

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 1 (19) | 2015

*Экспертное мнение
должно быть востребовано!*

УЧРЕДИТЕЛИ:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России)

Фонд развития социальной политики
и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике
Совета Федерации Федерального Собрания
Российской Федерации

Издание осуществляет информационную поддержку
деятельности Российского отделения ISPOR по оценке
технологий в здравоохранении

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор | **В. В. Омеляновский**

Зам. гл. редактора | **М. В. Авксентьева**

Научный редактор | **М. Д. Гроздова**

Заведующий редакцией | **М. Г. Нефёдова**

Дизайн и верстка | **А. А. Романов**

Перевод | **Н. А. Спасова**

Корректор | **О. И. Мазурок**

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 90

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://www.hta-rus.ru/journal/>

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, Москва

Дмитровское шоссе, дом 157

Тел.: + 7 (499) 258-0828

E-mail: info@folium.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344,
выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Тираж – 6000 экз.

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 1 (19) | 2015

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

FOUNDING PARTIES

The Russian National Research Medical
University named after N. I. Pirogov (RNRMU)
of Ministry of Health of the Russian Federation

Foundation for the Development of Social Policy
and Healthcare «HELIOS», Moscow

With support of the Committee for Social
Policy and Healthcare of the Federation
Council of the Federal Assembly of Russia

Publication provides informational support
of the Russian Chapter of ISPOR regarding
health technology assessment

EDITORIAL STAFF:

Editor-in-Chief | **V. V. Omelyanovsky**

Deputy Editor-in-Chief | **M. V. Avxentyeva**

Science Editor | **M. D. Grozdova**

Managing Editor | **M. G. Nefedova**

Design | **A. A. Romanov**

Translator | **N. A. Spasova**

Proofreader | **O. I. Mazurok**

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

Sub/Box 90, 117335, Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 545-0927

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://eng.hta-rus.ru/eng-journal/>

Publisher:

Publishing house «Folium»

Address:

Dmitrovskoe sh., 157

Moscow 127238, Russia

Tel: + 7 (499) 258-0828

E-mail: info@folium.ru

Certificate of media registration

PI №FS77-41344, issued on July 21, 2010.

The Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass Communications

Number of copies: 6000

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии

Володин Николай Николаевич

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, руководитель научно-консультационного центра Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Заместитель председателя

Петренко Валентина Александровна

Москва, член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, доктор педагогических наук.

Члены Редакционной коллегии:

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапией педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Власов Василий Викторович

Москва, президент Общества специалистов доказательной медицины (ОСДМ), профессор кафедры управления и экономики здравоохранения факультета государственного и муниципального управления НИУ ВШЭ, доктор медицинских наук.

Герасевич Виталий

Рочестер, старший преподаватель медицины и анестезиологии, отделение анестезиологии, реанимационное подразделение, клиника Мейо.

Дмитриев Виктор Александрович

Москва, генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП).

Колбин Алексей Сергеевич

Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ), руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (государственная система мониторинга безопасности лекарств, фармаконадзор) в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге.

Леонова Марина Васильевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Максимкина Елена Анатольевна

Москва, доктор фармацевтических наук, профессор, директор департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России.

Мешковский Андрей Петрович

Москва, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН.

Насонов Евгений Львович

Москва, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Ассоциации ревматологов России, член правления Московского городского научного общества терапевтов, член Американской коллегии ревматологов.

Реброва Ольга Юрьевна

Москва, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Северенс Ханс

Роттердам, профессор экономики здравоохранения Университета Эразма Роттердамского.

Семенов Владимир Юрьевич

Москва, профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Соколов Андрей Владимирович

Москва, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор биологических наук.

Солдатова Ирина Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, доцент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального научно-исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, зам. директора Центра по оценке технологий в здравоохранении Российской академии государственной службы при Президенте Российской Федерации.

Хачатрян Нана Николаевна

Москва, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Хоч Джефри Стюарт

Торонто, директор фармакоэкономической группы онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто.

Чазова Ирина Евгеньевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Чухраев Александр Михайлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГУ МНТК «Микрохирургия глаз».

Шимановский Николай Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Шипков Владимир Григорьевич

Москва, исполнительный директор Ассоциации международных фарм производителей (AIPM).

EDITORIAL BOARD

Chairman

Volodin Nikolay Nikolaevich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Scientific Counseling Center of the Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, President of the Russian Association of Perinatal Medicine.

Deputy Chairman

Petrenko Valentina Aleksandrovna

Moscow, Member of the Social Policy Committee of the Federation Council, Deputy Chairman of the Council for Disabled Affairs at the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, Doctor of Pedagogical Sciences.

Members of the Editorial Board:

Arutyunov Grigoriy Pavlovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Internal Diseases and General Physiotherapy of the Pediatric Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Vlasov Vasilii Viktorovich

Moscow, President of the Russian Society for Evidence-based Medicine, Professor of the Department of Healthcare Management and Economics of the Department of Public Administration of the National Research University Higher School of Economics, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Gersevich Vitaly

Rochester, Assistant Professor of Medicine and Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Intensive Care Division, Mayo Clinic.

Dmitriev Viktor Aleksandrovich

Moscow, General Director, Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers (ARPM).

Kolbin Alexey Sergeevich

St. Petersburg, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of Clinical Pharmacology Laboratory of the Medical Department of the St. Petersburg State University, Head of Regional Center for Pharmaceutical Safety Monitoring (State Pharmaceutical Safety Monitoring System, Pharmacovigilance) of Northwestern Federal District of the Russian Federation and city of St. Petersburg.

Leonova Marina Vasilyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor of the Clinical Pharmacology Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Maksimkina Elena Anatolyevna

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmaceutical Benefits and Circulation Control of Medical Devices Department of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Meshkovskiy Andrey Petrovich

Moscow, Assistant Professor of the Department of Pharmaceutical Manufacturing and Sales Organization, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Namazova-Baranova Leyla Seymurovna

Moscow, Deputy Director for scientific affairs of the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Children's Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Preventive Pediatrics and Medical Rehabilitation, Professor, PhD (Doctor

of Medical Sciences), Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences.

Nasonov Evgeny Lvovich

Moscow, Director of Federal State Budget Organization «Scientific-Research Institute for Rheumatology» of the Russian Academy of Medical Sciences, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, President of the Russian Rheumatology Association, Board Member of the Moscow City Scientific Society of Physicians, Member of the American College of Rheumatology.

Rebrova Olga Yuryevna

Moscow, Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Severens Hans

Rotterdam, Professor of Health Economics, Erasmus University Rotterdam.

Semenov Vladimir Yuryevich

Moscow, Professor of the Department of Medical Sociology, Health Economics and Health Insurance, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Sokolov Andrey Vladimirovich

Moscow, Professor of Clinical Pharmacology and Propaeutics of Internal Diseases Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor of Biological Sciences.

Soldatova Irina Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Assistant Professor of Neonatology Department of the Faculty for Continuous Medical Education of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Chief Neonatologist of the Moscow City Healthcare Department, Deputy Director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Khachatryan Nana Nikolaevna

Moscow, Professor of the Department of Surgical Pathology and Clinical Angiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Hoch Jeffrey Stuart

Toronto, Director of Pharmacoeconomic Research Unit, Cancer Care Ontario, Professor of Toronto University.

Chazova Irina Evgenyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Department of the Systemic Hypertension of the «Russian Cardiology Research and Manufacturing Complex» of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Medical Society for Arterial Hypertension, Vice President of the National Stroke Association.

Chukhraev Aleksandr Mikhaylovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, General Director of the Federal State Organization Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery».

Shimanovskiy Nikolay Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Molecular Pharmacology and Radiobiology Department of the Biomedical Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Shipkov Vladimir Grigoryevich

Moscow, Executive Director of the Association of International Pharmaceuticals Manufacturers (AIPM).

Медицинские технологии оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 5

МЕТОДОЛОГИЯ

Реброва О. Ю., Федяева В. К., Хачатрян Г. Р.

Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях 9

Джалалов С. Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С.

Моделирование переходных состояний: процесс Маркова ... 18

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

**Навасардян А. С., Майоров О. В., Еськина Д. В.,
Колобов М. В., Навасардян Н. Н.**

Организация структурирования и сопровождения проектов государственно-частного партнерства в Самарской области 29

Веселов А. В., Веселов В. В., Запольский А. Г.

Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний 38

Сисигина Н. Н., Мельникова Л. С., Назаров В. С.

Роль страховых медицинских организаций в управлении качеством медицинской помощи 43

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рудакова А. В.

Эффективность затрат на акситиниб у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком после цитокиновой терапии 50

Галеева Г. З., Самойлов А. Н., Расческов А. Ю.

О проблеме множественной лекарственной устойчивости в офтальмопедиатрии 55

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Опимах И. В.

Правда и миф об аспирине 60

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 5

METHODOLOGY

Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K., Khachatryan G. R.

Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials 9

Djalalov S. Ch., Djalalova D. K., Hoch J. S.

State-Transition Modeling: Markov Process 18

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

**Navasardyan A. S., Mayorov O. V., Eskina D. V.,
Kolobov M. V., Navasardyan N. N.**

Structuring and Tracking Management of Public-Private Partnership Projects in Samara Region 29

Veselov A. V., Veselov V. V., Zapolskiy A. G.

Principles of Effectiveness Assessment of Endoscopic Equipment Used for Coloproctological Diseases' Diagnostics 38

Sisigina N. N., Melnikova L. S., Nazarov V. S.

The Role of Health Insurance Organizations in Health Care Quality Management 43

ORIGINAL RESEARCH

Rudakova A. V.

Cost-Effectiveness of Axitinib in Metastatic Renal Cell Cancer Patients after Cytokine Treatment 50

Galeeva G. Z., Samoilov A. N., Rascheskov A. Yu.

On the Problem of Multiple Drug Resistance in Pediatric Ophthalmology 55

HISTORY

Opimakh I. V.

Truth and Myths about Aspirin 60

Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: НОВОСТИ

Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)

Авторы **исследования**, проведенного Институтом оценки технологий Университета Эразма Роттердамского, Нидерланды, пришли к выводу, что **существующая практика приоритизации исследований** по дизайну (а именно рассматривание РКИ как наиболее достоверного источника данных для построения моделей) может приводить к **неверным решениям по возмещению расходов на ЛП**. В Нидерландах возможно принятие временных решений о включении дорогостоящих лекарств в программы возмещения расходов на основе моделей, сконструированных по данным РКИ. Однако РКИ не отражают всех «серых зон» и проблем реальной практики. Авторы данного исследования указывают на то, что приверженность лечению, комплаентность и расширение показаний к применению лекарственных

препаратов могут в реальной практике вносить существенную неопределенность в результаты, на которых основываются решения о возмещении расходов на ту или иную терапию. Для уменьшения неопределенности следует проводить дополнительные исследования в период, когда действует временное решение. С полной версией публикации можно ознакомиться по ссылке: [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(14\)04639-7/fulltext](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(14)04639-7/fulltext).

Источник: ISPOR
(<http://press.ispor.org/index.php/current-practice-of-rct-based-modelling-can-lead-to-wrong-research-priorities/>)

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

Опубликованы **предварительные рекомендации NICE по диагностике и лечению меланомы**: авторы освещают вопросы выбора лечения для каждой стадии заболевания, в том числе и для распространенной меланомы. Особое внимание уделено тем вопросам, относительно которых не существует ясности или

единого мнения практикующих врачей. Рекомендации касаются проведения дермоскопии и использования других методов визуализации, выявления прогрессирования заболевания, осуществления радикальной лимфаденэктомии, а также наблюдения пациентов с меланомой после лечения. С полной версией предварительных рекомендаций можно ознакомиться по ссылке: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0674/documents/melanoma-draft-guideline2>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-consults-on-new-guideline-to-identify-and-treat-skin-cancer-melanoma-earlier>)

Опубликованы **новые стандарты качества медицинской помощи** взрослым пациентам с **психозами и шизофренией**. Авторы стандартов подчеркивают, что необходимо обеспечить возможность профессиональной деятельности для людей с такими нарушениями с помощью создания структурированных программ занятости. Наряду с внимательным отношением со стороны родных и близких, выделяются следующие приоритеты для обеспечения качественной помощи больным психозами и шизофренией:

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЗНО – злокачественное новообразование
КИ – клиническое исследование
ЛП – лекарственные препараты
НЯ – нежелательные явления
ПегИФН – пегилированный интерферон

РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
СД – сахарный диабет
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
УВО – устойчивый вирусологический ответ
ХГС – хронический гепатит С

- максимально раннее начало лечения в случаях впервые возникшего эпизода психоза: в течение 2 недель с момента первого эпизода;
- применение когнитивно-поведенческой терапии для борьбы с характерными симптомами указанных заболеваний;
- обеспечение обучающими и поддерживающими программами лиц, заботящихся о больных психозами и шизофренией.

Полная версия опубликованных стандартов доступна на веб-сайте NICE: <http://www.nice.org.uk/guidance/QS80>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/new-nice-quality-standard-to-improve-care-of-people-with-psychosis-and-schizophrenia>)

Также опубликованы **предварительные отчеты NICE**, согласно результатам которых **рекомендовано** применение **симепревира** и **софосбувира** у пациентов с **ХГС**. Применение софосбувира рекомендовано в качестве одной из опций для пациентов с **ХГС** генотипов 1 – 6, тогда как симепревир предложено применять только в случаях **ХГС** генотипов 1 и 4. Указано также, что эти препараты назначаются только в комбинации с рибавирином, причем как в сочетании с ПегИФН, так и без него. Подчеркивается, что данные препараты позволяют пациентам с **ХГС** обходиться без режимов терапии, основанной на интерфероне (или значительно сократить ее длительность), и могут назначаться пациентам, у которых предшествующая терапия была неэффективна, пациентам с рецидивом заболевания, а также пациентам, которые были инфицированы повторно после проведенного лечения. Полные версии предварительных отчетов доступны по ссылкам: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA330> и <http://www.nice.org.uk/guidance/TA331>,

соответственно.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-guidance-recommends-sofosbuvir-sovaldi-gilead-sciences-and-simeprevir-olyset-janssen-for-treating-hepatitis-c>)

Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)

Проведен **обзор клинических доказательств** по двум комбинированным препаратам, применяемым при **ХГС** генотипа 1: **омбитасвир + паритапревир + ритонавир** в сочетании с **дазатанибom** и **ледипасвир + софосбувир**. Выявлено, что применение данных комбинированных препаратов в сочетании с интерфероном сопровождается разнообразными НЯ, в то время как при использовании изучаемых препаратов без интерферона установлена их высокая эффективность по критерию частоты достижения УВО, а также низкая частота НЯ. Авторы обзора в своем заключении говорят об отсутствии исследований, в которых было бы проведено прямое сравнение эффектов данных комбинированных препаратов в сочетании с интерфероном или без него.

Источник: CADTH
(<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RC0632%20Holkira%20and%20Harvoni%20Final.pdf>)

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)

Установлена **дополнительная терапевтическая ценность албиглутида у взрослых пациентов с СД типа 2**, у которых не удается добиться гликемического контроля с помощью диеты или физи-

ческих нагрузок. Уровень дополнительной терапевтической ценности определен IQWiG как «небольшой», т. к. единственным преимуществом применения албиглутида в комбинации с метморфином в сравнении с метморфином в комбинации с сульфонилмочевинной является снижение частоты возникновения гипогликемии.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/albiglutide-in-type-2-diabetes-hint-of-minor-added-benefit.6517.html>)

Не удалось подтвердить дополнительную терапевтическую ценность лurasидона при шизофрении. По результатам одного РКИ, представленного на экспертизу, не было выявлено преимуществ лurasидона в сравнении с рисперидоном по критерию влияния на симптомы шизофрении ни при остром приступе, ни при рецидиве, что и обусловило данное заключение IQWiG.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/lurasidone-in-schizophrenia-added-benefit-is-not-proven.6543.html>)

Установлена **дополнительная терапевтическая ценность комбинированного препарата долутегавир + абакавир + ламивудин у пациентов с ВИЧ, ранее не получавших терапию.** Препаратами сравнения для данной подгруппы пациентов были (1) эфавиренц в комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином и (2) эфавиренц в комбинации с абакавиром и ламивудином. Преимущество изучаемого комбинированного препарата в сравнении с рассматриваемыми альтернативами ограничивалось профилем безопасности: отмечалась меньшая частота прерывания лечения из-за НЯ и меньшая частота возникновения таких НЯ, как расстройства нервной систе-

мы (у мужчин) и сыпь. При этом по критериям смертности и других исходов, являющихся индикаторами СПИДа, не было отмечено результатов, которые свидетельствовали бы о меньшей эффективности изучаемого препарата в сравнении с альтернативными, что в совокупности с преимуществом в профиле безопасности и позволило IQWiG вынести положительное заключение. Следует отметить, что добавленную терапевтическую ценность долутегравира в комбинации с абакавиром и ламивудином не удалось подтвердить у подростков старше 12 лет и у взрослых, ранее получавших терапию, из-за недостаточного объема предоставленных для анализа данных.

Источник: IQWiG

(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/dolutegravir/abacavir/lamivudine-considerable-added-benefit-for-treatment-naive-adults-with-hiv.6512.html>)

Также IQWiG вынес несколько заключений в отношении препарата **даклатасвир**. У пациентов с **ХГС генотипа 4**, ранее не получавших лечение, была **установлена добавленная терапевтическая ценность**. У пациентов с **ХГС генотипа 1** (подгруппы пациентов, ранее не получавших лечение, пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ и пациентов с циррозом печени, ранее получавших лечение) и **генотипа 3** (подгруппы пациентов с компенсированным циррозом печени и/или пациентов, ранее получавших лечение) подтвердить **добавленную терапевтическую ценность не удалось**. У пациентов с **ХГС генотипа 4** было установлено преимущество даклатасвира в сравнении с контрольной группой по критерию частоты достижения УВО. При этом отмечается, что результаты на основе критерия УВО не позволяют оценить, сколько случаев рака печени можно предотвратить

при использовании изучаемого препарата. В случае пациентов с **ХГС генотипа 3** для анализа было представлено КИ без группы контроля, что делает невозможным определение добавленной терапевтической ценности. В случае же пациентов с **ХГС генотипа 1** было представлено прямое сравнение с другими препаратами для лечения **ХГС**, однако производитель не провел предварительного поиска в базах данных КИ, вследствие чего в «пуле» (совокупности) включенных в прямое сравнение исследований отсутствовала одна из релевантных работ. Учитывая этот факт, IQWiG сделал заключение об отсутствии добавленной терапевтической ценности даклатасвира в данной популяции пациентов.

Источник: IQWiG

(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/daclatasvir-for-hepatitis-c-added-benefit-not-proven.6460.html>), (<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/daclatasvir-for-hepatitis-c-hint-of-added-benefit-in-genotype-4.6596.html>)

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор**, посвященный оценке эффективности применения **ритуксимаба** у взрослых пациентов с **ревматоидным артритом**. Согласно результатам данного обзора, ритуксимаб в комбинации с метотрексатом облегчает симптомы заболевания и предотвращает его прогрессирование в сравнении с применением только метотрексата. Данное заключение позволяет сделать вывод об эффективности ритуксимаба при ревматоидном артрите.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007356.pub2/abstract>)

Еще один из опубликованных **Кокрановских систематических обзоров** посвящен оценке использования **робот-ассистированной хирургии в гинекологии**. По результатам обзора выявлено удовлетворительное методологическое качество имеющихся доказательств того, что применение робот-ассистированной хирургии приводит к увеличению длительности выполнения гистерэктомии, но снижает продолжительность пребывания пациенток в стационаре после данного вмешательства в сравнении с традиционной лапароскопической хирургией. Авторы обзора указывают на недостаточный объем данных по использованию робот-ассистированной хирургии при гинекологических ЗНО в сравнении с традиционной лапароскопией или открытым хирургическим вмешательством. Отмечается, что текущие КИ в зависимости от результатов, которые будут получены по их завершении, могут значительно повлиять на оценку применения робот-ассистированной хирургии в гинекологии.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011422/abstract>)

Также опубликован **Кокрановский систематический обзор**, оценивающий эффективность применения **хлоргексидина** при обработке кожи и пуповины **младенцев** в условиях стационара и в амбулаторных условиях. В обзор были включены 12 РКИ, из которых семь были проведены в Юго-Восточной Азии, одно в Южной Америке и по два в Африке и Европе. Согласно результатам обзора, получены доказательства высокого методологического качества, свидетельствующие о снижении младенческой смертности на 12% и снижении частоты возникновения омфалита (воспа-

ление кожи и подкожной клетчатки в области пупка) на 50% при использовании хлоргексидина в амбулаторных условиях. Это пример того, как дешевая технология позволяет добиться хороших результатов.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007835.pub2/abstract>)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)

За последнее время **FDA одобрен**ы для использования следующие препараты:

- **Секукинумаб** – для лечения **бляшковидного псориаза** средней и тяжелой степеней тяжести. Эффективность препарата оценивалась в четырех РКИ, включавших пациентов с бляшковидным псориазом, которым в период исследования могла проводиться также фототерапия или системная терапия. По результатам данных работ было установлено увеличение частоты клинического ответа при применении секукинумаба в сравнении с плацебо, что и стало основанием для одобрения. Тем не менее отмечается, что при лечении секукинумабом могут возникать серьезные НЯ, наиболее частые из которых ин-

фекции верхних дыхательных путей и диарея.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm430969.htm>)

- **Палбоциклиб** – для терапии **распространенного** (метастатического) **рака молочных желез** у пациенток постменопаузального возраста. Эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом была продемонстрирована в одном РКИ, по результатам которого было выявлено статистически значимое преимущество данного препарата по критерию выживаемости без прогрессирования в сравнении с применением только летрозола. Самыми частыми НЯ при использовании изучаемого препарата были нейтропения, лейкопения, анемия, стоматит, алоpecia, диарея, тромбоцитопения, астения, снижение аппетита, слабость, рвота и носовые кровотечения. Отмечается, что врачи должны информировать пациенток о риске возникновения данных НЯ при назначении палбоциклиба.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432871.htm>)

- Комбинированный препарат **омбитасвир + паритапревир + ритонавир** в сочетании с **дазатанибom** – для лечения

пациентов с **ХГС генотипа 1**, включая пациентов с циррозом печени. Данный комбинированный препарат доказал свою эффективность по критерию частоты достижения УВО в сравнении с плацебо, что и стало причиной его одобрения FDA. Основными НЯ, возникающими при применении указанного препарата, являются общая слабость, тошнота и нарушение сна.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>)

- **Ниволумаб** – для терапии пациентов с **нерезектабельной** или **метастатической меланомой**, у которых предшествующая терапия любыми другими препаратами оказалась неэффективной. Эффективность ниволумаба была продемонстрирована в КИ по критерию частоты достижения объективного ответа, выражающегося в уменьшении размеров опухоли. Согласно результатам КИ, данный эффект сохранялся более полугода примерно у трети пациентов, показавших объективный ответ. Наиболее частыми НЯ, которые отмечались при терапии ниволумабом, были сыпь, зуд, кашель, инфекции верхних дыхательных путей и отеки.

