исполнения алгоритмов на системе мотивации.

На третьем этапе на основе разработанных и внедренных алгоритмов в соответствии с Предложениями (Практическими рекомендациями) Росздравнадзора разрабатывалась форма протокола внутреннего контроля качества в виде чек-листов, позволяющих оценить своевременность, частоту, кратность выполнения регламентированных при соответствующих нозологических формах диагностических и лечебных мероприятий.

На четвертом этапе разработанные формы протоколов внутреннего контроля качества внедрялись в отделах контроля качества медицинской помощи медицинских организаций. Внутренний контроль качества осуществлялся путем анализа первичной медицинской документации профильными заведующими отделениями, а также сотрудниками отдела контроля качества медицинской помощи, подтверждающими факт оказания медицинской помощи на ос-

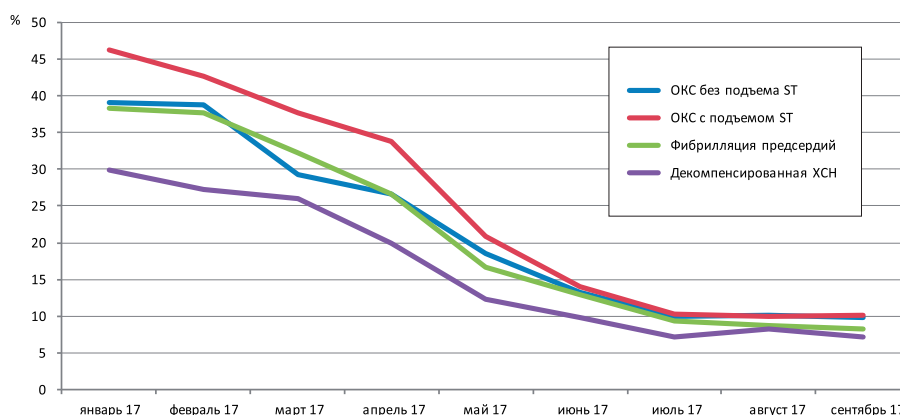
Рисунок 1. Частота выявления нарушений при оказании медицинской помощи по группам



¹ Ключевые показатели эффективности (англ. Key Performance Indicators, KPI) – показатели деятельности подразделения (предприятия), которые помогают организации в достижении стратегических и тактических (операционных) целей.



Рисунок 2. Частота выявления нарушений при оказании медицинской помощи по нозологическим формам



нове соответствующего алгоритма. В случае, если медицинская помощь не соответствовала алгоритму, проверку обоснованности ее отклонения от алгоритма осуществлял профильный заместитель руководителя медицинской организации. По результатам внутреннего контроля качества отдел контроля качества медицинской помощи проводил оценку эффективности и результативности лечебной деятельности медицинских работников по системе KPI¹. Результаты внутреннего контроля качества и экспертиз качества медицинской помощи, связанные с невыполнением алгоритмов, определяли мотивационную составляющую медицинских работников – размер фонда оплаты труда в соответствии с эффективными трудовыми договорами, а также размер премий.

Оценка эффективности внедрения алгоритмов и методики проведения внутреннего контроля качества проводилась по результатам проведения экспертизы качества медицинской помощи. Экспертами качества медицинской помощи по профилям «терапия» и «кардиология» ежемесячно в течение 9 месяцев 2017 г. проводилось 1054 ±158 экспертиз качества медицинской помощи. По результатам проведения экспертиз изучалась структура нарушений при оказании медицинской помощи.

По результатам проведенных экспертиз качества медицинской помощи доля страхо-

вых случаев без нарушений повысилась с 63,7% до 91,7% ($p>0,05$). При этом доля случаев оказания медицинской помощи ненадлежащего качества среди всех случаев с нарушениями снизилась в 4,6 раза ($p>0,05$) (рис. 1).

Частота выявления нарушений при оказании медицинской помощи за 9 месяцев 2017 г. по итогам проведения экспертиз качества медицинской помощи снизилась в 3,8 – 4,6 раза (в среднем в 4,4 раза) ($p<0,05$) (рис. 2).