Источник: FDA (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>)

Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях

О. Ю. Реброва^{1,2}, В. К. Федяева², Г. Р. Хачатрян²

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В публикации представлены перевод на русский язык вопросника Кокрановского сотрудничества для оценки риска основных систематических ошибок (смещений) в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), результаты его адаптации и валидизации. В качестве обязательного аспекта дополнительно предлагается рассматривать риск, связанный с конфликтом интересов. Модифицировано правило определения общего (итогового) риска систематических смещений в РКИ. Выполнена валидизация вопросника двумя экспертами по 20 РКИ, согласие оказалось хорошим: Каппа = 0,785, 95% ДИ (0,503; 1,000).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рандомизированные контролируемые испытания, систематические ошибки, вопросник, Кокрановское сотрудничество, валидизация, адаптация.

Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials

O. Yu. Rebrova^{1,2}, V. K. Fedyaeva², G. R. Khachatryan²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU), Moscow, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia,

The questionnaire of the Cochrane Collaboration developed to assess risks of the main bias in randomized controlled trials (RCT) was translated into Russian. It was also adapted and validated. We proposed to consider the risk of the conflict of interests as a mandatory part of the questionnaire. Also we slightly modified the rule to determine the total risk of bias in RCTs. Validation of the questionnaire accomplished by two experts on 20 RCTs demonstrated good agreement: Kappa = 0.785, 95% CI (0.503; 1.000).

KEYWORDS: randomized controlled trials, bias, questionnaire, Cochrane collaboration, validation, adaptation.

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) – современный «золотой стандарт» дизайна исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) и других медицинских вмешательств. Во многих странах для регистрации (лицензирования) ЛП в качестве доказательств его эффективности и безопасности требуется представить в уполномоченный государственный орган в составе досье на ЛП результаты плацебо-контролируемых РКИ, т. е. оценку абсолютной величины эффекта ЛП. Отметим, что в действующих в РФ правилах экспертизы [1] РКИ как обязательное условие для регистрации ЛП не упоминается.

В свою очередь, при оценке целесообразности включения ЛП в ограничительные перечни действующей в РФ процедурой [2] предусмотрено рассматривать РКИ с учетом их:

- «масштабности»,
- открытости/«слепоты»,
- однозначности результатов,
- вероятности ошибок.

Определения всех этих терминов в упомянутом документе не приведены, однако в зависимости от этих параметров предлагается оценивать «уровень убедительности данных» и «уровень убедительности результатов» клинического исследования.

Такой подход открывает значительную свободу для толкований и не обеспечивает объективность и прозрачность экспертизы. Следствием этого явилось низкое качество проведенной экспертизы, продемонстрированное в ходе интернет-трансляции заседания Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов 27.11.2014 [3].

В настоящее время хорошо известно, что методологическое качество РКИ может существенно варьировать, а потому не исключены смещения оценок показателей эффективности и безопасности изучаемого вмешательства и, как следствие, необъективность и неточность результатов. Это делает актуальным рассмотрение и учет методологического качества РКИ при принятии государством или иными плательщиками решений о финансировании той или иной медицинской технологии.

Рассмотрению вопросов методологического качества оригинального исследования должна предшествовать оценка соответствия дизайна исследования его цели. Так, дизайн РКИ является оптимальным для оценки величины эффекта и безопасности ЛП. Оценка методологического качества РКИ подразумевает определение того, в какой степени методы его проведения предотвращают возникновение систематических и случайных ошибок, приводящих к снижению достоверности и смещению его результатов; последнее, в свою очередь, может приводить к принятию неверных решений в здравоохранении [4].

Ранее мы предложили [5] делать итоговое заключение о методологическом качестве оригинального исследования, в том числе РКИ, после рассмотрения следующих двух аспектов:

1. Оценка общего риска систематических ошибок (СО) в исследовании (низкий, средний, высокий);
2. Оценка риска некорректности результатов статистического анализа (низкий, средний, высокий).

В данной публикации мы рассмотрим первый из этих аспектов.

Международной группой редакторов, клинических эпидемиологов и биостатистиков были разработаны рекомендации по подготовке публикации о РКИ. Эти рекомендации (стандарты), известные как CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [6], предлагаются в настоящее время сотнями редакций научных медицинских журналов и Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors) в качестве «золотого стандарта» описания методов и результатов РКИ. Материалы CONSORT содержат контрольный список разделов и схему по-

токовой диаграммы, которые необходимо включать в отчет (и публикацию) о РКИ. В то же время существуют десятки систем оценки рисков систематических смещений в РКИ. Так, в 2002 г. было найдено 49 систем оценки, включая 20 шкал и 11 вопросников [7], и было показано, что как минимум 25 шкал дают несогласованные результаты [8]. Одной из наиболее известных шкал является шкала Jadad, разработанная для оценки РКИ [9].

Эксперты Кокрановского сотрудничества признали все существовавшие ранее шкалы и вопросники ненадежными и недостаточно прозрачными инструментами оценки качества РКИ и разработали собственную систему оценки [10]. Она основана на определении риска возникновения шести систематических ошибок (СО). В качестве основных источников (доменов) возникновения СО выделяют следующие компоненты (аспекты) дизайна и выполнения исследования, а также публикации его результатов:

- 1) метод рандомизации;
- 2) сокрытие рандомизационной последовательности;
- 3) «ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения;
- 4) «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства;
- 5) выбывание пациентов из исследования;
- 6) представление результатов в публикации.

Кроме того, данная система оценки предоставляет возможность учитывать и другие источники СО, имеющие значение в том или ином исследовании, например, конфликт интересов, перенос эффекта в исследованиях с перекрестным дизайном, досрочное прекращение исследования.

Нами был выполнен перевод на русский язык Кокрановской системы (вопросника) оценки РКИ и произведены некоторые адаптации формулировок и дополнения (табл. 1). Для каждого домена (источника СО) риск возникновения СО определяется как низкий (0), неопределенный (1) или высокий (2). Для таких доменов, как ««ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения», ««ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства» и «выбывание пациентов из исследования», оценка риска СО может быть разной для различных исходов в одном и том же исследовании (например, для субъективных и объективных исходов или для одного и того же исхода, определяемого в разные моменты времени). В таком случае оценка методологического качества РКИ может проводиться отдельно для каждого из исходов или группы исходов.

Таблица 1. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в РКИ

1. Метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)	
Низкий риск (0)	По описанию исследователей, случайное распределение пациентов по группам проводилось на основе: • таблицы случайных чисел; • случайной последовательности чисел, генерируемой компьютером; • выбрасывания жребия или монеты; • тасования карт или конвертов; • бросания игральные костей; • принципа минимизации
Высокий риск (2)	Описанный исследователями метод распределения пациентов по группам не обеспечивает случайность распределения, поскольку оно осуществлялось на основе: • даты рождения; • даты включения в испытание; • номера медицинской карты; • мнения клинического врача; • предпочтения пациента; • результатов лабораторных и других тестов; • доступности медицинского воздействия и др.
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации
2. Скрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)	
Низкий риск (0)	Пациенты и исследователи, включающие пациентов в испытание, не могут предвидеть, в какую группу попадет следующий включаемый испытуемый, поскольку для сокрытия рандомизационной последовательности был использован один из следующих методов (или эквивалентный им): • централизованное распределение (по телефону, через интернет или выполняемое независимой исследовательской организацией); • идентичные контейнеры для всех сравниваемых веществ; • запечатанные конверты
Высокий риск (2)	Пациенты и исследователи, включающие пациентов в испытание, могут предвидеть, в какую группу попадет следующий включаемый испытуемый, поскольку при распределении использовали: • общедоступную рандомизационную последовательность (например, легкодоступный список случайных чисел); • пронумерованные, незапечатанные или прозрачные конверты; • другой метод, который с очевидностью не позволяет скрыть последовательность распределения
Неопределенный риск (1)	Недостаточно информации (например, авторы не указывают, были ли используемые конверты последовательно пронумерованными, непрозрачными и запечатанными)
3. «Ослепление» пациентов и медперсонала (маскирование/сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения; может оцениваться отдельно для каждого исхода)	
Низкий риск (0)	Выполнено хотя бы одно из следующих условий: • отсутствие «ослепления» не могло повлиять на эффект вмешательства (изучаемый исход объективный); • «ослепление» пациентов и медперсонала было заявлено или описано, и нет оснований предполагать, что оно могло быть нарушено (см. ниже)
Высокий риск (2)	При хотя бы одном из следующих обстоятельств: • отсутствие «ослепления» (при изучении субъективных исходов); • «ослепление» было заявлено, но есть основания предполагать, что оно могло быть нарушено (например, исследователи не учли, что в ходе испытания пациенты и медперсонал могли догадаться о производимом вмешательстве из-за специфического вкуса или цвета препарата, специфических побочных явлений, необходимости модификации дозы, ярко выраженного эффекта лечения)
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации
4. «Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства (систематическая ошибка выявления исходов; может оцениваться отдельно для каждого исхода)	
Низкий риск (0)	Выполнено хотя бы одно из следующих условий: • отсутствие «ослепления» не могло повлиять на оценку эффекта вмешательства (изучаемый исход – объективный); • «ослепление» было заявлено, и нет оснований предполагать, что оно могло быть нарушено (см. ниже)
Высокий риск (2)	При хотя бы одном из следующих обстоятельств: • отсутствие «ослепления» (при изучении субъективных исходов); • «ослепление» было заявлено, но есть основания предполагать, что оно могло быть нарушено (например, исследователи не предупредили пациентов, знающих о проводимом им вмешательстве, о неразглашении этой информации лицам, оценивающим эффект; лечение и оценка эффекта проводились одним и тем же врачом, который мог догадаться о производимом пациенту вмешательстве в процессе лечения)
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации
5. Пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных; может оцениваться отдельно для каждого исхода)	
Низкий риск (0)	Выполнено хотя бы одно из следующих условий: • нет пропусков в данных об исходах; • возникновение пропусков в данных об исходах скорее всего не связано с эффектом вмешательства (например, может быть следствием цензурирования при анализе выживаемости); • доля пропусков в данных об исходах не превышает 20%, и при этом пропуски равномерно распределены между группами сравнения; • адекватный метод восстановления пропущенных данных (использование информации, полученной при последнем визите пациента, средних значений признака и др.); • для оценки эффекта применялся анализ времени до события

Высокий риск (2)	При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств: • пропуски в данных об исходах скорее всего связаны с эффектом вмешательства, которое привело к неравномерному распределению пропусков данных или несопоставимости причин их возникновения в группах сравнения; • доля пропусков в данных об исходах составляет более 20%; • доля пропусков в данных об исходах не превышает 20%, но был использован неадекватный метод восстановления пропущенных данных
Неопределенный риск (1)	Недостаточно информации (например, не указано число рандомизированных пациентов, не приведены причины пропусков данных, не описан метод восстановления пропущенных данных и т. д.)
6. Представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов)	
Низкий риск (0)	Выполнено хотя бы одно из следующих условий: • есть информация о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании (например, в протоколе исследования, в регистрах клинических исследований, в предварительных публикациях и т. п.), и результаты по всем заявленным исходам были представлены в отчетах об исследовании; • нет информации о том, какие исходы были запланированы для изучения в исследовании, но в отчетах об исследовании ясно указано, что были приведены результаты по всем заявленным в протоколе исходам
Высокий риск (2)	При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств: • представлены результаты не по всем основным исходам¹, заявленным до начала исследования; • результаты по основным исходам получены на основании незаявленных методов измерения и анализа данных (например, на основании лишь части оценочной шкалы и т. п.); • представлены результаты дополнительных основных исходов, которые не были заявлены до начала исследования (исключая случаи, когда их включение в исследование было обоснованным, например при появлении непредвиденного побочного эффекта); • в отчетах об исследовании не были представлены результаты по исходам, которые должны быть включены в подобное исследование
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации
Другие возможные источники систематических ошибок, например: • конфликт интересов • сложный дизайн исследования (более двух групп сравнения, перекрестный план, последовательный план и т. д.); • отклонение от протокола исследования, противоречащее стандартам надлежащей клинической практики (GCP – good clinical practice); • недостаточная длительность исследования для оценки заявленных в протоколе клинических исходов; • малый размер выборки (менее 20 наблюдений хотя бы в одной из групп).	
Низкий риск (0)	Нет источника возникновения других систематических ошибок
Высокий риск (2)	Есть дополнительный источник систематических ошибок, и он не был нивелирован при проведении исследования
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации
Пример: конфликт интересов как дополнительный источник систематических ошибок	
Низкий риск (0)	В статье явно указано, что компания-производитель ЛП (или другого вмешательства) не оказывала влияния на проведение исследования и подготовку публикации, авторы публикации не являются сотрудниками компании-производителя и не получали от нее гонораров
Высокий риск (2)	При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств: • В статье явно указано, что производитель ЛП (или другого вмешательства) непосредственно участвовал в проведении исследования, подготовке публикации; • Сотрудник компании-производителя является автором публикации; • Автор получал персональные гонорары или гранты от производителя
Неопределенный риск (1)	Представлено недостаточно информации

Примечание: Переведено из *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [7] и дополнено нами.

Кокрановское сотрудничество практикует следующее **правило оценки общего риска СО в РКИ**:

Исследования с низким риском всех рассмотренных СО предлагается считать имеющими низкий общий риск систематических ошибок (А), с неопределенным риском одной и более СО – имеющими средний общий риск систематических ошибок (В), с высоким риском одной и более СО – имеющими высокий общий риск систематических ошибок (С).

¹ Основные исходы – исходы, имеющие наибольшее значение для пациентов или системы здравоохранения.

Мы выполнили валидизацию вопросника следующим образом. В рассмотрение были взяты по 10 публикаций о РКИ, находившихся на текущем независимом рассмотрении у двух экспертов (Г. Р. Х. (Эксперт 1, Э1) и В. К. Ф. (Эксперт 2, Э2)), т. е. всего 20 публикаций 2002–2012 гг. [11–30]. Каждая публикация была независимо оценена каждым из экспертов. В таблице 2 представлены оценки уровней риска по 6 вопросам (доменам), расхождения оценок отмечены серой заливкой ячеек. В правых столбцах таблицы представлены итоговые оценки общего риска СО, выставленные в соответствии с приведенным выше правилом Кокрановского сотрудничества. В нижних

Таблица 2. Оценки уровней риска СО в 20 РКИ, выставленные двумя экспертами (0 – низкий риск, 1 – неопределенный риск, 2 – высокий риск) и итоговые оценки риска (А, В, С) в соответствии с Кокрановским правилом

Публикация	Вопрос №1		Вопрос №2		Вопрос №3		Вопрос №4		Вопрос №5		Вопрос №6		Итоговая оценка	
	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2
[11]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	А	А
[12]	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	С	А
[13]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[14]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[15]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[16]	1	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	С	С
[17]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	А	А
[18]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	А	А
[19]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[20]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	В	С
[21]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[22]	1	1	1	1	2	2	0	1	2	2	1	1	С	С
[23]	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	В	В
[24]	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	С	С
[25]	1	1	1	1	0	0	0	0	1	2	0	0	В	С
[26]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	А	А
[27]	0	0	1	0	0	0	2	2	2	2	0	0	С	С
[28]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	С	С
[29]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
[30]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	В	В
Каппа, 95% ДИ	1,000 (1,000; 1,000)		0,908 (0,731; 1,000)		0,643 (0,006; 1,000)		0,619 (0,151; 1,000)		0,750 (0,494; 1,000)		1,000 (1,000; 1,000)		0,767 (0,527; 1,000)	
Качественная оценка согласия	Отличное		Очень хорошее		Хорошее		Хорошее		Хорошее		Отличное		Хорошее	

строках таблицы показаны результаты статистической оценки согласия экспертов по каждому вопросу с использованием статистики Каппа (GraphPad Software, Inc., США). Как можно видеть, уровень согласия как по отдельным вопросам, так и по итоговым оценкам варьирует от хорошего до отличного, т. е. является приемлемым.

Отдельного внимания заслуживает существенное расхождение оценок РКИ [12] по вопросам 3 и 4 («ослепление» пациентов и персонала, «ослепление» лиц, оценивающих эффект). В исследовании [12] оценивался субъективный исход и было указано, что подготовка препаратов производилась фармацевтом, а лечение осуществлялось другими исследователями. По этой причине Э2 оценил риски СО ослепления как низкие, в то время как Э1, действующий более формально, т. е. согласно формулировкам вопросника, оценил риск таких СО как высокий (табл. 2). Расхождение этих оценок привело и к существенному расхождению оценки общего риска СО.

Из перечисленных выше дополнительных источников СО (см. табл. 1) наибольшее значение, с нашей точки зрения, имеет конфликт интересов, поэтому мы предлагаем учитывать данный аспект в обязательном порядке и поэтому внесли его в вопросник как 7-й обязательный вопрос. Оценки риска СО вследствие конфликта интересов и изменившиеся итоговые оценки приведены в табл. 3. Как можно видеть, эксперты часто оценивали этот риск как высокий, что привело к заметному изменению итоговых оценок риска (ср. итоговые оценки по 6 и 7 вопросам), понизив их уровень в ряде исследований. В результате среди анализируемых РКИ не осталось исследований уровня А (за исключением одного, по которому оценки экспертов разошлись [12]). Такая ситуация характеризует снижение дифференцирующей способности вопросника и является непродуктивной. В связи с этим мы предлагаем в качестве компромиссного решения «смягченное» правило, допускающее неопределенный риск СО в одном (любом) из вопросов для уровня А.

Таблица 3. Оценки уровней риска СО в связи с конфликтом интересов в 20 РКИ, выставленные двумя экспертами (0 – низкий риск, 1 – неопределенный риск, 2 – высокий риск) и итоговые оценки, выставляемые по Кокрановскому и «смягченному» правилу

Публикация	Итоговая оценка по 6 вопросам		Вопрос №7 (о конфликте интересов)		Итоговая оценка по 7 вопросам		«Смягченное» правило	
	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2	Э1	Э2
[11]	A	A	2	2	C	C	C	C
[12]	C	A	0	0	C	A	C	A
[13]	B	B	2	2	C	C	C	C
[14]	B	B	0	0	B	B	A	A
[15]	B	B	0	0	B	B	A	A
[16]	C	C	2	2	C	C	C	C
[17]	A	A	2	2	C	C	C	C
[18]	A	A	2	2	C	C	C	C
[19]	B	B	2	2	C	C	C	C
[20]	B	C	2	2	C	C	C	C
[21]	B	B	1	1	B	B	B	B
[22]	C	C	1	0	C	C	C	C
[23]	B	B	1	1	B	B	B	B
[24]	C	C	1	0	C	C	C	C
[25]	B	C	1	1	B	C	B	C
[26]	A	A	1	1	B	B	A	A
[27]	C	C	2	2	C	C	C	C
[28]	C	C	1	1	C	C	C	C
[29]	B	B	2	2	C	C	C	C
[30]	B	B	2	2	C	C	C	C
Каппа, 95% ДИ	0,767 (0,527; 1,000)		0,840 (0,641; 1,000)		0,770 (0,479; 1,000)		0,785 (0,503; 1,000)	
Качественная оценка согласия	Хорошее		Очень хорошее		Хорошее		Хорошее	

Смягченное правило оценки общего риска СО в РКИ мы сформулировали следующим образом:

Исследования с низким риском всех рассмотренных СО или с неопределенным риском одной (любой) СО предлагается рассматривать как имеющие низкий общий риск СО (А), с неопределенным риском двух и более СО – как имеющие средний общий риск систематических ошибок (В), с высоким риском одной и более СО – как имеющие высокий общий риск систематических ошибок (С).

При применении данного смягченного правила согласие экспертов осталось хорошим, при этом мы получили более равномерное распределение уровней общего риска в анализируемой совокупности РКИ.

Как мы видим, учет конфликта интересов оказывает существенное негативное влияние на итоговые оценки общего риска СО в РКИ, но при этом мы полагаем, что учитывать его более важно, чем не допускать на уровень А исследования с неопределенным риском по одному из основных источников СО.

Таким образом, предложенный нами адаптированный вариант вопросника, основанный на наиболее авторитетном вопроснике Кокрановского сотрудничества и дополненный нами для лучшего понимания деталей оценки, позволяет достаточно надежно оценивать общий риск систематических ошибок в РКИ. Тем не менее полного исключения расхождений оценок экспертов и абсолютной объективности экспертизы достичь невозможно, т. к. исчерпывающее описание в вопроснике всех возможных ситуаций, встречающихся в разнообразной практике планирования, выполнения и публикации результатов РКИ, нереально. Расхождения в оценках будут связаны также и с различной квалификацией экспертов, а следовательно, по-прежнему наиболее правильной практикой представляется выполнение оценок двумя и более экспертами с последующим обсуждением и достижением консенсуса.

В настоящее время мы разрабатываем веб-приложение для автоматизации данного вопросника и ведения базы данных экспертизы исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. № 750н Москва «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и форм заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы лекарственных средств».
2. Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Приложение №3 «Форма заключения о проведении научной экспертизы предложения о включении/исключении лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов, предусмотренные законодательством Российской Федерации».
3. Интернет-трансляция заседания Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/events/2014/11/27/521-internet-translyatsiya-zasedaniya-komissii-minzdrava-rossii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov>.
4. Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001, Apr 18; 285(15): 1992–1995.
5. Реброва О. Ю. Принципы оценки методологического качества оригинальных медицинских исследований. Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2014; №4: с. 14–18.
6. Consolidated Standards of Reporting Trials. URL: <http://www.consort-statement.org/>.
7. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment Number 47. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 02-E016, April 2002. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11930/>.
8. Jüni P., Witschi A., Bloch R., Egger M., The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999 Sep 15; 282(11): 1054–1060.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gaghan DJ, McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1–12.
10. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
11. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31; 364(13): 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.
12. Braun J., Brandt J., Listing J., et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6; 359(9313): 1187–1193.
13. Fernández-Montequín J. I., Infante-Cristiá E., Valenzuela-Silva C., et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*. 2007 Dec; 4(4): 333–343.
14. Hoffmann U., Truong Q. A., Schoenfeld D. A., et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26; 367(4): 299–308. doi: 10.1056/NEJMoa1201161.
15. Juergens C. P., Winter J. P., Nguyen-Do P., et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J*. 2009 Jan; 39(1): 25–31. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01675.x.
16. Kantarjian H., Shah N. P., Hochhaus A., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17; 362(24): 2260–2270. doi: 10.1056/NEJMoa1002315.
17. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr; 60(4): 976–986. doi: 10.1002/art.24403.
18. Khullar V., Amarenco G., Angulo J. C., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013 Feb; 63(2): 283–295. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
19. Nitti V. W., Auerbach S., Martin N., et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr; 189(4): 1388–1395. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017.
20. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B. R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31; 364(13): 1195–1206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494.
21. Brocklehurst P., Farrell B., King A., et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29; 365(13): 1201–1211. doi: 10.1056/NEJMoa1100441.
22. Chan Y. H., Shek L. P., Aw M., et al. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health*. 2002 Feb; 38(1): 84–88.
23. El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Sayed M., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2005 Oct; 51(5): 271–278.
24. El-Zibdeh M. Y., Yousef L. T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl 1: S43–46. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.013.
25. Gluz O., Mengele K., Schmitt M., et al. Y-box-binding protein YB-1 identifies high-risk patients with primary breast cancer benefiting from rapidly cycled tandem high-dose adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36): 6144–6151. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6261.
26. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med*. 2006 May; 34(5): 1319–1325.
27. Lowe A. J., Hosking C. S., Bennett C. M., et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug; 128(2): 360–365. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.006.
28. Rodríguez A., Rello J., Neira J., et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005 Apr; 23(4): 298–304.
29. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 121(6): 1442–1447. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.021.
30. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O., et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med*. 2007 Dec; 35(12): 2693–2701.

REFERENCE

1. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 26, 2010 № 750н, city of Moscow «On approval of rules of conducting expert evaluation of medicinal products for medical use and of forms of experts' commission findings based on the results of expert evaluation of medicinal products».
2. Russian Federation Government Resolution of August 28, 2014 № 871 «On approval of Rules of forming lists of medicinal products for medical use and for minimum assortment of medicinal products necessary for medical treatment». Annex № 3 «Form of findings of the conducted scientific evaluation of proposal regarding inclusion/exclusion of the medicinal product into the lists of medicines, as provided for by the law of the Russian Federation».

3. Online translation of the meeting of the Lists of medicines forming Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation. [URL] <https://www.rosminzdrav.ru/events/2014/11/27/521-internet-translyatsiya-zasedaniya-komissii-minzdrava-rossii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov>.
4. Moher D, Jones A, Lepage L, CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001 Apr 18; 285(15): 1992–1995.
5. Rebrova O.Y. On Principles of Assessment of Medical Research Methodological Quality. Medical technologies. Assessment and choice, 2014, №4, p. 15–18.
6. Consolidated Standards of Reporting Trials URL: <http://www.consort-statement.org/>.
7. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment Number 47. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 02-E016, April 2002. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11930/>.
8. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999 Sep 15; 282(11): 1054–1060.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gaghan DJ, McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1–12.
10. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
11. Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31; 364(13): 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.
12. Braun J., Brandt J., Listing J., et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6; 359(9313): 1187–1193.
13. Fernández-Montequín J.I., Infante-Cristiá E., Valenzuela-Silva C., et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*. 2007 Dec; 4(4): 333–343.
14. Hoffmann U., Truong Q.A., Schoenfeld D.A., et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26; 367(4): 299–308. doi: 10.1056/NEJMoa1201161.
15. Juergens C. P., Winter J. P., Nguyen-Do P., et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J*. 2009 Jan; 39(1): 25–31. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01675.x.
16. Kantarjian H., Shah N. P., Hochhaus A., et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17; 362(24): 2260–2270. doi: 10.1056/NEJMoa1002315.
17. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr; 60(4): 976–986. doi: 10.1002/art.24403.
18. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013 Feb; 63(2): 283–295. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
19. Nitti V. W., Auerbach S., Martin N., et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2013 Apr; 189(4): 1388–1395. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017.
20. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B. R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31; 364(13): 1195–1206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494.
21. Brocklehurst P., Farrell B., King A., et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29; 365(13): 1201–1211. doi: 10.1056/NEJMoa1100441.
22. Chan Y. H., Shek L. P., Aw M., et al. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health*. 2002 Feb; 38(1): 84–88.
23. El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Sayed M., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2005 Oct; 51(5): 271–278.
24. El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl 1: S43–46. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.013.
25. Gluz O., Mengele K., Schmitt M., et al. Y-box-binding protein YB-1 identifies high-risk patients with primary breast cancer benefiting from rapidly cycled tandem high-dose adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36): 6144–6151. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6261.
26. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med*. 2006 May; 34(5): 1319–1325.
27. Lowe A. J., Hosking C. S., Bennett C. M., et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug; 128(2): 360–365. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.006.
28. Rodríguez A., Rello J., Neira J., et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005 Apr; 23(4): 298–304.
29. Von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun; 121(6): 1442–1447. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.021.
30. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O., et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med*. 2007 Dec; 35(12): 2693–2701.

Сведения об авторах:

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н. И. Пирогова, в. н. с. Центра оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Федяева Влада Константиновна

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: revenant87@ya.ru

Writing committee:**Rebrova Olga Yuryevna**

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Leading Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia; PhD (Doctor of Medical Sciences)

Address for correspondence:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997

Tel: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Fedyaeva Vlada Konstantinovna

Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential

Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Khachatryan Georgy Rubenovich

Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (499) 956-9528

E-mail: revenant87@ya.ru

Моделирование переходных состояний: процесс Маркова

С. Ч. Джалалов, Д. Х. Джалалова, Д. С. Хоч

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

В статье описываются основные элементы процесса Маркова: состояния здоровья, вероятности переходов, древо цикла, преимущества и недостатки моделей симуляции когорты или индивидуумов. Модели Маркова наиболее востребованы при моделировании клинических событий, зависящих от времени. Процесс Маркова предполагает, что пациент всегда находится в одном из состояний здоровья. Все события в подобных моделях рассматриваются как переход из одного состояния в другое. Оценка медицинских технологий производится с помощью симуляции когорты или индивидуальных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: процесс Маркова, вероятность перехода, состояния здоровья, древо цикла, симуляция когорты и микросимуляция.

State-Transition Modeling: Markov Process

S. Ch. Djalalov, D. K. Djalalova, J. S. Hoch

Cancer Care Ontario, Canadian Cancer Agency, Toronto, Canada

This paper presents the main elements of the Markov process, including health states, the transition probabilities, cycle tree, and the advantages and disadvantages of both cohort and microsimulation models. Markov models are most often used for the modeling of time-dependent clinical events. The Markov process assumes that patients are always in one of a number of exclusive health states. All events in these models are transitions from one of these states to another. Health technology assessment involves simulating the outcomes of either a cohort or individual patients.

KEYWORDS: Markov process, transition probability, health state, cycle tree, cohort and micro simulations.

Наиболее простым и доступным методом для анализа клинических задач и принятия решений в здравоохранении считается древо решений. Однако его использование для экономической оценки сравниваемых технологий имеет определенные ограничения. Во-первых, в древе решений не рассматривается такой важный параметр, как временной фактор, т. е. данный метод не приемлем для решения задач в тех случаях, когда событие происходит с течением времени. Во-вторых, древо решений становится чрезвычайно сложным и разветвленным при моделировании хронических заболеваний и требует много времени для программирования и анализа [1]. Трудности, с которыми сталкиваются при использовании древа решений, могут быть решены с помощью другого метода моделирования, разработанного профессором математики Санкт-Петербургского университета Андреем Андреевичем Марковым и получившего название процесс, или модель, Маркова. Основная идея этой модели заключается в концептуализации клинической проблемы через систему состояний здоровья (health states), определяющих течение заболевания и вероятности перехода пациента из одного состояния в другое. Модели

Маркова, или моделирование переходных состояний, особенно востребованы при моделировании клинических событий, которые могут повторяться со временем, например при таких заболеваниях, как стенокардия, сахарный диабет, рецидивы рака и т. д., а кроме того, наряду с лечением, могут быть использованы для профилактики, скрининга населения и диагностики. В данной статье описаны основные элементы, методы оценки и пример построения модели переходных состояний. К статье прилагаются рекомендации группы по внедрению передовой практики Международного общества фармакоэкономических исследований оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) и SMDM (Society for Medical Decision Making) по разработке, анализу, валидации модели переходных состояний¹ и представления соответствующей отчетности.

¹ Ведущие организации в области экономики здравоохранения и оценки медицинских технологий ISPOR и SMDM создали 7 совместных групп по внедрению передовой практики. В задачи этих групп входят распространение передового опыта моделирования, унификация понятий и методов. В данной статье представлены рекомендации рабочей группы по моделированию переходных состояний [2].

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ МОДЕЛИ МАРКОВА

Простую модель Маркова графически можно представить в виде диаграммы из трех переходных состояний (рис. 1). Векторы, соединяющие окружности, показывают направление перехода из одного состояния в другое, тогда как стрелки, направленные на саму окружность, показывают, что пациенты остаются в этом состоянии в последующие циклы. Циклами называется временной горизонт, разделенный на равные промежутки времени. В течение каждого цикла пациенты могут перейти из одного состояния в другое. Переходы строго регулируются по направлениям: пациент из состояния «здоров» может перейти в состояние «болен», но обратного перехода сделать не сможет; находясь в состояниях «здоров» и «болен», он может в дальнейшем перейти в состояние «смерть», которое считается абсорбирующим и является конечной точкой. В состоянии «смерть» стрелка также направлена на саму окружность, т. к. индивидуум в этом состоянии не может перейти в другое. При каждом цикле модели Маркова должен произойти только один переход: пациент переходит из одного состояния в другое, либо остается в этом состоянии с определенной вероятностью. Вероятность перехода в состоянии «смерть» равна единице, т. е. пациент всегда остается в этом состоянии, аккумулируя все предыдущие случаи смерти. Поэтому стрелка «обратимости» в состоянии «смерть» должна всегда присутствовать, означая то, что пациент может сделать только один переход в течение цикла.

Продолжительность цикла определяется клинически значимым промежутком времени. Например, при хронических заболеваниях, когда клинические события случаются редко, продолжительность цикла может составить один год. Если временной горизонт относительно короткий, и клинические события возникают часто, продолжительность цикла может ограничиваться месяцем или даже неделями. Часто выбор продолжительности цикла определяется наличием данных по вероятности перехода из одного состояния в другое.

Одной из целей моделирования является определение **ожидаемой полезности от медицинского вмешательства**, оцениваемой по количеству времени, проведенного в каждом из состояний здоровья. Для того чтобы подсчитать ожидаемую продолжительность жизни пациента, необходимо сложить среднее время, проведенное в каждом из состояний, вплоть до достижения конечного состояния «абсорбции».

При экономической оценке медицинских технологий основное внимание во многих странах уделяется вопросу качества жизни. Если модель Маркова используется для проведения анализа «затраты–полезность», то каждое состояние здоровья в модели ассоциируется с качеством жизни, выраженном в виде

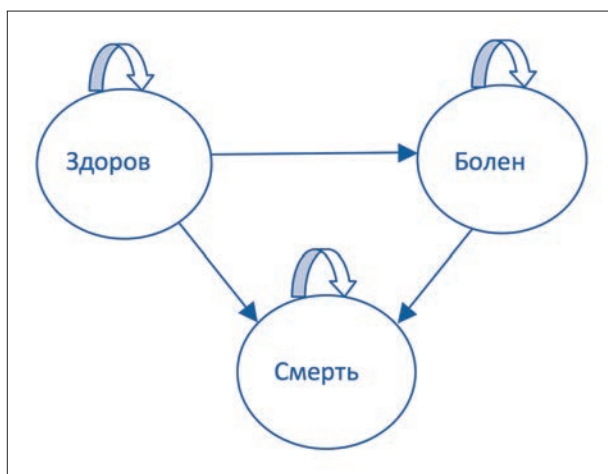


Рис. 1. Диаграмма переходных состояний Маркова.

полезности (utility) в сравнении с идеальным здоровьем². Ожидаемая полезность всего процесса рассчитывается как общее количество циклов времени, проведенных пациентом в каждом состоянии здоровья, помноженное на полезность этого состояния [3]:

$$\text{Ожидаемая полезность} = \sum_{s=1}^n t_s \times u_s$$

где t_s – время, проведенное в каждом состоянии здоровья;

u_s – полезность состояния здоровья;

s – состояние здоровья;

n – количество состояний здоровья.

Допустим, что полезность состояния «смерть» составляет 0, состояния «здоров» – 1,0, а состояния болезни – 0,8 (рис. 1.) Если пациент проведет 3,5 цикла в состоянии «здоров» и 1,4 цикла в состоянии «болен», то ожидаемая полезность будет рассчитываться как $(3,5 \times 1,0) + (1,4 \times 0,8) = 4,62$ цикла качественной жизни.

РАЗНОВИДНОСТИ ПРОЦЕССА МАРКОВА

Возможность перехода из одного состояния в другое в течение одного цикла называется вероятностью перехода (transition probability). На основании изменения вероятности перехода во времени процесс Маркова можно разделить на две категории: с постоянной или с переменной вероятностью. К примеру, переход из состояния «здоров» в состояние «смерть» (см. рис. 1) состоит из двух компонентов. Первый компонент – это вероятность умереть от рассматриваемой болезни, второй компонент – вероятность умереть от причин, не связанных с данным заболеванием. С годами, когда пациент становится старше, вероятность умереть увеличивается (от других заболеваний,

² Более подробно о «полезности» см. статью: «Оценка эффективности медицинских технологий: годы качественной жизни и полезность». Медицинские технологии: Оценка и выбор. 2012; № 4, 25–34.

Таблица 1. Матрица цепи Маркова: вероятности перехода из одного состояния в другое

Исходное состояние	Состояние, в которое осуществляется переход		
	Здоров	Болен	Смерть
Здоров	0,65	0,3	0,05
Болен	0	0,6	0,4
Смерть	0	0	1

Источник: гипотетический пример.

трагических случаев или старости), т. е. изменение вероятности происходит непрерывно. Первый компонент тоже может изменяться со временем, но во многих случаях он моделируется как постоянное число. Разновидность процесса Маркова, при которой с течением времени вероятность перехода остается постоянной, называется цепью Маркова (Markov's chain), а разновидность, при которой вероятность перехода меняется со временем, называется процесс Маркова, зависящий от времени (time-dependent Markov process). Примером зависимости вероятности события от времени может служить кривая дожития Каплана–Мейера, определяющая время, прошедшее от заданного начального времени до момента наступления определенного исхода [4].

Процесс Маркова можно представить как вероятности распределения пациентов по состояниям здоровья в начале процесса и их последующего перехода из одного состояния в другое. Для модели Маркова с n состояний здоровья количество вероятностей перехода составит n^2 . При условии, что вероятность перехода остается постоянной с течением времени, алгебраическое решение цепи Маркова можно представить в виде матрицы $n \times n$, представленной в таблице 1. Ноль в матрице означает, что обратный переход невозможен. Поскольку пациент должен находиться в одном из рассматриваемых состояний, сумма вероятностей по горизонтали всегда будет равна 1 (табл. 1).

Применительно к оценке медицинских технологий (ОМТ) алгебраическое решение по матрице имеет следующие недостатки: 1) используются только постоянные вероятности перехода; 2) каждый переход из одного состояния в другое представлен только одной вероятностью перехода, тогда как в клинической практике вероятности не лимитированы.

СВОЙСТВА ПРОЦЕССА МАРКОВА

Одним из ограничений процесса Маркова является отсутствие учета информации о предыдущих состояниях здоровья и происходивших событиях. Иными словами, допускается, что вероятность перехода в другое состояние не зависит от состояния здоровья, которое имел пациент до перехода в нынешнее состояние. Соответственно, это свойство

процесса Маркова называют допущениями Маркова (Markovian assumptions). Если рассмотреть это свойство на нашем примере (см. рис. 1), то не имеет значения, сколько времени или циклов провел пациент в состоянии «здоров»: после перехода в состояние «болен» прогноз для всех пациентов будет одинаков вне зависимости от предыдущих состояний. Для того чтобы решить эту проблему, рекомендуется добавить дополнительные состояния здоровья, чтобы достоверно смоделировать течение болезни и исходы. К примеру, при моделировании инфаркта миокарда (ИМ) для когорты больных среднего и старшего возраста, ранее уже перенесших ИМ, необходимо добавить дополнительное состояние здоровья. В этом случае пациенты модели будут разделены на две группы: 1) не имевшие ИМ ранее и 2) имеющие повторный ИМ.

СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ПРОЦЕССЕ МАРКОВА

Процесс Маркова может продолжаться бесконечно, если не будет предусмотрено состояние, из которого пациенты не могут выйти. Ранее было отмечено, что роль «абсорбирующего» состояния играет смерть пациента, аккумулирующая в конечном итоге всю когорту пациентов модели. **Временные состояния** здоровья представляют собой клинические события, имеющие краткосрочный эффект. Пациент не может долго оставаться во временном состоянии и должен перейти в другие состояния, включаемые в процесс Маркова. Представим себе, что у индивидуума, находящегося в состоянии «здоров», возник ИМ. Это состояние здоровья является краткосрочным, характеризуется низким уровнем качества жизни и требует значительных затрат и больничных ресурсов. Мы не можем поместить этого пациента в состояние «болезнь», т. к. клинические и экономические показатели ИМ значительно отличаются от принятых в модели характеристик «болезни». Представим это графически: на рисунке 2 показаны те же состояния здоровья, что и на рисунке 1 за исключением дополнительного состояния – ИМ. Необходимо отметить, что из состояния здоровья вектор ведет к состоянию ИМ, в котором отсутствует стрелка, направленная на себя, а значит, пациенты могут провести только один цикл в этом состоянии (рис. 2). Временные состояния здоровья используются в двух случаях: 1) чтобы показать полезность (utility) или затраты характерные для этого состояния и, соответственно, цикла и 2) чтобы обозначить различную вероятность перехода в другое состояние; так, вероятность смерти может быть намного выше в состоянии ИМ, чем в состояниях «болен» и «здоров».