Таким образом, система менеджмента качества медицинской помощи, предоставляемой пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, ОИМ с подъемом сегмента ST, фибрилляцией предсердий и декомпенсированной ХСН, представляет собой стандартизованный процесс ее оказания и контроль исполнения алгоритмов (оценка качества процесса и результата оказания медицинской помощи). Разработанная модель внутреннего контроля качества позволяет оценить степень достижения запланированного результата оказания медицинской помощи и создать систему мотивации медицинских работников. В свою очередь, проведение внутреннего контроля качества позволяет проводить работу над ошибками в оказании медицинской помощи и снижать долю нарушений как при проведении внутреннего контроля качества, так и при проведении экспертиз качества медицинской



помощи, а значит, и сокращать количество неблагоприятных последствий.

Модель системы менеджмента качества медицинской помощи с использованием алгоритмов оказания медицинской помощи и методики внутреннего контроля качества показала высокую эффективность в части снижения удельного веса нарушений при оказании медицинской помощи пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, ОИМ с подъемом сегмента ST, фибрилляцией предсердий и декомпенсированной ХСН в отделениях терапевтического профиля медицинской организации (стационара). Это позволяет рекомендовать ее использование в медицинских организациях, предоставляющих медицинскую помощь по профилям «терапия» и «кардиология» стационарно пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, ОИМ с подъемом сегмента ST, фибрилляцией предсердий и декомпенсированной ХСН.

Выводы

1. Внедрение представленной модели системы менеджмента качества медицинской помощи влияет на повышение качества медицинской помощи и способствует сокращению количества нарушений при ее оказании, связанных с неисполнением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи.
2. Внедрение приказов руководителя медицинской организации позволяет требовать от медицинских работников исполнения отдельных положений порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и критериев оценки качества медицинской помощи.
3. Представленная модель создает полный цикл системы менеджмента качества медицинской помощи со стандартом на процесс и стандартом на результат.

ИСТОЧНИКИ

1. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность / С.О. Шкитин, Г.И. Нечаева, А.В. Березников [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – № 2. – С. 53-60.
2. Критерии оценки качества медицинской помощи (утв. приказом Минздрава России от 10.05.2017 № 203н).
3. Управление качеством / С.Я. Гроздненский – М.: Проспект, 2017. – 222 с.
4. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (утв. приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 918н).
5. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «терапия» (утв. приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 923н).
6. Порядок организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, утвержденному приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 01.12.2010 № 230.
7. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). – ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора. – М., 2015.
8. Стандарт специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) (утв. приказом Минздрава России от 01.07.2015 № 405ан).
9. Стандарт специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (утв. приказом Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан).
10. Стандарт специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности (утв. приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1554н).
11. Стандарт специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий (утв. приказом Минздрава России от 28.12.2012 № 1622н).
12. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».
13. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
14. Экспертная деятельность в обязательном медицинском страховании: практическое пособие / А.В. Березников, В.П. Конев, Ю.О. Онуфрийчук [и др.]. – М.: Инфра-М, 2016. – 184 с.

Предельные сроки ожидания оказания услуг в медицинских учреждениях, работающих в системе ОМС



В 2018 году программа* государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи устанавливает следующие **предельные сроки ожидания оказания медицинской помощи**, несоблюдение которых является прямым нарушением прав граждан.

Не более



с момента обращения

2
часов

срок ожидания оказания **первичной медико-санитарной помощи в неотложной форме** с момента обращения пациента в медицинскую организацию



со дня выдачи направления

30
дней**

срок ожидания оказания **специализированной** (за исключением высокотехнологичной) **медицинской помощи** со дня выдачи направления на госпитализацию



с момента гистологической верификации опухоли или установления диагноза

14
дней**

срок ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи для пациентов с онкологическими заболеваниями с момента гистологической верификации опухоли или установления диагноза заболевания (состояния)



с момента обращения

24
часа

сроки ожидания приема **врачами-терапевтами участковыми**, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-педиатрами участковыми с момента обращения в медицинскую организацию