Для учета изменений полезности и вероятности перехода с продолжительностью больше одного цикла создаются тоннельные состояния (tunnel states). Они представляют собой группу временных состояний

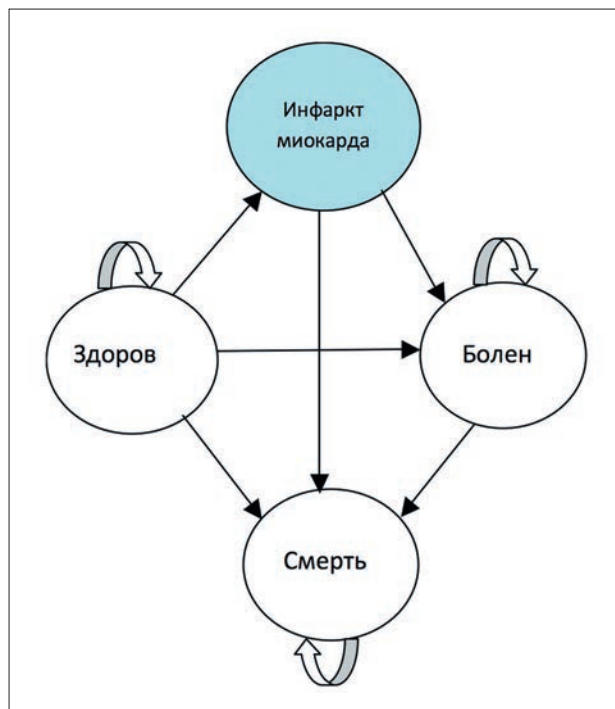


Рис. 2. Диаграмма Маркова с временным состоянием здоровья.

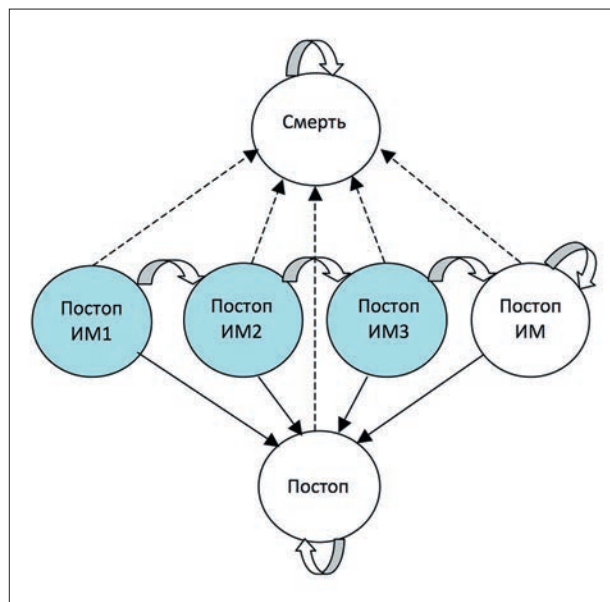


Рис. 3. Тоннельные состояния (три закрашенных окружности).

Примечание: Постоп. – постоперационный; ИМ – инфаркт миокарда

Источник: Sonnenberg [3].

здоровья, в которых переход осуществляется только в следующее временное состояние в определенной последовательности. Пример тоннельных состояний показан на рисунке 3. Три закрашенных тоннельных состояния обозначают первые три месяца после ИМ. В первый месяц после ИМ вероятность смерти является наиболее высокой. Последующие 2 месяца ассоциируются с более низкой смертностью. Если пациент проходит первые три месяца (тоннельных состояний) без операций, он переходит в постинфарктное («пост-ИМ») состояние, в котором риск послеоперационной смерти стабилизируется [3].

Для решения клинических задач процесс Маркова часто комбинируют с деревом решений. На рисунке

4 показано дерево решений, использующее процесс Маркова для экономической оценки генетического теста EML4-ALK и последующего лечения кризотинибом больных метастазирующим раком легких, у которых выявлен положительный результат теста.

Данная модель позволяет найти ответ на вопрос: «Насколько эффективны затраты на тестирование и последующее лечение онкологических больных в стадии метастазов с мутацией EML4-ALK?». Этот вопрос становится особенно актуальным в условиях: 1) отсутствия эффективного лечения онкологических больных с метастазами; 2) низкой частоты мутации EML4-ALK (2–7%) и 3) дорогостоящего лечения (стоимость кризотиниба – 2000 долл. США/неделю).

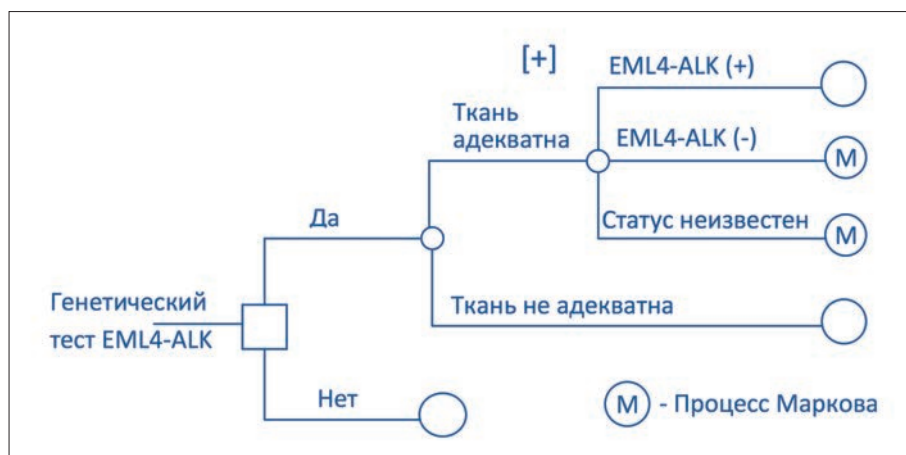


Рис. 4. Комбинация дерева решений с процессом Маркова.

ДРЕВО ЦИКЛА В ПРОЦЕССЕ МАРКОВА

Древо цикла (cycle tree) представляет собой процесс Маркова, в котором возможные события каждого цикла изображены в виде дерева вероятности (probability tree). Древо цикла обычно используется для более наглядной презентации процесса Маркова. Допустим, что пациент, находящийся в состоянии «здоров» (рис. 1), может умереть от ИМ, осложнений от других заболеваний или иных, не связанных с болезнью причин. Вероятность перехода из одного состояния в другое включает все эти элементы. На рисунке 5 показано древо вероятности для состояния «здоров», рассмотренного ранее.

В этом состоянии пациент может умереть от причин, не связанных с заболеванием, такими как трагический случай, возраст и т. д. Просчитаем возможные варианты событий: 1) если пациент не умирает от причин, не связанных с заболеванием, то у него может возникнуть ИМ, или могут появиться осложнения сопутствующего заболевания; 2) если с пациентом ничего не случается, то он остается в состоянии «здоров»; 3) если пациент умирает, то, как и все умершие пациенты, он переходит в абсорбирующее состояние «смерть». Подобное древо вероятности можно также использовать для состояния «болен». Совокупность состояний «здоров» и «болен» образует древо вероятности для всего процесса Маркова данного цикла. Как и в древе принятия решений, сумма вероятностей от начала до конечной точки равна вероятности перехода от начального до финального (абсорбирующего) состояния [3]. Методология расчета древа вероятности идентична симуляции когорты в модели Маркова. На старте когорты распределяется среди состояний согласно вероятностям модели. Затем производится расчет вероятности перехода па-

циента от начальной до конечной точки древа каждого состояния здоровья в данном цикле. С новым циклом начинается новое распределение когорты больных, и так до конца процесса, пока все пациенты не будут аккумулированы в абсорбирующем состоянии «смерть». Основное преимущество использования древа цикла – это возможность представления сложной клинической проблемы через серию небольших и удобных для понимания задач. Такой подход позволяет также проводить анализ чувствительности для отдельно взятого компонента модели, не затрагивая другие. В последние годы представление процесса Маркова в виде древа цикла становится все более популярным.

СИМУЛЯЦИИ В МОДЕЛИ МАРКОВА

В модели Маркова используются два вида симуляции: 1) симуляция когорты пациентов и 2) симуляция индивидуумов.

Симуляция когорты пациентов. Этот вид симуляции рассматривает гипотетическую когорту, например, из 1000 больных. Предполагается, что вся когорта начинает с первоначального состояния (старт) в момент времени «0». Графическое изображение процесса Маркова представлено на рисунке 6. Распределение пациентов по состояниям здоровья начинают с первого цикла процесса с помощью вероятности переходов, определяемых матрицей. Основной элемент симуляции когорты состоит в том, что вычисляется произведение доли когорты, находящейся в одном из состояний здоровья, на вероятность перехода в другое состояние. Проведение этого анализа через множество циклов позволяет определить количество пациентов в каждом состоянии здоровья за отдельный промежуток времени [5]. В таблице 2 приведены

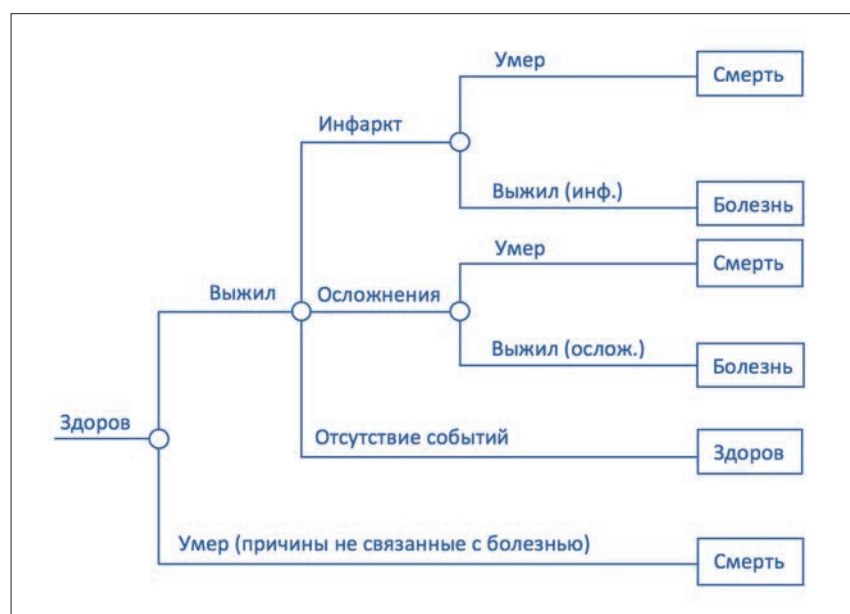


Рис. 5. Древо вероятности для состояния «здоров».

Источник: Sonnenberg [3].

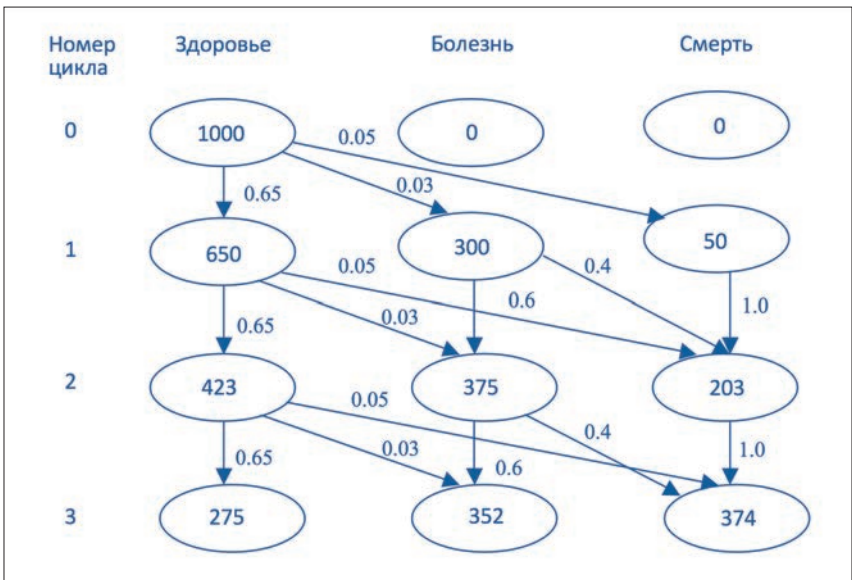


Рис. 6. Первые три цикла симуляции гипотетической когорты больных.

Таблица 2. Симуляция когорты

Цикл	Состояния			Сумма
	Здоровье	Болезнь	Смерть	
	1000			
1	650	300	50	1000
2	423	375	203	1000
3	275	352	374	1000
4	179	293	528	1000
5	116	230	654	1000
6	75	173	752	1000
7	49	126	825	1000
8	32	90	878	1000
9	21	64	915	1000
10	13	44	942	1000

Примечание: Вероятность болезни ($prSick$) = 0,3; вероятность смерти в состоянии «здоров» ($prDeathW$) = 0,05; вероятность смерти в состоянии «болен» ($prDeathS$) = 0,4; вероятность остаться в состоянии «здоров» ($prHealth$) = $1 - prSick - prDeathW$.
Источник: гипотетический пример.

результаты первых 10 циклов симуляции когорты, представленных на рисунке 6. Цифры в трех средних столбцах таблицы показывают количество пациентов в каждом из состояний здоровья, рассматриваемых в модели. Последний столбец показывает, что сумма всех пациентов в каждом состоянии равна их стартовому количеству (1000 пациентов), т. е. каждый пациент находится в определенном состоянии здоровья в любой момент времени.

Симуляция индивидуумов (микросимуляция). Другим видом симуляции, используемым в моделях Маркова, является микросимуляция (известная также как симуляция Монте-Карло первого порядка). В отличие от симуляции когорты, данный метод основан на том, что большое количество пациентов проходят через модель индивидуально (рис. 7).

Пути продвижения индивидуальных пациентов будут отличаться друг от друга случайными измене-

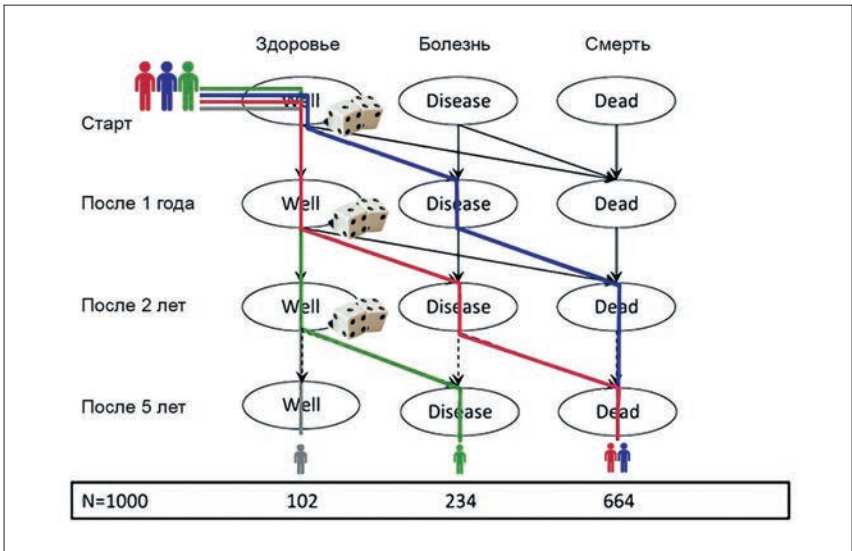


Рис. 7. Микросимуляция.
Источник: ISPOR-SMDM Task force [2].

Таблица 3. Сравнение методов симуляции когорты и микросимуляции

	Симуляция когорты	Микросимуляция
Применимость для разработки модели	Высокая (при условии ограничения кол-ва состояний здоровья)	Низкая
Возможность определения ошибок	Большая (при условии ограничения кол-ва состояний здоровья)	Малая
Доступность для использования неспециалистами	Высокая	Низкая
Отсутствие памяти (Свойство Маркова)	Да	Нет
Применимость для моделирования многочисленных подгрупп	Низкая	Высокая
Опасность быстрого увеличения количества состояний здоровья	Опасно	Неопасно
Распределение исходов	Возможно, но технически трудно	Предусмотрено
Учет истории болезни индивидуального пациента	Отсутствует	Предусмотрен
Наличие компьютерных программ	Имеются	Имеются (необходимы продвинутые знания)

Источник: ISPOR-SMDM task force [2].

ниями (random variation), отражающими те характеристики пациентов, которые влияют на вероятность перехода, а именно возраст, пол, сопутствующие заболевания и степень тяжести последних. Это позволяет учесть гетерогенность (разнообразие) моделируемых пациентов и более объективно отразить реальную ситуацию. Проходя по всей модели, каждый пациент генерирует затраты и исходы. Например, пациент может находиться на протяжении 10 лет в состоянии «здоров», затем перед смертью прожить 4 года в состоянии «болен». Этот период для данного индивидуума составит 13,2 лет качественной жизни при затратах 12 000 долл. Другой пациент прожил 4 года в состоянии «здоров» и перед смертью 2 года в состоянии «болен»; в этом случае «накопление» качественной жизни составило 5,6 лет, и потребовались затраты в размере 15 000 долл. Усредненные значения затрат и эффектов, рассчитанные на огромное количество пациентов (обычно не менее 10 000), и будут представлять собой результаты микросимуляции.

Сравнение методов симуляции. Преимущества и недостатки микросимуляции и симуляции когорты больных приведены в таблице 3. Основное преимущество метода индивидуальной симуляции состоит в возможности моделирования гетерогенности пациентов, проявляющейся выраженной вариантноcтью и стандартными отклонениями параметров. Однако при проведении анализов «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» применяется в основном не микросимуляция, а моделирование когорты, поскольку данный метод позволяет выполнять моделирование с использованием обычных офисных программ (Excel) и отличается простотой расчетов и прозрачностью анализа. Сравнения результатов этих двух методов симуляции выявили лишь незначительные различия; так, при симуляции когорты, показав-

тель приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) составил 7931 долл. на год качественной жизни, а при индивидуальной симуляции – 8059 долл. на год качественной жизни [5]. Преимуществом метода симуляции когорты является точность результатов для любого выбранного цикла модели, тогда как индивидуальная симуляция из-за изменчивой природы выбора, основанной на случайности, никогда не дает 2 одинаковых результатов. К другим преимуществам симуляции когорты относятся эффективность и удобство нахождения возможных ошибок модели.

В заключение следует отметить, что модели Маркова служат действенным инструментом для принятия решений в здравоохранении. Важным преимуществом этих моделей является возможность моделирования прогрессирования болезни с течением времени. Несмотря на некоторые ограничения, модели Маркова позволяют оценивать затраты и эффекты, т. е. получать результаты полезные для лиц, принимающих решение. В Приложении к настоящей статье представлены рекомендации рабочей группы ISPOR-SMDM [2], следование которым позволит построить обоснованную и прозрачную модель Маркова для принятия решений в здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drummond M., Sculpher M., Torrance G. W., et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2005: 294.
2. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. Value Health. 2012 Sep-Oct; 15(6): 812–820.
3. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. 1993 Oct-Dec; 13(4): 322–338.
4. Kuntz K. M., Weinstein M. C. Modelling in economic evaluation. in: M. Drummond, A. McGuire (Eds.) Economic evaluation in health care-merging theory with practice. Oxford University Press, Oxford; 2001: 141–171.

5. Briggs A., Sculpher M. Introducing Markov models for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13(4): 397–409.
6. Naimark D. M. J., Bott M., Krahn M. The half-cycle correction explained: Two alternative pedagogical approaches. *Med Decis Making*. 2008; 28: 706.

REFERENCE

1. Drummond M., Sculpher M., Torrance G. W., et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2005: 294.
2. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value Health*. 2012 Sep-Oct; 15(6): 812–820.
3. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993 Oct-Dec; 13(4): 322–338.
4. Kuntz K. M., Weinstein, M. C. Modelling in economic evaluation. in: M. Drummond, A. McGuire (Eds.) *Economic evaluation in health care-merging theory with practice*. Oxford University Press, Oxford; 2001: 141–171.
5. Briggs A., Sculpher M. Introducing Markov models for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13(4): 397–409.
6. Naimark D. M. J., Bott M., Krahn M. The half-cycle correction explained: Two alternative pedagogical approaches. *Med Decis Making*. 2008; 28: 706.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

старший аналитик, фармакоэкономическая группа онкологического комитета провинции Онтарио, д-р экон. наук

Джалалова Дильфуза Хамидовна

научный ассистент, фармакоэкономическая группа онкологического комитета провинции Онтарио, канд. пед. наук

Джефри Стюарт Хоч

директор фармакоэкономической группы онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто, Ph. D

Адрес для переписки:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194

E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

Writing committee:

Djalalov Sandjar Chingizovich

Senior Analyst, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Doctor of Economics

Djalalova Dिल्фуза Khamodovna

Research Assistant, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Candidate of Pedagogy

Jeffrey Stewart Hoch

Director of Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Associate Professor, University of Toronto, Ph. D

Address for correspondence:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department
M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194

E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

РЕКОМЕНДАЦИИ

Группы по внедрению передовых технологий ISPOR-SMDM [2]

Модели Маркова, или моделирование переходных состояний здоровья, рекомендуется использовать в условиях, когда клиническую проблему можно выразить в виде состояний здоровья и отсутствуют взаимодействия между индивидами и закрытая³ популяция больных.

Выбор типа модели

Прежде чем сделать выбор между симуляцией когорты и симуляцией индивидуальных пациентов, необходимо детально изучить характеристику популяции моделируемых больных, включая все потенциальные состояния здоровья, возможные клинические процессы и истории болезни, поскольку эти данные в совокупности определяют вероятность перехода из одного состояния в другое, полезность состояний здоровья и затраты. Симуляция когорты пациентов применима в случае, если клиническая проблема может быть представлена небольшим количеством состояний здоровья, включающих все характеристики больных и историю течения болезни. Симуляция индивидуальных пациентов используется тогда, когда клиническую проблему невозможно представить небольшим количеством состояний здоровья. Преимуществом метода симуляции индивидуальных больных является возможность моделировать персональные характеристики в виде постоянных параметров и оценивать динамику вмешательства в условиях, когда принимаемое решение зависит от прошлых и настоящих характеристик пациентов. К недостаткам моделирования на индивидуальном уровне относятся большие затраты компьютерного времени на проведение расчетов, особенно при вероятностном анализе чувствительности (probabilistic sensitivity analysis).

Структура модели

Различают несколько видов медицинского вмешательства: одиночное (хирургическая операция или вакцинация); постоянное во времени (медикаментозное лечение) и динамическое (после первой линии терапии идет вторая и т. д.). **Начальная когорта больных** определяется демографическими и клиническими характеристиками, влияющими на вероятность перехода, в том числе показателями состояния здоровья, необходимостью значительных затрат и качеством

жизни больных. Концептуализация модели должна начинаться с **определения состояний здоровья** пациента, которые отражают течение болезни, включая переходы между этими состояниями при наличии или отсутствии медицинского вмешательства. Состояния здоровья должны быть взаимоисключающими, т. е. любой пациент когорты может находиться только в одном из состояний в течение каждого цикла. В то же время состояния здоровья должны адекватно отражать выгоды и вред от любых вмешательств. Это свойство состояний характеризует их значение (например, качество жизни) и позволяет выявлять изменения в вероятности перехода. Состояние здоровья в моделях является гомогенным, т. е. каждый пациент, находящийся в этом состоянии, обладает одинаковой вероятностью перехода. В случае если необходимо отразить историю болезни (предыдущие состояния здоровья или время нахождения в нынешнем состоянии), то соответствующие состояния, которые содержат эту информацию, должны быть включены в модель. Например, риск инфаркта миокарда (ИМ) зависит от наличия прежних случаев этого заболевания. Тогда при моделировании когорты больных с ИМ стартовые состояния здоровья будут разделены на (1) «отсутствие предшествовавшей болезни, не было ИМ» и (2) «наличие предшествовавшей болезни, был ИМ».

Другим важным моментом в моделировании является внесение в модель ранних или краткосрочных событий, произошедших до основного медицинского вмешательства. Для этого используется древо решений, которое включают в модель до начала процесса Маркова. Такой подход применяется при моделировании диагностических тестов с последующим лечением или различных видов лечения, ограниченных по времени.

Состояния здоровья должны адекватно отражать **типы медицинского вмешательства** (профилактика заболевания, скрининг, диагностика и лечение) а также выгоды и вред от подобного вмешательства.

При моделировании **профилактики заболеваний** методом симуляции когорты уровни факторов риска в целевой популяции должны быть отражены в состояниях здоровья до болезни, тогда как при использовании микросимуляции – в переменных отслеживания⁴ (tracker variables). Поскольку имеющиеся факторы риска часто

³ Под закрытой популяцией больных имеется в виду популяция, ограниченная характеристиками моделируемых пациентов и исключающая добавление новых пациентов в исследуемую когорту.

⁴ Переменные отслеживания (tracker variables) содержат информацию об истории болезни пациента.

оказываются предвестниками будущих событий, очень важно, чтобы они были подробно представлены в определенных состояниях здоровья или с помощью переменных отслеживания. Модели профилактики не требуют детальной оценки состояния после болезни, но требуют адекватного отражения элементов болезни. Эффективным подходом считается разработка модели профилактики заболеваний на основе уже существующих моделей лечения этих заболеваний и принятых в процессе Маркова исходов (затраты или выживаемость).

Модель оценки скрининга определяет состояния здоровья, отражающие процесс болезни и сам скрининг. Следует избегать использования только данных о вероятном количестве позитивных больных при скрининге, т. к. они не полностью отражают вероятность болезни. Например, при скрининге онкологических заболеваний состояния в модели должны показывать различия между случаями, выявленными в процессе скрининга, с помощью диагностических тестов или на основании симптомов. При моделировании индивидуальных случаев с различными временными интервалами скрининга удобнее использовать метод микросимуляции, отображающий историю скрининга в виде переменных отслеживания.

Модель оценки диагностики рассматривает различные стратегии тестирования и исходы этих стратегий, для чего используется древо принятия решений с последующим переходом в процесс Маркова. В случае если оценки последовательных тестов, определяющие прогнозы, меняются со временем, это должно быть отражено в состояниях здоровья или в переменных отслеживания.

В моделях оценки терапевтических стратегий требуется точно и подробно представлять эффект лечения болезни; например снижение риска рецидива или смерти, замедление прогрессирования болезни. Необходимо также показывать возможное негативное влияние медицинского вмешательства на прогнозы. Долгосрочная эффективность лечения и затраты сильно зависят от разнообразных, меняющихся со временем характеристик пациентов. Как следствие, многие виды лечения в настоящее время «персонализированы» и проводятся в соответствии с динамикой болезни (примеры тому — подбор дозировок, назначение второй линии терапии, оценки эффективности лечения, реакций на лекарства и побочных эффектов). Такого рода динамические характеристики должны быть отражены в модели в состояниях здоровья или в переменных отслеживания.

Все пациенты когорты, находящиеся в одинаковом состоянии здоровья, должны обладать и одинаковой **вероятностью перехода**. Характеристики, которые определяют когорту в начале процесса моделирования, а именно возраст, пол, сопутствующие и предшествующие заболевания и т. д., обычно не включают в определение состояния здоровья, если они не меняются с те-

чением времени. Если же, например, когорта больных имеет несколько сопутствующих заболеваний, то со временем может появиться еще одно, и для того чтобы это учесть, необходимо указать наличие таких заболеваний в состояниях здоровья. Параметры, которые влияют на вероятность перехода, но не были известны при определении состояния здоровья (например, генетическая мутация) могут создать погрешность неоднородности (heterogeneity bias), поэтому включение таких параметров должно быть рассмотрено при построении модели.

Временной горизонт модели должен быть достаточным, чтобы охватить все эффекты и затраты, относящиеся к решаемой клинической проблеме. Временной горизонт зависит от количества циклов и промежутка времени, в течение которого отслеживается когорта. Обычной практикой считается моделирование когорты до возраста более ста лет (120 лет) или до смерти основной части (99,9%) когорты. В случае если медицинское вмешательство влияет на смертность, временной горизонт должен быть равным продолжительности жизни, чтобы можно было установить, насколько удалось продлить жизнь пациенту.

Продолжительность цикла должна быть достаточной, чтобы описать частоту клинических событий и медицинского вмешательства. Выбор продолжительности цикла должен базироваться на клинической проблеме и ожидаемой продолжительности жизни. Продолжительность цикла должна позволять переход из одного состояния в другое в соответствии с клинической проблемой и эффектом от вмешательства (например, модель по оценке ежемесячного скрининга требует, чтобы цикл был не дольше одного месяца). В то же время продолжительность цикла должна быть довольно короткой, но такой, чтобы события происходили как минимум один раз за цикл. Короткие циклы дают большую приближенность к ожидаемой продолжительности жизни, чем длинные. Если ожидаемая продолжительность жизни невелика (из-за тяжелого состояния или преклонного возраста больного), то следует использовать более короткие циклы, даже если клиническая проблема этого не требует. Короткие циклы всегда гарантируют более точные результаты, к тому же при возрастании количества циклов минимизируется ошибка в расчетах.

Компоненты модели переходных состояний, отражающие одну и ту же клинику болезни, не должны повторяться, а должны быть объединены в одну структуру по всей модели, т. е. быть симметричными. Симметричные модели являются гарантией того, что процесс болезни представлен последовательно во всех стратегиях. К примеру, при сравнении катетеризации сердца и последующего лечения, основанного на результатах этой процедуры, с альтернативным методом лечения необходимо показать реальный статус болезни, даже если он не представлен в альтернативном методе лечения. В противном случае — из-за

игнорирования процесса болезни можно получить субъективный результат при проведении анализа чувствительности.

Данные

Для решения клинической задачи оценки вероятности перехода и эффекта от медицинского вмешательства должны быть взяты из наиболее достоверного и репрезентативного источника данных. Идеальным вариантом считается, если вероятность перехода, отражающая природу заболевания, получена в эпидемиологических исследованиях населения. Для определения вероятности перехода можно также использовать результаты клинического исследования контрольных групп, хотя эти данные могут быть менее представительными из-за ограниченности критериев отбора участников. Если имеется несколько источников, то итоговые результаты систематических обзоров и мета-анализов считаются наилучшими источниками данных для определения вероятности перехода или оценки состояния здоровья. При отсутствии систематических обзоров по исследуемой проблеме детальная таблица с описанием исходных данных для расчета ключевых параметров, включая интервалы для анализа чувствительности, должна быть представлена в приложении.

Также в исследовании должны быть представлены методы и предположения (assumptions), использованные для определения вероятности перехода и эффекта медицинского вмешательства. Вероятность перехода и частота событий (rates) должны быть использованы по назначению. Пересчет вероятности перехода из одной временной единицы в другую должен проводиться с использованием частоты событий, причем эту величину не следует выражать в процентах. Чтобы избежать путаницы, недопустимо заменять термин «вероятность» на «частоту событий». Следует указывать на функциональную связь между причинами смерти – заболеванием, и другими факторами. Если параметры эффективности вмешательства основываются на результатах длительных клинических наблюдений (observational studies), то нужно учитывать возможное влияние на эти данные каких-то дополнительных факторов (помех), возникших в процессе таких исследований. Особенно это касается оценки меняющейся во времени эффективности вмешательства. Данные об эффектах медицинского вмешательства, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, должны быть скорректированы (с учетом помех) путем использования многовариантной регрессии или показателя предрасположенности (propensity score).

Данные, взятые из клинических исследований, ограничены продолжительностью этих исследований во времени. Так, при экстраполяции клинических показателей за временные пределы исследований, нельзя напрямую использовать общее снижение смертности (all-cause mortality), поскольку смертность от не связанных

с заболеванием причин, будет увеличиваться с возрастом пациента. Если данные о смертности от заболевания отсутствуют, то можно использовать относительное снижение этого показателя, обеспечив консервативную оценку пользы от лечения.

В моделях оценки профилактических и терапевтических вмешательств следует избегать одновременного использования показателей прогрессирования болезни и повышения смертности, т. к. это может привести к дублированию подсчета. Чтобы получить корректную оценку результаты модели нужно сопоставить с фактическими данными клинических исследований.

Если неизвестно, когда произошел переход во время цикла, то предполагается, что это случилось в середине цикла. Для того чтобы это учесть, используется метод, получивший название «коррекция полувцикла» (half-cycle correction) [6]; он применяется при оценке затрат и эффективности в первом и в конечном цикле, но при условии, что в модели не используется горизонт времени, равный продолжительности жизни.

Для получения стабильного результата при микросимуляции количество симулируемых индивидуумов должно быть достаточным, чтобы генерировать стабильные показатели. Стабильность результатов модели оценивается по данным расчета вариантности после нескольких запусков модели с одинаковым числом индивидуумов. Вариантность должна быть намного меньше ожидаемой разницы между стратегиями.

Графическая презентация модели Маркова помогает показать ключевую структуру с состояниями здоровья и возможными переходами. Для этого используют два типа диаграмм: с изображением кругов, или «сфер» (bubble), и в виде древа цикла Маркова. В статьях представляется схематическая модель с несколькими сферами и векторами, показывающими переходы между ними. Презентация промежуточных результатов помогает продемонстрировать обоснованность и достоверность (валидацию) модели клиницистам, эпидемиологам и лицам, принимающим решение. К таким результатам относятся: количество инцидентов за фиксированный промежуток времени (например, риск за 10 лет), среднее количество событий на протяжении жизни пациента, доля первоначальной когорты пациентов, испытавших 2 и более событий на протяжении жизни, и средний возраст, когда произошло первое событие. Полезным также считается представление итоговых данных модели, показывающих, сколько времени провел пациент в определенном состоянии здоровья (например, в моделях по предотвращению инсульта можно определить среднее количество времени от первого инсульта до смерти больного). Поскольку модель Маркова позволяет показать время наступления того или иного события, результаты могут быть также представлены в виде моделируемой вероятности или кривой дожития и напрямую сравниваться с кривой дожития, полученной в клинических исследованиях.

Организация структурирования и сопровождения проектов государственно-частного партнерства в Самарской области

А. С. Навасардян¹, О. В. Майоров², Д. В. Еськина², М. В. Колобов¹, Н. Н. Навасардян³

¹ Министерство здравоохранения Самарской области, г. Самара, Россия

² Министерство экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области, г. Самара, Россия

³ НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО РЖД, г. Самара, Россия

В статье описываются основные подходы к структурированию и сопровождению реализации проектов государственно-частного партнерства (ГЧП) в Самарской области, приводятся примеры реализации и краткое описание проектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: государственно-частное партнерство, ГЧП, структурирование, сопровождение, Самарская область.

Structuring and Tracking Management of Public-Private Partnership Projects in Samara Region

A. S. Navasardyan¹, O. V. Mayorov², D. V. Eskina², M. V. Kolobov¹, N. N. Navasardyan³

¹ Ministry of Health of Samara Region Samara, Samara, Russia

² Ministry of Economic Development, Investment and Trade of Samara Region Samara, Samara, Russia

³ «Road Clinical Hospital at the Samara Station», JSCo «RZD» Samara, Russia

The article touches upon key approaches to structuring and implementation tracking of public private partnership (PPP) projects in Samara region, the examples of implementation are given as well as short project description.

KEYWORDS: public private partnership, PPP, structuring, process tracking, Samara region.

Реализация проектов государственно-частного партнерства (ГЧП) предполагает заключение коммерческих контрактов (соглашений) между органами власти (государственной или муниципальной) и частными компаниями в сфере разработки, строительства, финансирования и работы объектов общественной инфраструктуры, а также в сфере предоставления услуг, которые традиционно принадлежали к государственному сектору.

В данной модели сотрудничества рассматривается либо партнерство между государственной властью и частными компаниями исключительно на основании контракта, либо создание компании для реализации проекта путем вовлечения как государственного, так и частного секторов.

К сожалению, в России на сегодняшний день нет федерального закона о государственно-частном партнерстве.

В то же время на федеральном уровне принят ряд нормативно-правовых актов, которые фактически регулируют взаимодействие государственных структур и бизнеса при различных видах хозяйственной деятельности. Речь идет о таких документах, как:

- Федеральный закон от 21.07.2005 № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях»;
- Федеральный закон от 25.02.1999 № 39-ФЗ «Об инвестиционной деятельности в Российской Федерации, осуществляемой в форме капитальных вложений»;
- Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»;
- Федеральный закон от 18.07.2011 № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг по отдельным видам юридических лиц»;

- Федеральный закон от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»;
- Федеральный закон от 26.07.2006 № 135-ФЗ «О защите конкуренции»;
- Федеральный закон от 22.07.2005 № 116-ФЗ «Об особых экономических зонах»;
- Федеральный закон от 17.05.2007 № 82-ФЗ «О банке развития».

Особенности правового режима ГЧП определяются положениями бюджетного, инвестиционного, таможенного и налогового законодательства. Правовое применение ГЧП возможно через различные правовые конструкции:

- концессионные соглашения;
- соглашения о разделе продукции (СРП);
- инвестиционные договоры (меморандумы) с определением прав на создаваемые объекты;
- арендные договоры с инвестиционными обязательствами;
- договоры о совместной деятельности;
- различные смешанные договоры.

Отсутствие на федеральном уровне полноценной нормативно-правовой базы, регулирующей привлечение частных инвестиций для реализации проектов, предопределило принятие необходимых нормативно-правовых актов на уровне субъектов РФ. В настоящее время, по данным министерства здравоохранения РФ, более чем в 60 субъектах РФ приняты региональные законы о ГЧП, которые регламентируют реализацию проектов ГЧП в условиях отсутствия федерального законодательства.

Для реализации проектов государственно-частного партнерства необходимо создание специализированного уполномоченного органа по работе с проектами ГЧП государственной или смешанной формы собственности. Возможны следующие варианты формирования такого органа:

- Совместная компания, представляющая собой коммерческую организацию, где, например, государству и частному сектору принадлежит по 50% собственности. В России это может быть ОАО с участием государственной структуры;
- Государственная компания с правлением, состоящим из государственных и частных лиц;
- Государственное учреждение (агентство). В России государственные агентства уже существуют на региональных уровнях при департаментах или министерствах;
- Отдел в составе министерства или департамента.

В Самарской области уполномоченным органом по работе с проектами ГЧП постановлением Правительства области определено министерство экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области.

Разработаны и приняты два региональных закона и ряд нормативно-правовых актов, регламентирующих инициацию, структурирование и сопровождение проектов ГЧП:

- Закон Самарской области от 16.03.2006 № 19-ГД «Об инвестициях и государственной поддержке инвестиционной деятельности в Самарской области»;
- Закон Самарской области от 02.07.2010 № 72-ГД «Об участии Самарской области в государственно-частных партнерствах»;
- Постановление Правительства Самарской области от 19.09.2013 № 493 «О мерах по развитию государственно-частного партнерства на территории Самарской области» (вместе с «Порядком подготовки проектов, основанных на принципах государственно-частного партнерства и планируемых к реализации на территории Самарской области»);
- Постановление Правительства Самарской области от 12.02.2014 № 65 «Об утверждении Порядка взаимодействия органов исполнительной власти Самарской области при организации проведения конкурсов на право заключения концессионных соглашений, а также конкурсов в целях замены лиц по концессионным соглашениям»;
- Постановление Правительства Самарской области от 18.09.2014 № 582 «О порядке заключения инвестиционного меморандума между Правительством Самарской области и организациями, реализующими на территории Самарской области инвестиционные проекты».

Указанный выше закон от 16.03.2006 «Об инвестициях и государственной поддержке инвестиционной деятельности в Самарской области» был принят в целях стимулирования и развития инвестиционной деятельности на территории области. Закон гарантирует равную защиту прав, интересов и имущества инвесторов независимо от организационно-правовых форм инвестиций и форм собственности, устанавливает принципы взаимодействия инвесторов с органами государственной власти Самарской области, определяет формы и методы государственной поддержки инвестиционной деятельности, а также расширяет экономические и организационные формы государственной поддержки инвесторов.

Разработка закона была вызвана необходимостью приведения инвестиционного законодательства Самарской области в соответствие с изменениями Федерального Закона «Об инвестиционной деятельности в Российской Федерации в форме капитальных вложений», а именно с изменениями, внесенными статьей 114 Федерального Закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ и вступивших в силу с 1 января 2005 г.; другой целью разработки регионального закона было повышение эффективности прямого участия органов государст-

венной власти Самарской области в инвестиционной деятельности и совершенствование отдельных форм государственной поддержки.

Закон предусматривает финансирование из областного бюджета разработки, утверждения и осуществления межмуниципальных инвестиционных проектов и проектов инвестиций в объекты государственной собственности Самарской области. Разработанная в процессе реализации проектов технико-экономическая документация будет являться собственностью Самарской области и может быть использована в виде вклада в уставный (складочный) капитал организации, реализующей инвестиционный проект.

Данная форма прямого участия органов государственной власти Самарской области в инвестиционной деятельности способствует повышению социально-экономического развития территории и в качестве одного из методов ГЧП может быть использована при реализации крупных инфраструктурных инвестиционных проектов или при применении концессионных механизмов в различных областях.

Впервые в рамках организационной поддержки инвестиционной деятельности Правительством Самарской области был создан институт государственных кураторов инвестиционных проектов; цель этого нововведения – оказывать крупным инвесторам содействие в решении процедурных вопросов организации бизнеса в Самарской области и в преодолении административных барьеров.