со дня обращения

14
дней**

срок проведения **консультаций врачей-специалистов** со дня обращения пациента в медицинскую организацию



со дня назначения

14
дней**

срок проведения **диагностических инструментальных** (рентгенографические исследования, включая маммографию, функциональная диагностика, ультразвуковые исследования) **и лабораторных исследований** при оказании первичной медико-санитарной помощи со дня назначения



со дня выдачи направления

30
дней**

срок проведения **КТ (включая однофотонную эмиссионную компьютерную томографию), МРТ и ангиографии** при оказании первичной медико-санитарной помощи со дня назначения



с момента вызова

20
минут

время доезда до пациента бригад **скорой помощи** при оказании скорой медицинской помощи в экстренной форме (в территориальных программах время доезда может быть обоснованно скорректировано с учетом транспортной доступности, плотности населения, а также климатических и географических особенностей регионов)



безотлагательно

медицинская помощь в экстренной форме медицинскими организациями и медицинскими работниками. Отказ в ее оказании не допускается

* Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492
** календарных дней

В случае возникновения вопросов, связанных со сроком оказания услуг, обратитесь в администрацию медицинского учреждения или к страховому представителю в страховой компании, выдавшей вам полис ОМС

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОСЗДРАВНАДЗОРА»

Статьи представляются в редакцию журнала в электронном виде в формате Word. Размер оригинальных статей, включая таблицы, рисунки, список литературы и резюме, не должен превышать 10 страниц, обзорных – 12–14 страниц, хроники – 3–4 страницы, рецензий – 3–4 страницы. Текст статьи должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, размер 14, интервал 1,5.

Если статья имеет одного или двух авторов, она должна сопровождаться фотографиями авторов, представленными в формате TIFF или JPEG с разрешением 300 dpi (точек на дюйм) или не менее 1 МВ. Фото предоставляются в редакцию вместе со статьей.

Диссертационные статьи должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, при необходимости – экспертным заключением, иметь визу руководителя и быть заверены печатью.

В начале статьи пишутся инициалы и фамилия каждого автора, его ученая степень и звание, электронный почтовый адрес для опубликования. Ниже указывается название статьи, наименование учреждения, из которого она вышла, его адрес. К статье необходимо приложить краткое резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более $\frac{1}{3}$ страницы, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. В конце резюме нужно дать ключевые слова к статье.

Статья может быть иллюстрирована таблицами, графиками, рисунками, фотографиями (предпочтительно цветными). Все таблицы, фотографии и графические материалы должны иметь название, номер и соответствующие ссылки в тексте статьи. Рисунки в виде графиков и диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в форме таблицы в программе Excel, т. к. в соответствии с технологией верстки журнала рисунки не копируются, а создаются вновь.

Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям на русском языке.

Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

Все сокращения при первом упоминании должны быть раскрыты, химические и математические формулы также должны быть тщательно выверены. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения.

Список источников в конце статьи должен содержать не более 15 наименований. Ссылки на литературу приводятся по мере цитирования в статье. При использовании интернет-сайта указывается его адрес и дата обращения. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с номерами в пристатейном списке источников.

В конце статьи обязательно следует указать фамилию, имя и отчество контактного лица, его электронный адрес и телефон для мобильной связи, точный почтовый адрес для отправки журнала.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, могут быть отклонены без рассмотрения.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к опубликованию не принимаются. За публикацию статей плата с авторов не взимается.

Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются, редактируются и при необходимости сокращаются.

Статьи следует присылать в редакцию по электронной почте по адресу: o.f.fedotova@mail.ru. Сопроводительные документы в отсканированном виде также пересылаются по электронной почте. Чтобы убедиться, что статья получена, при отправке пользуйтесь параметром «уведомление» или позвоните в редакцию по телефону +7(495) 698-47-56; +7(962) 950-20-49; +7 (903) 660-77-11.



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

КРАТКАЯ ВЕРСИЯ ЖУРНАЛА
ПРЕДСТАВЛЕНА НА САЙТЕ
www.roszdravnadzor.ru