С крупными инвесторами, реализующими на территории Самарской области инвестиционные проекты стоимостью свыше 650 млн руб., Правительство Самарской области предполагает заключать инвестиционные меморандумы, в соответствии с которыми им будет устанавливаться режим наибольшего благоприятствования на период окупаемости инвестиционных проектов. Кроме того, инвестиционный меморандум закрепляет взаимные обязательства и ответственность сторон, включая финансовые обязательства и социальную ответственность инвесторов.

Введенная в закон Правительством Самарской области норма по согласованию бизнес-плана инвестиционного проекта – шаг, направленный на повышение контроля за предоставленными инвесторам налоговыми льготами при сохранении заявительного принципа предоставления налоговых льгот.

Закон Самарской области от 02.07.2010 № 72-ГД «Об участии Самарской области в государственно-частных партнерствах» был разработан и принят в целях выполнения следующих задач: комплексное развитие территории области и повышение эффективности как эксплуатации государственного имущества и имущественных комплексов Самарской области, так и реализации крупных общественно значимых инфраструктурных и инновационных проектов с при-

влечением финансовых, организационных и технологических возможностей частного бизнеса. Закон устанавливает принципы и условия участия Самарской области в проектах ГЧП и регулирует отношения, возникающие при подготовке, заключении, исполнении и прекращении соглашений о государственно-частном партнерстве, реализуемых в Самарской области.

Целями участия области в таких партнерствах является создание (реконструкция) и эксплуатация объектов транспортной инфраструктуры, системы коммунального хозяйства, энергоснабжения, связи и телекоммуникаций, системы здравоохранения, объектов образования, культуры и социального обслуживания, а также объектов инновационной инфраструктуры, туризма и спорта.

Для реализации этих целей Самарская область может предоставлять партнеру земельные участки и находящееся в собственности области недвижимое и движимое имущество.

Согласно закону, решение о заключении соглашения о государственно-частном партнерстве принимается Правительством Самарской области на основе предложений органов исполнительной власти, в компетенции которых находится объект соглашения.

Решением о заключении соглашения утверждается форма участия Самарской области в проекте ГЧП, состав и описание объекта соглашения, существенные условия соглашения, конкурсная документация, исполнительный орган государственной власти Самарской области, уполномоченный на заключение и исполнение соглашения, и состав конкурсной комиссии, проводшей конкурс на право заключения соглашения.

В законе закреплён порядок проведения конкурса на право заключения соглашений о ГЧП, состав конкурсной документации и критерии конкурсного отбора. Рассматривается также возможность заключения соглашения без проведения конкурса.

Отбор осуществляется конкурсной комиссией путем оценки конкурсного предложения по созданию объекта соглашения, а также по качественным и количественным критериям в соответствии с методикой оценки эффективности использования средств областного бюджета, направляемых на капитальные вложения.

Формирование законодательства, регламентирующего государственно-частное партнерство, способствует осуществлению на территории области проектов, основанных на принципах ГЧП, в различных сферах, в том числе и в сфере здравоохранения. Принятие указанного закона позволило законодательно закрепить комфортные условия для инвестирования в долгосрочные проекты, реализуемые на территории Самарской области, и создать дополнительные гарантии для инвесторов.

Постановление Правительства Самарской области от 19.09.2013 № 493 «О мерах по развитию госу-



Рис. 1. Этапы реализации проектов государственно-частного партнерства (ГЧП) в Самарской области.

Сокращения: МЭРИТ – министерство экономического развития, инвестиций и торговли; НПА – нормативно-правовой акт; СО – Самарская область.

дарственно-частного партнерства на территории Самарской области» регламентирует порядок, который определяет систему взаимодействия областных органов исполнительной власти, органов местного самоуправления, государственных учреждений и потенциальных частных партнеров при подготовке и рассмотрении документов, необходимых для принятия решений о реализации проектов ГЧП, на территории Самарской области, в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации и Самарской области.

В Постановлении определен понятийный аппарат с разъяснением следующих терминов:

- инициатор проекта ГЧП – орган исполнительной власти Самарской области, представивший в соответствии с настоящим Порядком предложение по реализации проекта ГЧП;
- уполномоченный орган – министерство экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области, уполномоченное проводить подготовку, координацию и сопровождение проектов ГЧП, планируемых к реализации на территории Самарской области;
- участники проекта ГЧП – представители органов исполнительной власти Самарской области и (или) органов местного самоуправления в Самарской области в соответствии с отраслевой и территориальной принадлежностью проекта ГЧП, привлекаемые к реализации проектов ГЧП;

- реестр проектов ГЧП – документ, содержащий информацию о перечне проектов ГЧП, принятых к рассмотрению, планируемых к реализации и (или) реализуемых на территории Самарской области. Форма реестра утверждается приказом уполномоченного органа;
- концепция проекта ГЧП – документ, содержащий краткое описание проекта ГЧП, характеристики и социально-экономические особенности его реализации в соответствии с настоящим Порядком;
- сопровождение проекта ГЧП – оказание информационно-консультативного и организационного содействия инициаторам проектов ГЧП, реализующим и (или) планирующим реализацию таких проектов на территории Самарской области;
- мониторинг реализации проекта ГЧП – процесс наблюдения за ходом реализации проекта ГЧП, осуществляемый на постоянной основе в течение всего периода выполнения проекта ГЧП и включающий сбор, анализ и оценку информации о ходе реализации проекта ГЧП.

Для реализации проектов ГЧП определен уполномоченный орган – министерство экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области. В структуру уполномоченного органа введено управление ГЧП.

Уполномоченный орган:

- осуществляет совместно с инициатором проекта ГЧП подготовку и рассмотрение документов, необходимых для принятия решения о реализации проекта;

- осуществляет постоянный мониторинг процесса подготовки документов, необходимых для реализации проектов ГЧП;
- разрабатывает индивидуальные схемы реализации проектов ГЧП;
- осуществляет сопровождение проекта ГЧП;
- ведет реестр проектов ГЧП.

Определены этапы подготовки проектов ГЧП, планируемых к реализации на территории Самарской области (рис. 1):

- 1 этап – инициация проекта государственно-частного партнерства и его первичное рассмотрение;
- 2 этап – разработка концепции проекта;
- 3 этап – принятие решения о согласовании реализации (или доработке) проекта ГЧП и мониторинг реализации проекта.

Определен порядок инициации проектов ГЧП и его первичного рассмотрения.

Основанием для первичного рассмотрения предложения о реализации проекта ГЧП являются поступившее в адрес уполномоченного органа письменное обращение инициатора проекта по вопросам, связанным с планируемым к реализации на территории Самарской области проектом ГЧП, а также поручение губернатора Самарской области или вице-губернатора – председателя Правительства Самарской области.

Предложение инициатора проекта ГЧП должно содержать:

- предварительное наименование проекта;
- информацию о соответствии проекта приоритетам и целям, определенным документами стратегического планирования;
- обоснование социальной значимости решения вопроса и характеристика проблемы, на решение которой направлен проект;
- сведения о предлагаемом месторасположении объектов, вовлекаемых в реализацию проекта;
- формы имущественного и финансового участия Самарской области в проекте;
- предварительную оценку совокупного объема средств, необходимых для реализации проекта;
- описание предполагаемого конечного результата реализации проекта;
- иные сведения, необходимые для всесторонней и полной оценки предложения.

Письменное обращение инициатора проекта ГЧП предварительно рассматривается уполномоченным органом совместно с участниками проекта в течение 45 дней со дня поступления обращения. По итогам предварительного рассмотрения и с учетом заключений, представленных участниками проекта ГЧП, уполномоченный орган в течение 30 дней формирует сводное заключение о целесообразности (нецелесообразности) реализации данного проекта. Уполномоченный орган вправе запрашивать у инициатора проекта дополни-

тельные документы, материалы и разъяснения, необходимые для подготовки сводного заключения по представленному предложению инициатора проекта. В случае если сводное заключение подтверждает целесообразность реализации проекта, то уполномоченный орган в течение 15 дней принимает решение о подготовке концепции предложенного проекта.

Формирование сводного заключения о нецелесообразности реализации проекта ГЧП осуществляется при наличии хотя бы одного из следующих оснований:

- несоответствие предложения инициатора проекта ГЧП приоритетам социально-экономического развития Самарской области, указанным в стратегиях, программах и концепциях социально-экономического развития Самарской области на среднесрочный и долгосрочный периоды;
- наличие заключения, представленного участником проекта ГЧП, о нецелесообразности реализации проекта;
- наличие сведений, представленных инициатором проекта ГЧП, указывающих на невозможность реализации такого проекта на принципах государственно-частного партнерства.

В последнем случае в течение 15 дней уполномоченный орган направляет инициатору проекта сводное заключение о нецелесообразности реализации проекта с указанием причин такого решения.

После устранения причин, препятствующих реализации проекта ГЧП, допускается повторное обращение инициатора проекта. Такая возможность предусмотрена в утвержденном Порядке.

Уполномоченный орган на основании сводного заключения о целесообразности (нецелесообразности) реализации проекта ГЧП в течение 5 дней включает сведения о проекте в реестр проектов ГЧП.

В случае принятия решения о подготовке концепции проекта ГЧП уполномоченный орган в течение 15 дней формирует межведомственную рабочую группу, состав которой устанавливается в соответствии с отраслевой и территориальной принадлежностью проекта и утверждается приказом уполномоченного органа.

Межведомственная рабочая группа обеспечивает:

- координацию совместной деятельности участников проекта ГЧП;
- выработку предложений по решению организационных, финансовых, технических и правовых вопросов, возникающих при подготовке концепции проекта;
- разработку и согласование концепции проекта;
- проведение переговоров с потенциальными и действующими участниками проекта и с иными заинтересованными лицами.

Разрабатываемая концепция проекта ГЧП содержит:

- а) сведения, указанные в предложении инициатора проекта;

б) параметры проекта, а именно:

- предполагаемые сроки реализации проекта;
- предварительную оценку совокупного объема и структуры инвестиций, необходимых для реализации проекта, с указанием возможных источников и сроков финансирования;
- сведения об имуществе Самарской области, вовлекаемом в хозяйственный оборот при реализации проекта, и (или) характеристики необходимого для реализации проекта земельного участка (участков);
- сведения об окупаемости вложенных инвестиций после реализации проекта;
- краткое описание технологий, требующихся для реализации проекта, а также степень использования наукоемких, энергосберегающих, ресурсосберегающих технологий;
- сведения о наличии (отсутствии) проектно-сметной документации и положительного заключения государственной экспертизы на нее;
- описание товаров и (или) услуг (работ), которые будут производиться и (или) предоставляться (выполняться) в результате реализации проекта;
- анализ экономической эффективности планируемого способа реализации проекта по сравнению с иными способами его реализации (включая уровень затрат, соотношение цены и качества, эффективность расходования бюджетных средств Самарской области);
- информацию о реализации в других регионах РФ аналогичных по технико-экономическим показателям проектов ГЧП в соответствующей отрасли;
- план–график мероприятий по реализации проекта;
- информацию о подготовке необходимой организационно-правовой документации, проведения конкурсных или иных процедур в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами РФ и Самарской области;
- иные материалы и сведения по усмотрению инициатора проекта, необходимые для разработки его концепции.

Межведомственная рабочая группа в течение 60 дней разрабатывает и согласовывает концепцию проекта, после чего направляет ее на рассмотрение руководителю уполномоченного органа.

По результатам рассмотрения концепции проекта руководитель уполномоченного органа в течение 10 дней принимает решение либо о представлении концепции данного проекта губернатору Самарской области, либо о доработке концепции проекта.

Решение о доработке концепции проекта ГЧП принимается в следующих случаях:

1. Если по результатам рассмотрения документов межведомственной рабочей группой сформировано заключение о нецелесообразности реализации проекта. В этом случае уполномоченный орган направ-

ляет инициатору проекта в течение 15 дней заключение о нецелесообразности реализации проекта с указанием причин такого решения. После устранения причин, препятствующих реализации проекта, допускается повторное обращение инициатора проекта ГЧП в соответствии с утвержденным порядком;

2. Если по результатам рассмотрения документов вновь выявленные сведения указывают на невозможность реализации данного проекта на принципах ГЧП. В этом случае инициатор проекта разрабатывает и представляет на рассмотрение межведомственной рабочей группы скорректированную информацию и материалы для модификации концепции проекта ГЧП. После устранения причин, указанных в настоящем пункте, межведомственная рабочая группа совместно с инициатором проекта в течение 15 дней дорабатывает концепцию проекта ГЧП.

Уполномоченный орган на основании решений, принятых руководителем уполномоченного органа, в течение 5 дней включает сведения о проекте ГЧП в реестр проектов ГЧП.

По результатам разработки концепции проекта ГЧП и принятия решения о представлении ее губернатору Самарской области уполномоченный орган в течение 5 дней направляет концепцию проекта на рассмотрение губернатору Самарской области. В случае принятия положительного решения в отношении проекта его реализация осуществляется в соответствии с планом–графиком мероприятий по реализации данного проекта.

Если же принимается решение о доработке проекта, то межведомственная рабочая группа совместно с инициатором проекта в течение 30 дней проводит доработку концепции проекта и повторно представляет ее на рассмотрение губернатору Самарской области. Уполномоченный орган на основании принятых решений в течение 5 дней включает сведения о данном проекте в реестр проектов ГЧП.

В случае принятия решения о согласовании реализации проекта ГЧП уполномоченный орган осуществляет мониторинг реализации проекта (далее – мониторинг). Мониторинг предусматривает анализ исполнения плана–графика мероприятий по реализации проекта ГЧП и осуществляется посредством:

- сбора информации о ходе реализации проекта на регулярной основе;
- запроса у инициатора проекта соответствующей информации.

Уполномоченный орган по результатам мониторинга вносит информацию в реестр проектов ГЧП в течение 5 дней со дня поступления информации.

При обнаружении факторов, препятствующих реализации проекта ГЧП, принимаются меры либо организуется переговорный процесс (совещание) по их устранению (преодолению). По результатам совещания под-

готовавливается перечень мероприятий с определением ответственных лиц и сроков реализации этих мероприятий, а также определяется целесообразность внесения изменений в план–график реализации проекта.

Предложения по преодолению факторов, препятствующих реализации проекта, рассматриваются межведомственной рабочей группой в течение 15 дней со дня выявления таких факторов.

В Самарской области уделяется особое внимание созданию благоприятных условий для реализации проектов ГЧП, в том числе путем индивидуального сопровождения каждого такого проекта.

В текущем году в целях формирования полной объективной картины о состоянии каждого проекта запущена в тестовом режиме Информационная система управления проектами министерства экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области, причем доступ к системе может быть осуществлен как с персональных компьютеров, так и с планшетов и мобильных телефонов.

Информационная система предусматривает такие функции, как сбор и верификацию актуальной информации о ходе реализации каждого конкретного проекта, формирование консолидированной отчетности по проекту для разных уровней управления, формирование аналитических и прогнозных материалов по проекту, выявление причин отклонений от плана–графика и выработка вариантов их предотвращения, ведение статистики качества исполнения работ участниками проекта с целью определения необходимости управленческого воздействия и т. д.

В последующем к данной информационной системе будут подключены как представители органов исполнительной власти, участвующих в работе по ГЧП, так и иные участники процесса подготовки и реализации проектов.

Например, применительно к проектам ГЧП в сфере здравоохранения инициатором проектов служит министерство здравоохранения Самарской области, которое рассматривает предложения инвесторов или само иницирует разработку проектов по нужному профилю. После разработки организационно-экономической модели проекта и ее презентации с предоставлением пояснительной записки материалы направляются в министерство экономического развития, торговли и инвестиций Самарской области, а именно в управление государственно-частного партнерства, которое создает рабочую группу и приступает к структурированию и сопровождению проекта в соответствии с утвержденными нормативно-правовыми актами.

По состоянию на 01.02.2015 в Самарской области имеется 57 проектов, предлагаемых к реализации с использованием механизма ГЧП. По отраслевой принадлежности данные проекты относятся: к сфере здравоохранения – 28 проектов, к сфере социально-

го обслуживания населения – 6, к сфере спорта – 7, к сфере туризма – 8, к сфере жилищно-коммунального хозяйства и дорожного строительства – 7 проектов.

В настоящее время на стадии реализации находятся 10 проектов ГЧП. Общий объем привлекаемых внебюджетных инвестиций составляет около 10 млрд руб., планируется создать более 1300 новых рабочих мест. Инвестиции направлены на модернизацию системы здравоохранения – создание современных кардиохирургического центра, центров гемодиализа, диагностических центров, а также на развитие спорта.

Из проектов, уже сегодня реализуемых на основе ГЧП, невозможно выделить наиболее или наименее успешные. Все проекты имеют свою специфику и социальную значимость, реализуются с соблюдением обозначенных сроков.

Приведем краткое описание этих проектов.

Строительство двух диализных центров в городских округах Самара и Сызрань.

В декабре 2013 г. подписано соглашение с компанией *FreseniusMC* о социально-экономическом сотрудничестве в целях строительства двух диализных центров в городских округах Самара и Сызрань. Сумма привлеченных инвестиций составляет 600 млн руб.

В настоящее время завершена стадия выбора и выделения земельных участков. Инвестор предусматривает строительство центров согласно типовым проектам с корректировкой под выбранные территории. Ориентировочный срок ввода объектов в эксплуатацию – первый квартал 2017 г.

Строительство и оснащение кардиохирургического центра в городском округе (г. о.) Самара

На строительство нового кардиохирургического центра привлечено 3 млрд руб. из средств инвестора. В этих целях в январе 2014 г. был заключен инвестиционный меморандум сроком на 10 лет. По проекту предоставлен земельный участок, разработана проектно-сметная документация, получено заключение государственной экспертизы и разрешение на строительство. Инвестор приступил к проведению строительно-монтажных работ. Ориентировочный срок сдачи объекта и ввода в эксплуатацию – декабрь 2016 г.

Строительство и оснащение Центра позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в г. о. Самара

Строительство Центра позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии планируется в рамках соглашения о социально-экономическом сотрудничестве, подписанного в феврале 2014 г. На эти цели будет направлено 325 млн рублей внебюджетных средств. Для осуществления проекта предоставлен земельный участок, ведется разработка проектно-сметной документации, подготовлена площадка под строительство. Ориентировочный срок ввода объекта в эксплуатацию – первый квартал 2016 г.

Строительство и эксплуатация корпуса Центра экстракорпоральной гемокоррекции и клинической трансфузиологии в г. о. Самара на территории Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина

В июне 2014 г. подписано концессионное соглашение сроком на 15 лет по строительству и эксплуатации отдельного корпуса Центра экстракорпоральной гемокоррекции и клинической трансфузиологии. Впервые в Самарской области проведен конкурс на право заключения такого соглашения. Планируемый объем привлеченных инвестиций – около 450 млн руб.

В настоящее время завершена разработка и экспертиза проектно-сметной документации, выделен участок земли и проведены подготовительные работы на площадке под строительство. Ориентировочный срок ввода объекта в эксплуатацию – первый квартал 2017 г.

Создание и оснащение многофункционального реабилитационного и перинатального центра в г. о. Самара

В августе 2014 г. подписан инвестиционный меморандум по строительству многофункционального реабилитационного и перинатального центра в г. о. Самара. Проект планируется реализовать на сумму привлеченных средств инвестора в размере 3 млрд руб. В настоящее время определен земельный участок и осуществляется процедура по его выделению.

Строительство конно-спортивного комплекса с ипподромом

В июне 2014 г. Самарская область была включена в перечень субъектов РФ, на территории которых должна быть осуществлена реконструкция (строительство) ипподромов в рамках программы «Газпром – детям». Объект будет возводиться в рамках соглашения между Правительством Самарской области, ОАО «Газпром» и ОАО «Росипподромы». В настоящее время для целей реализации проекта предоставлен земельный участок.

Строительство оздоровительного комплекса и футбольного центра в г. о. Самара

Необходимый объем внебюджетных средств – 311 млн руб. Проект направлен на формирование у детей и взрослых потребности в здоровом образе жизни и на реализацию программ дополнительного образования физкультурно-спортивной направленности для детей.

Строительство гостиничного комплекса в Промышленном районе г. о. Самара

Необходимый объем внебюджетных средств – 650 млн руб. Проект направлен на предоставление качественного сервиса по размещению амбулаторных пациентов и родственников пациентов ГБУЗ Самарского областного клинического онкологического диспансера (а также других медицинских учреждений области) на льготных условиях.

Также на сегодняшний день начаты конкурсные процедуры еще по 5 проектам в сфере здравоохранения. Общий объем привлекаемых средств на организацию лечебного питания, стерилизацию медицинских изделий, строительство офтальмологического и диагностического центров в городских округах Самара и Тольятти составит порядка 800 млн руб.

В заключение нужно отметить, что опыт взаимодействия власти и бизнеса в реализации проектов на основе ГЧП в России все еще небольшой. Поэтому необходимо тщательно изучать опыт реализации проектов ГЧП за рубежом и в нашей стране и адаптировать организационно-экономические модели таких проектов применительно к национальной специфике и особенностям развития экономики. Список рекомендуемой литературы приведен в конце статьи.

Крайне важно детально прорабатывать такие затрагивающие общественные отношения вопросы, как структурирование и сопровождение реализации каждого проекта ГЧП, поскольку здесь сталкиваются две тенденции: с одной стороны, необходимо оказывать помощь бизнес-структурам для преодоления препятствий, связанных с несовершенством законодательства, с другой стороны – необходим государственный контроль за реализацией подобных проектов, так как она требует вложения бюджетных средств или же связана с обязательствами государства.

Несомненно, что объединение интересов государства и бизнес-структур дает возможность действовать более эффективно и достигать оптимальных результатов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов Ю. В. Новые формы государственно-частного партнерства в России. Пробл. теории и практики управл. 2013; № 2: 13–23.
2. Белицкая А. В. Правовое регулирование государственно-частного партнерства. М.: Статут, 2012; 191 с.
3. Литовченко С. Е., Дынин А. Е., Нефедьев А. Д., Семенов Я. В. Национальный доклад «Риски бизнеса в частно-государственном партнерстве». М.: Ассоциация менеджеров, 2007.
4. Фирсова А. А., Муравьев Н. В. Аналитический обзор трактовок сущности и признаков государственно-частных партнерств. Актуал. пробл. совр. науки. 2013; № 5: 17–24.
5. Частное-государственное партнерство при реализации стратегических планов: практика и рекомендации. СПб.: Международный центр социально-экономических исследований «Леонтьевский центр», 2005: 32 с.
6. Buse K, Walt G. Global public-private partnerships: part II – what are the health issues for global governance? Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (5): 699–709.
7. Karra M., Sharma S., Vargas M., et al. Fostering public-private partnership to reduce health inequities in Peru. Publication for review by the U.S. Agency for international development (USAID). 2010: 321–340.
8. McKee M., Edwards N., Atun R. Public-private partnerships for hospitals. Bulletin of the World Health Organization, 2006; 84: 890–896.
9. Nikolic I. A., Maikisch H. Public-private partnerships and collaboration in the health sector: An overview with case studies from recent European experience. The World Bank HNP Discussion Paper. October, 2006: 27 p.

RECOMMENDED LITERATURE

1. Emelyanov Y. V. New forms of public private partnership in Russia. Theory and manag. practiceprobl. 2013, №2: 13–23p.
2. Belitskaya A. V. Legal regulation of public private partnership. M.: Statut, 2012: 191 p.
3. Litovchenko S. E., Dynin A. E., Nefedyev A. D., Semenov Y. V. Business risks in public private partnership: national report. M.: Managers' Association, 2007.
4. Firsova A. A., Muravyev N. V. Analytical review of subject matter and characteristics of public private partnerships. Topic.iss. of modern science. 2013; № 5: 17–24.
5. Public private partnership while executing strategic plans: practice and recommendations. SPb.: International Center of Social and Economic Studies «Leontyev Center», 2005: 32 p.
6. Buse K., Walt G. Global public-private partnerships: Part II—What are the issues for global governance? Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (5): 699–709 p.
7. Karra M., Sharma S., Vargas M., et al. Fostering public-private partnership to reduce health inequities in Peru. Publication for review by the U.S. Agency for international development (USAID). 2010: 321–340.
8. McKee M., Edwards N., Atun R. Public-private partnerships for hospitals. Bulletin of the World Health Organization, 2006; 84: 890–896.
9. Nikolic I. A., Maikisch H. Public-private partnerships and collaboration in the health sector: A novel view with case studies from recent European experience. The World Bank HNP Discussion Paper. October 2006: 27 p.

Сведения об авторах:

Навасардян Альберт Степанович

заместитель министра здравоохранения Самарской области, Россия, канд. мед. наук.

Адрес для переписки:

443020, г. Самара, улица Ленинская, д.73

Телефон: +7 (927) 734-2565

E-mail: albert-samara@bk.ru

Майоров Олег Владимирович

заместитель министра экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области, Россия

Адрес для переписки:

443006, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д.210

Телефон: +7 (846) 332-8160

E-mail: majorovov@economy.samregion.ru

Еськина Диана Владимировна

руководитель управления проектов государственно-частного партнерства министерства экономического развития, инвестиций и торговли Самарской области, Россия

Адрес для переписки:

443006, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д.210

Телефон: +7 (846) 332-8160

E-mail: eskinadv@economy.samregion.ru

Колобов Максим Владимирович

руководитель управления организации обеспечения медицинской техникой министерства здравоохранения Самарской области, Россия

Адрес для переписки:

443020, г. Самара, улица Ленинская, д.73

Телефон: +7 (846) 332-9250

E-mail: kolobovmv@samregion.ru

Навасардян Наталья Николаевна

врач-хирург НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара» ОАО РЖД, Россия

Адрес для переписки:

443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д.2226

Телефон: +7 (927) 206-0882

E-mail: nnn-samara@bk.ru

Writing committee:

Navasardyan Albert Stepanovich

Deputy Health Minister of Samara Region, Russia, Candidate of Medical Sciences.

Address for correspondence:

Leninskaya str., 73, Samara, 443020

Tel: +7 (927) 734-2565

E-mail: albert-samara@bk.ru

Mayorov Oleg Vladimirovich

Deputy Minister of Economic Development, Investment and Trade of Samara Region, Russia

Address for correspondence:

Molodogvardeyskaya str., 210, Samara, 443006

Tel: +7 (846) 332-8160

E-mail: majorovov@economy.samregion.ru

Eskina Diana Vladimirovna

Head of Public Private Partnership Project Management at the Ministry of Economic Development, Investment and Trade of Samara Region, Russia

Address for correspondence:

Molodogvardeyskaya str., 210, Samara, 443006

Tel: +7 (846) 332-8160

E-mail: eskinadv@economy.samregion.ru

Kolobov Maxim Vladimirovich

Head of the Department of Organization of Medical Devices Supply at the Ministry of Health of Samara Region, Russia

Address for correspondence:

Leninskaya str., 73, Samara, 443020

Tel: +7 (846) 332-9250

E-mail: kolobovmv@samregion.ru

Navasardyan Natalia Nikolaevna

Surgeon at Non-Governmental Healthcare Institution «Road Clinical Hospital at the Samara Station», JSCo «RZD», Russia

Address for correspondence:

Novo-Sadovaya str., 222B, Samara, 443029

Tel: +7 (927) 206-0882

E-mail: nnn-samara@bk.ru

Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний

А. В. Веселов, В. В. Веселов, А. Г. Запольский

ФГБУ «Государственный Научный Центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Эндоскопическая и колопроктологическая службы в своей деятельности тесно переплетены. Для оптимизации процесса эндоскопического исследования толстой кишки, как по показаниям, так и в рамках профилактических осмотров, необходима уверенность в высоких показателях работы эндоскопической службы. В статье проанализирована деятельность службы эндоскопии в Российской Федерации в целом и в ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России в частности дана оценка ее эффективности и определены соответствующие критерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндоскопическая, колоректальный, эффективность.

Principles of Effectiveness Assessment of Endoscopic Equipment Used for Coloproctological Diseases' Diagnostics

A. V. Veselov, V. V. Veselov, A. G. Zapolskiy

"State Scientific Centre of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh" of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The work of endoscopic and coloproctological services is closely connected. In order to optimize the process of endoscopic examination of colon, both for specific indications and in frame of periodic examination, confidence in high performance of endoscopic service is required. In the article the work of endoscopic service in the Russian Federation on the whole and in the Federal State Budgetary Institution «State Scientific Centre of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation in particular was analysed, effectiveness assessment was given and corresponding criteria were defined.

KEYWORDS: endoscopic, colorectal, effectiveness.

В современном мире эндоскопия и колопроктология тесно взаимосвязаны. «Золотым стандартом» исследования толстой кишки является колоноскопия. Распространенность и постоянный рост заболеваемости колопроктологического профиля, включая доброкачественные и злокачественные новообразования толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенного колита и болезни Крона, – диктуют необходимость более широкого использования эндоскопических методов диагностики, в том числе с целью профилактики и выявления хронических колопроктологических заболеваний на ранних стадиях.

Цель исследования. Определить основные показатели, позволяющие оценивать использование имею-

щегося эндоскопического оборудования в диагностике колопроктологических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках работы главного внештатного специалиста-колопроктолога проводится сбор и анализ статистической информации, поступающей от субъектов РФ, и разработана форма статистической отчетности – «Отчет главного внештатного специалиста-колопроктолога субъекта Российской Федерации». Медицинскими информационно-аналитическими центрами субъектов РФ направляются сводные отчеты по формам 7, 14, 30, 35, 47 и др.

Нами анализировались статистические данные о выполненных эндоскопических исследованиях у па-

циентов с заболеваниями колопроктологического профиля, в том числе с онкологическими заболеваниями, а также информация об оснащенности эндоскопическим оборудованием и укомплектованности штатов эндоскопических подразделений в медицинских организациях (амбулаториях и стационарах) регионов Российской Федерации за 2013 г. (данные отдела медицинской статистики Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России). Кроме того, была проанализирована работа отдела эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России за 2013 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По имеющимся данным, в 2013 г. зарегистрировано 54 466 пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями толстой кишки, при этом доля активно выявленных случаев составила всего 8,3%. К сожалению, точной статистики по распространенности ВЗК в России нет.

Согласно сводным данным форм статистической отчетности, число госпитализаций в 2013 г. по поводу ВЗК составило 19 183 (из них по поводу болезни Крона – 6 709, язвенного колита – 12 474). Учитывая, что ежегодно госпитализируется 15–25% от общего числа таких больных, распространенность ВЗК ориентировочно составляет 85 000–100 000 человек в расчете на все население Российской Федерации.

Пик заболеваемости злокачественными новообразованиями толстой кишки приходится на возрастную группу лиц от 45 до 69 лет. По данным Росстата, население России в 2013 г. в возрасте от 45 до 69 лет составило 44 506 000 человек. В соответствии с положе-

ниями приказа Министерства здравоохранения РФ от 03.12.2012 № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», первый этап диспансеризации (тест кала на скрытую кровь) должен проводиться у 1/3 от общего числа лиц данной возрастной группы. Исходя из того, что частота положительной реакции теста на скрытую кровь составляет 5–10%, нетрудно подсчитать, что только в данной возрастной группе должно было быть выполнено не менее 1 млн колоноскопий. Однако в 2013 г. было проведено всего 774 466 исследований, в том числе 60 733 колоноскопии с лечебной целью (чаще всего к данной категории относят полипэктомии, выполненные с использованием гибкого колоноскопа). Совершенно очевидно, что указанное количество эндоскопических исследований недостаточно. В основе сложившейся ситуации лежит ряд причин. С одной стороны, это нехватка оборудования: общее количество колоноскопов в 2013 г. составило 5770, что в идеале позволило бы выполнить всего 2 000 000–2 500 000 исследований в год, если исходить из расчета 350–400 исследований на один аппарат в год и не учитывать изношенности оборудования. С другой стороны, нагрузка на 1 колоноскоп за 2013 г. в среднем по России составила всего 134 исследования, а число врачей-эндоскопистов в 2013 г. – 4341 человек. При этом всего было проведено 10 334 577 эндоскопических исследований, из них колоноскопии составили всего 7,5%. В итоге на каждого врача-эндоскописта пришлось 178 исследований в год, или чуть менее 15 в месяц, что, конечно, не может считаться эффективной работой.

Для оценки эффективности использования колоноскопов очень важен такой показатель, как количество колоноскопий на 1 колоноскоп. Для определения общего

Таблица 1. Количественные показатели эндоскопических исследований по федеральным округам Российской Федерации*

N	Федеральный округ	Население, человек*	Количество колоноскопов	Количество эндоскопических исследований	Количество колоноскопий (доля в % от общего числа исследований)	Количество лечебных колоноскопий	Количество врачей-эндоскопистов, физических лиц	Количество колоноскопий на 1 врача в год	Количество колоноскопий на 1 колоноскоп
1	Российская Федерация	143 667 000	5770	10 334 577	774 466 (7,5%)	60 733	4341	178	134
2	Центральный	38 944 837	1665	2 752 438	240 847 (8,8%)	18 242	1288	187	145
3	Северо-Западный	13 847 170	626	1 009 152	86 376 (8,9%)	8347	439	197	137
4	Южный	13 854 334	455	941 100	79 006 (8,4%)	4634	365	216	173
5	Северо-Кавказский	9 428 826	218	366 535	24 656 (6,7%)	622	212	116	113
6	Приволжский	29 899 699	1132	2 257 867	133 287 (5,9%)	9779	832	160	117
7	Уральский	12 080 526	522	836 735	55 898 (6,7%)	4478	334	167	107
8	Сибирский	19 256 426	755	1 631 423	117 160 (7,2%)	9660	598	196	155
9	Дальневосточный	6 211 384	302	479 340	26 202 (5,5%)	3825	221	118	86

* данные 2013 года.

Таблица 2. Количество эндоскопических исследований по федеральным округам в перерасчете на 1 миллион населения

N	Федеральный округ	Население, человек	Число эндоскопистов (физ. лица) на 1 млн. населения	Кол-во колоноскопий на 1 млн населения в год
1	Центральный	38 944 837	33,2	6216
2	Северо-Западный	13 847 170	31,9	6278
3	Южный	13 854 334	26,2	5669
4	Северо-Кавказский	9 428 826	22,2	2578
5	Приволжский	29 899 699	28,0	4479
6	Уральский	12 080 526	27,3	4576
7	Сибирский	19 256 426	31,0	6075
8	Дальневосточный	6 211 384	35,4	4200

Таблица 3. Частота выполнения эндоскопических исследований по федеральным округам Российской Федерации

N	Федеральный округ	Общее число эндоскопических исследований	Доля ЭГДС, %	Доля колоноскопий, %
1	Российская Федерация	10 334 577	72,6	7,5
2	Центральный	2 752 438	75,4	8,8
3	Северо-Западный	1 009 152	73,4	8,6
4	Южный	941 100	65,8	8,4
5	Северо-Кавказский	366 535	61,5	6,7
6	Приволжский	2 257 867	72,9	5,9
7	Уральский	836 735	73,8	6,7
8	Сибирский	1 631 423	73	7,2
9	Дальневосточный	479 340	72,9	5,5

числа используемых аппаратов анализируют данные таблицы № 5226 формы статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации». К сожалению, данная таблица введена более 10 лет назад и не предусматривает дифференцировку на работающие и неработающие аппараты, а также не подразделяет аппараты на видеоколоноскопы и фиброколоноскопы. Важно также отметить, что количество исследований на один аппарат значительно различается в зависимости от того, оказывают ли медицинские организации помощь в плановом порядке или в экстренных условиях. Так, нагрузка в медицинских организациях, где колоноскопия является рутинным методом диагностики колопроктологических заболеваний, на один аппарат приходится 300–450 исследований в год, тогда как в больницах скорой медицинской помощи и других организациях, оказывающих преимущественно экстренную медицинскую помощь, данный показатель составляет от 15 до 50 исследований на один колоноскоп. В качестве одной из причин недостаточного количества эндоскопических исследований ряд авторов выделяет нехватку врачей-эндоскопистов. Для оценки этого суждения были проанализированы два показателя: число эндоскопистов на 1 млн населения и количество колоноскопий на 1 млн населения.

Из представленных данных видно, что нет прямой зависимости между числом врачей-эндоскопистов и количеством выполненных ими колоноскопий. За исключением Северо-Кавказского федерального округа, число врачей-эндоскопистов на 1 млн населения варьирует в пределах от 26 до 35, тогда как количество колоноскопий – от 4200 до 6200 на 1 млн населения. Сопоставление этих данных показывает, что не все специалисты владеют методикой проведения колоноскопии, и не во всех субъектах РФ колоноскопия является методом выбора для диагностики колопроктологических заболеваний.

Также следует отметить, что из используемых эндоскопических методов эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выполняется намного чаще по сравнению с колоноскопией (табл. 3).

Далее был проведен анализ работы за 2013 г. отдела эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России. Отдел включает 7 кабинетов эндоскопической диагностики и эндоскопических вмешательств и по штатному расписанию имеет 9,00 ставок научных сотрудников и 5,00 ставок врачей-эндоскопистов (табл. 4).

Таблица 4. Штатное расписание отдела эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России в 2013 г.

	По штатному расписанию	Занято	Физических лиц
Руководитель отдела	1,00	1,00	1
Старший научный сотрудник	1,00	1,00	1
Научный сотрудник	3,00	3,00	3
Младший научный сотрудник	4,00	4,00	4
Лаборант-исследователь	2,00	1,00	1
Заведующий отделением, врач-эндоскопист	1,00	1,00	1
Врач-эндоскопист	4,00	4,00	4
Старшая медсестра	1,00	1,00	1
Медсестры	7,00	5,00	3
Санитарки	4,00	1,00	1

Таким образом, укомплектованность отдела врачами-эндоскопистами составила 100%. Число физических лиц, выполняющих эндоскопические исследования и вмешательства, составило 11 человек.

В 2013 г. в отделе имелось 45 эндоскопических аппаратов:

- 35 эндоскопов для исследований и операций на толстой кишке;
- 8 эндоскопов для исследований и вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- 1 двухбаллонный энтероскоп;
- 1 бронхоскоп.

За указанный период было выполнено 9611 манипуляций: 8730 эндоскопических исследований и 881 эндоскопическое вмешательство (табл. 5).

Как видно из приведенных данных, основную часть вмешательств составили диагностические и лечебные манипуляции на толстой кишке (колоноскопии и полипэктомии) – 74,3% от общего числа манипуляций. На втором месте – эзофагогастродуоде-

носкопии, доля которых составила 24,9%. На одного врача-эндоскописта пришлось в среднем 873,7 исследования в год, или 3–4 колоноскопии в день, что, в целом, отвечает нормативам, учитывая большую долю сложных исследований.

Всего было выполнено 7135 колоноскопий, в том числе 6254 диагностических исследований и 881 полипэктомия. На один колоноскоп пришлось 203,9 исследований в год. Учитывая, однако, что 11 из 35 колоноскопов ожидали ремонта или списания, фактическое количество исследований было значительно выше, а именно 297,3 исследований на 1 колоноскоп в год.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных свидетельствует, с одной стороны, о недостаточном использовании имеющегося оборудования, а с другой стороны – о необходимости совершенствования формы статистической отчетности для получения объективной информации. Одной из основных причин недостаточного количества колоноскопий, выполненных в 2013 г. в Российской Федерации, является низкая квалификация специалистов. Для оценки качества и доступности диагностики колопроктологических заболеваний эндоскопическими методами целесообразно использовать показатель «количество колоноскопий на 1 млн населения в год». Ориентировочный расчетный показатель удовлетворительной доступности колоноскопий должен составлять более 8000 колоноскопий в год, показатель ниже удовлетворительного – от 6000 до 8000 в год и неудовлетворительный – менее 6000 в год. Частоту использования имеющегося эндоскопического оборудования следует оценивать по показателю «количество колоноскопий на один колоноскоп в год», но при этом нужно учитывать профиль медицинской организации – данный показатель не применим в организациях, оказывающих преимущественно экстренную

Таблица 5. Частота выполнения эндоскопических вмешательств в отделе эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России в 2013 г.

№ п/п	Название манипуляции	Количество	Частота
1	Эзофагогастродуоденоскопия	2392	24,9%
2	Двухбаллонная энтероскопия	10	0,1%
3	Видеокапсульная эндоскопия	1	0,01%
4	Колоноскопия	6254	65,1%
5	Ультразвуковая колоноскопия	25	0,2%
6	Бронхоскопия	48	0,5%
7	Полипэктомия	881	9,2%

медицинскую помощь. Для других медицинских организаций введены следующие градации оценок: свыше 450 колоноскопий на один работающий аппарат в год – «удовлетворительно», от 300 до 450 – «ниже удовлетворительного», менее 300 – «неудовлетворительно».

Для оценки работы эндоскопических подразделений отдельных медицинских организаций параметр «количество колоноскопий на 1 млн населения в год» не приемлем, однако можно использовать указанный выше показатель «количество колоноскопий на один колоноскоп в год», что и было сделано при анализе деятельности отдела эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих». Анализ выявил неиспользование имеющегося оборудования для выполнения колоноскопии, из чего следует, что требуется оптимизация организационного процесса и, в частности, нужно провести расчет оптимального количества колоноскопов на 1 видеостойку. Для дальнейшего изучения обеспеченности эндоскопической службы РФ оборудованием для диагностики колопроктологических заболеваний важно также совершенствовать формы статистической отчетности с включением в нее дополнительных параметров.

Сведения об авторах:

Веселов Алексей Викторович

руководитель отдела по организации образовательной работы и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, канд. мед. наук

Веселов Виктор Владимирович

руководитель отдела эндоскопии и эндоскопической хирургии ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Запольский Александр Геннадьевич

старший научный сотрудник отдела по организации образовательной работы и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственного научного центра колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России

Адрес для переписки:

123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2

Телефон: +7 (499) 199-9723

E-mail: dr.zapolskiy@gmail.com

Writing committee:

Veselov Alexey Viktorovich

Head of the Department of Organization of Educational Work and Coloproctological Service Development at the FSBI «State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation, Candidate of Medical Sciences

Veselov Viktor Viktorovich

Head of Endoscopy and Endoscopic Suregry Departemnt at the FSBI «State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor

Zapolskiy Alexander Gennadyevich

Senior Researcher at the Department of Organization of Educational Work and Coloproctological Service Development at the FSBI «State Scientific Centre of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh» of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

123423, Moscow, Salyam Adil str., 2

Tel: +7 (499) 199-9723

E-mail: dr.zapolskiy@gmail.com

Роль страховых медицинских организаций в управлении качеством медицинской помощи

Н. Н. Сисигина^{1,2}, Л. С. Мельникова¹, В. С. Назаров¹

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

В статье рассматриваются особенности участия страховых медицинских организаций в управлении качеством медицинской помощи. Особое внимание уделено правовым проблемам организации управления качеством в современной российской системе здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вневедомственный контроль, качество медицинской помощи, страховая медицинская организация.

The Role of Health Insurance Organizations in Health Care Quality Management

N. N. Sisigina^{1,2}, L. S. Melnikova¹, V. S. Nazarov¹

¹ Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

The article deals with the special aspects of health insurance organizations' participation in health quality management. Special attention is paid to legal issues concerning health quality management in contemporary Russian healthcare system.

KEYWORDS: health care quality, health insurance organizations, non-departmental control.

Механизмы обеспечения качества медицинской помощи, ее безопасности и соответствия потребностям пациента являются неотъемлемой составляющей системы здравоохранения, начиная с самых ранних этапов становления медицины как особой сферы человеческой деятельности. Уже в Древнем мире врачи формируют отдельные правила оказания медицинской помощи, оценки результата лечения и требования к порядку обучения врачеванию, что можно рассматривать как зачаточную форму управления качеством медицинской помощи.

Современные очертания этот вид деятельности приобретает в конце XIX – начале XX века с появлением первых специализированных научных работ по оценке качества медицинской помощи¹. Успех первых

исследований в этой сфере стал толчком к быстрому развитию научной методологии управления качеством и к последующему расширению использования научных методов контроля качества и предотвращения ошибок в медицинской практике. При этом вплоть до второй половины XX века ключевая роль в управлении качеством медицинской помощи по-прежнему сохранялась за профессиональным медицинским сообществом, разрабатывавшим и утверждавшим стандарты отдельных видов своей деятельности (например: США, 1918 г. – разработаны стандарты для проверки и аккредитации больниц, практикующих хирургические операции), а также за отдельными медицинскими специалистами, самостоятельно принимавшими решение об использовании тех или иных методов обеспечения и контроля качества в конкретных случаях лечения.

Одновременно с формированием методологической базы управления качеством в развитых системах здравоохранения начинают формироваться внешние структуры контроля. Рост социальной напряженности приводит к необходимости государственного

¹ Первыми примерами научного подхода к оценке качества медицинской помощи принято считать доклады британской сестры милосердия Флоренс Найтингейл (1820–1910), основанные на применении методов статистического анализа для сравнения эффективности различных подходов к лечению, а также работы американского хирурга Эрнеста Кодмана (1869–1940), посвященные модели конечного результата лечения.

вмешательства в систему здравоохранения в целях обеспечения минимальных гарантий качества и безопасности медицинской помощи. В ряде развитых стран государство становится непосредственным участником управления качеством, законодательно утверждая требования к деятельности медицинских организаций (Бельгия, 1944 г. – установлены стандарты на оборудование и персонал), но, в целом, государственное участие в регулировании ограничивается на данном этапе вопросами ресурсного обеспечения медицинских организаций [1].

Еще более значимой мерой государственной политики в сфере здравоохранения в этот период следует считать создание систем социального медицинского страхования, приведших к появлению в системе здравоохранения нового важного участника – страховых фондов. В отличие от действовавших ранее организаций добровольного медицинского страхования фонды социального страхования обладали достаточными ресурсами, чтобы устанавливать собственные условия предоставления медицинских услуг застрахованным лицам. Ранее законодательство об обязательном медицинском страховании (например, закон об обязательном медицинском страховании, принятый в Германии в 1883 г.) не регулировало порядок взаимоотношений между страховыми фондами и медицинскими организациями, оставляя такие вопросы, как организация медицинской помощи, определение требований к качеству оказанных услуг и контроль за соблюдением этих требований, в ведении непосредственно договаривающихся сторон. Однако последовавшие затем конфликты между страховщиками и врачами привели к созданию в Германии сначала местных комиссий (1913), а затем единой государственной комиссии врачей и больничных касс (1923) для разрешения спорных ситуаций. Кроме того, государство было вынуждено ограничить предельное соотношение между числом врачей и количеством застрахованных лиц (1913) и предоставить страховым фондам законодательное право контролировать действия врачей в целях обеспечения качества медицинской помощи и сдерживания роста расходов фондов (1931) [2]. Сходные процессы, постепенно упорядочивавшие право страховых медицинских организаций на управление условиями предоставления медицинской помощи застрахованным лицам, происходят в этот период во всех странах, реализующих страховую модель медицинского обеспечения, но степень полномочий фондов в этой сфере по-прежнему в значительной степени определяется прямыми договорными отношениями с медицинскими организациями.

Ситуация коренным образом изменяется во второй половине XX века, когда рост заинтересованности общества в качестве и безопасности медицин-

ской помощи приводит к пересмотру сфер ответственности государства и негосударственных участников. Государство становится одновременно верховным регулятором процесса управления качеством и высшей инстанцией управления, контролирующей деятельность негосударственных участников и разрешающей конфликты между ними. В итоге профессиональные медицинские ассоциации сохранили свою роль преимущественно в сфере разработки и внедрения клинических рекомендаций и требований к осуществлению отдельных видов медицинской помощи, но утверждение обязательных стандартов деятельности и формальности, связанные с аккредитацией и лицензированием, перешли в ряде стран в ведение органов государственной власти. Аналогичным образом отдельные медицинские специалисты вправе самостоятельно выбирать дополнительные методы управления качеством, но государство устанавливает обязательные минимальные требования к управлению качеством на уровне медицинских организаций.

В настоящее время сфера полномочий страховых медицинских организаций определяется как обеспечение качества медицинских услуг, оказываемых застрахованным лицам. Однако в связи с высокой значимостью экономической эффективности таких услуг участие страховых медицинских организаций в управлении качеством медицинской помощи приобрело специфическую особенность: они стали, контролировать не только качество, но также объемы и обоснованность предоставления медицинских услуг. Такое расширение сферы полномочий позволяет страховым медицинским организациям обеспечивать выполнение двух взаимосвязанных целей:

- контролировать ход лечения застрахованных лиц, своевременность и качество оказания медицинской помощи во избежание развития осложнений или перехода заболевания в хроническую форму;
- снижать расходы на медицинскую помощь путем отбора поставщиков медицинских услуг с наилучшим соотношением цены/качества и препятствовать оказанию услуг, необоснованных с медицинской точки зрения.

Полномочия страховых медицинских организаций по контролю качества медицинской помощи могут подкрепляться использованием иных механизмов воздействия на поставщиков медицинских услуг и на пациентов; к таким механизмам относятся:

- предварительный отбор поставщиков медицинских услуг, в том числе создание собственной сети медицинских организаций или приобретение доли в действующих организациях;
- осуществление премиальных выплат медицинским организациям при отсутствии нарушений стандартов лечения и жалоб застрахованных лиц;

- наложение штрафов на медицинские организации при нарушении условий договора на оказание медицинских услуг;
- изменение тарифов на оплату оказываемых услуг в установленных пределах (как правило, не более 5% от базового уровня тарифа);
- определение порядка оплаты медицинской помощи;
- составление рейтинга поставщиков медицинских услуг и ознакомление с ним застрахованных лиц;
- снижение ставки страховых взносов для застрахованного лица при условии соблюдения им определенных правил (например, регулярного посещения спортзала);
- снижение ставки соплатежей для застрахованного лица при условии соблюдения им определенных правил (например, обращения к узкому специалисту по направлению врача первичного приема).

Перечень разрешенных дополнительных мер воздействия на поставщиков медицинских услуг и пациентов может значительно различаться в разных странах [3].

В отличие от страховых моделей, развивавшихся эволюционным путем, в России формирование внешних структур управления качеством медицинской помощи происходило в составе общей реформы здравоохранения. Проблемы перехода к страховой модели здравоохранения наложили отпечаток на создаваемую систему управления качеством: во многих субъектах РФ, где страховые медицинские организации не были вовремя сформированы, часть предназначенных этим организациям функций пришлось передать государственным органам управления здравоохранением и территориальным фондам обязательного медицинского страхования (ОМС). Объективная недостаточность страховых средств не позволила создать у страховых медицинских организаций и медицинских учреждений адекватную экономическую мотивацию к повышению качества медицинской помощи.

Участие страховых медицинских организаций в контроле качества медицинской помощи впервые получило юридическое оформление в совместном приказе Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда ОМС от 24.10.1996 № 363/77 «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации»; таким образом, был утвержден статус страховых медицинских организаций как части вневедомственного контроля качества медицинской помощи. В дальнейшем задачи и полномочия этих организаций были переопределены в ходе реализации федерального закона от 29.10.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и детализированы в приказе Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка орга-

низации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию». Вопреки общим принципам расширения страховой составляющей в системе здравоохранения, принятие этого нового закона привело к дополнительному ограничению полномочий страховых медицинских организаций и снижению эффективности системы контроля. К наиболее острым проблемам правового оформления участия страховых медицинских организаций в управлении качеством медицинской помощи в современной российской системе здравоохранения следует отнести:

- неопределенность статуса страховой медицинской организации;
- отсутствие ясного определения объекта контроля;
- избыточный объем контрольных мероприятий.

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ СТАТУСА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

В странах с развитой страховой моделью полномочия страховщика по ОМС полностью или преимущественно принадлежат страховым медицинским организациям. Иными словами, страховые медицинские организации вправе осуществлять любые функции страховщика, если иное не установлено национальным законодательством.

В России полномочия страховых медицинских организаций, напротив, ограничены закрытым перечнем, установленным законодательством. В соответствии с упомянутым федеральным законом от 29.10.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» единственным страховщиком в рамках реализации базовой программы ОМС признается Федеральный фонд ОМС – некоммерческая организация, созданная Российской Федерацией для реализации государственной политики в сфере ОМС (ст. 12). Страховые медицинские организации вправе выполнять отдельные функции страховщика лишь в той части полномочий, которая делегирована им действующим законодательством. В части контроля качества и доступности медицинской помощи эти полномочия устанавливаются действующим Порядком организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи (утвержден Приказом Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230).

Из представленных в международной практике дополнительных механизмов влияния на поставщиков медицинских услуг и на пациентов основная их часть законодательно передана государственным органам власти или коллегиальным органам – Комиссиям по разработке территориальной программы ОМС, создаваемым субъектами РФ. В работе Комиссий участвуют представители как страховых медицинских

организаций и медицинских учреждений, так и государственных органов управления здравоохранением и территориальных фондов ОМС.

Лишение страховых медицинских организаций статуса страховщика по ОМС имеет и такое важное следствие, как утрата ими полномочий по созданию и использованию страховых резервов. В настоящий момент основные источники финансирования собственной деятельности страховых медицинских организаций – это, во-первых, средства, предоставляемые им территориальным фондом ОМС по договору о финансовом обеспечении ОМС и предназначенные на покрытие расходов на ведение дел по ОМС, и во-вторых, – доля от тех средств, которые поступают от медицинских организаций в результате применения к ним санкций за нарушения, выявленные при проведении контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи. Средства на финансовое обеспечение медицинской помощи застрахованным лицам предоставляются страховым медицинским организациям территориальными фондами ОМС по фактическому объему расходов. В результате страховые медицинские организации в настоящий момент лишены финансовой мотивации к экономии страховых средств и принятию дополнительных мер по повышению эффективности медицинской помощи.

Кроме того, законодательство крайне противоречиво определяет юридический статус страховых медицинских организаций: используется формулировка – «участник системы ОМС». Не являясь официально страховщиком по ОМС, страховые медицинские организации, тем не менее, остаются единственным представителем системы ОМС, имеющим лицензию на осуществление страховой деятельности в соответствии со страховым законодательством. Фактически страховые медицинские организации следует признавать посредниками территориальных фондов ОМС или Федерального фонда ОМС, но это запрещено прямой нормой федерального закона от 16.07.1999 № 165-ФЗ «Об основах обязательного социального страхования» (ст. 6).

Таким образом, расширение полномочий страховых медицинских организаций до уровня, представленного в развитых страховых моделях, возможно и целесообразно только при возвращении им статуса страховщика, что позволит восстановить экономическую мотивацию страховых медицинских организаций к эффективному использованию страховых средств.

ОТСУТСТВИЕ ЯСНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Вплоть до 2011 г. в законодательстве РФ об охране здоровья граждан отсутствовало формальное определение понятия «качество медицинской помо-

щи». Длительное время наиболее распространенным определением данного понятия служил вариант, выработанный межправительственной Российско-Американской комиссией по экономическому и технологическому сотрудничеству в рамках проекта «Доступность качественной медицинской помощи». Согласно этому документу, качество медицинской помощи рассматривается как «совокупность характеристик, подтверждающих соответствие оказанной помощи имеющимся потребностям пациента (населения), его ожиданиям и современному уровню доказательной медицинской науки и технологии». Кроме того, в разработанном в рамках проекта глоссарии был представлен перечень характеристик качества, который соответствовал международной практике, был достаточно развернутым и включал, наряду с общепринятыми характеристиками (безопасность, действенность, доступность, результативность, способность удовлетворить ожидания и потребности, эффективность), такие характеристики, как адекватность, преемственность и непрерывность, своевременность, стабильность процесса и результата, постоянное совершенствование и улучшение [4].

Законодательное определение понятия «качество медицинской помощи» впервые было дано федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ст. 2), согласно которому качество медицинской помощи определяется как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата». Как видно из сравнения этого определения с представленным выше, перечень характеристик качества медицинской помощи в нем значительно сужен, а соответствие потребностям пациента, его ожиданиям и современному уровню доказательной медицинской науки и технологии как основных критериев оценки качества заменено на значительно более неопределенную формулировку – «правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи». Не содержат ясного определения качества медицинской помощи также и подзаконные нормативные правовые акты, устанавливающие требования к оказанию отдельных видов медицинской помощи.

Действующее законодательство в сфере контроля качества медицинской помощи возлагает определение правильности выбора методов ее оказания на экспертов качества медицинской помощи. Экспертами могут стать врачи – специалисты, имеющие высшее образование, свидетельство об аккредитации специалиста или сертификат специалиста, стаж работы по соответствующей врачебной специальности не менее

10 лет и подготовку по вопросам экспертной деятельности в сфере ОМС. Для проведения экспертизы территориальный фонд ОМС или страховая медицинская организация заключают с экспертом, включенным в территориальный реестр экспертов качества медицинской помощи, договор гражданско-правового характера (договор поручения).

Критерии принятия врачами-экспертами решения о правильности выбора методов оказания медицинской помощи тоже остаются неопределенными, что приводит к большому количеству конфликтов между страховыми медицинскими организациями и медицинскими учреждениями. Законодательством предусматривается проведение территориальным фондом ОМС повторных экспертиз качества медицинской помощи, но порядок разрешения разногласий между экспертами на сегодня не определен.

Наиболее острая проблема экспертизы качества медицинской помощи, связана с кадровым обеспечением этой системы. Дело в том, что в случае выявления территориальным фондом нарушений при проведении первичной экспертизы, ответственность за допущенные нарушения несет страховая медицинская организация, на которую накладываются штрафные санкции. При этом ни непосредственно исполнитель экспертизы, ни территориальный фонд ОМС, формирующий территориальный реестр экспертов качества медицинской помощи, ответственности не несут. Более того, поскольку все эксперты качества медицинской помощи, включенные в территориальный реестр, обладают равными полномочиями, возникает проблема обоснованности признания повторной экспертизы более профессиональной по сравнению с первичной экспертизой. В настоящий момент этот вопрос законодательством не регулируется.

Дополнительно усложняет ситуацию недостаточное количество экспертов, состоящих в территориальном реестре. В ряде субъектов РФ в составе реестра отдельные профили медицинской помощи могут быть представлены единственным специалистом, проводящим и первичную, и повторную экспертизу. Для исключения такой ситуации территориальные фонды ОМС и страховые медицинские организации вынуждены приглашать специалистов из других регионов.

За рубежом экспертизу качества медицинской помощи тоже осуществляют врачи-эксперты, привлекаемые страховыми медицинскими организациями, но процедура ее проведения значительно менее формализована. Экспертиза неблагоприятных исходов лечения поручается авторитетным квалифицированным специалистам, не зависящим от медицинского учреждения, в котором пациент находился на лечении. Доля случаев оказания медицинской помощи, подлежащих проверке, законодательно не устанавливается

и определяется страховой медицинской организацией самостоятельно.

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОБЪЕМ КОНТРОЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Виды контроля в сфере охраны здоровья регламентируются упоминавшимся выше федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (ст. 85) и включают в себя:

- контроль качества и безопасности медицинской деятельности;
- государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств;
- государственный контроль за обращением медицинских изделий;
- федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Контроль качества и безопасности медицинской деятельности, в свою очередь, включает следующие формы (ст. 87):

- государственный контроль (осуществляется органами государственного контроля, в том числе Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации – в части лицензирования деятельности; Федеральной службой по труду и занятости – в части безопасных условий труда и соблюдения трудового законодательства);
- ведомственный контроль (осуществляется федеральными органами исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов РФ);
- внутренний контроль (осуществляется организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения).

Ни в одну из форм контроля качества и безопасности медицинской помощи деятельность страховых медицинских организаций по контролю объемов, сроков, качества и условий оказания медицинской помощи не включена, при этом функции отдельных участников контроля качества медицинской помощи многократно дублируют друг друга (см. табл. 1).

По последним опубликованным Федеральным фондом ОМС данным за 2012 г., в рамках контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи было проведено 3,5 млн экспертиз качества медицинской помощи по 7,6 млн страховых случаев. При их проведении выявлено 1,6 млн страховых случаев, содержащих нарушения [5].

Среди органов государственного и ведомственного контроля в 2013 г. только Росздравнадзор провел 17 808 проверок, из которых в 7099 случаях были выявлены нарушения (в 40% проверенных организаций). По результатам контроля было составлено 1753 протокола об административном правонарушении

Таблица 1. Функции органов и организаций по контролю качества медицинской помощи

Участник контроля качества медицинской помощи	Сфера полномочий
Росздравнадзор	Государственный контроль качества и безопасности медицинской помощи, осуществляемый путем проведения проверок соблюдения медицинскими организациями и индивидуальными предпринимателями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. Организация и осуществление ведомственного контроля и внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности соответственно федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов РФ и органами, организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения.
Министерство здравоохранения РФ	Ведомственный контроль, осуществляемый путем проведения проверок соблюдения медицинскими организациями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи.
Органы исполнительной власти субъектов РФ	Ведомственный контроль, осуществляемый путем проведения проверок соблюдения медицинскими организациями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи.
Федеральный фонд ОМС	Контроль за соблюдением субъектами и участниками ОМС законодательства об ОМС и за использованием ими средств ОМС, в том числе путем проведения проверок и ревизий.
Территориальные фонды ОМС	Обеспечение прав граждан в сфере ОМС, в том числе путем проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, информирование граждан о порядке обеспечения и защиты их прав.
Страховые медицинские организации	Осуществление контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи в медицинских организациях, в том числе путем проведения медико-экономического контроля, медико-экономической экспертизы, экспертизы качества медицинской помощи, и предоставление отчета о результатах такого контроля.

Источник: составлено авторами.

и наложены административные штрафы на сумму 45 376 тыс. руб. (в 1,7 раза больше, чем в 2012 г.) [6].

Рост числа обращений населения в Росздравнадзор также свидетельствует об отсутствии значимого улучшения качества медицинской помощи (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика обращений населения, поступивших в Росздравнадзор в период 2008–2012 гг.

	Число обращений населения	
	В центральный аппарат	В территориальные органы
2008	11 038	6572
2009	13 675	8324
2010	19 547	15 057
2011	17 389	17 908
2012	16 177	19 336

Источник: Мурашко М. А. Законодательное обеспечение прав в сфере охраны здоровья и контроль за их соблюдением. Вестник Росздравнадзора. 2013; №6: 5–10.

Основной причиной низкой эффективности контроля остается отсутствие системных выводов по результатам проведенных контрольных мероприятий. Страховые медицинские организации не имеют мотивации к поиску путей снижения заболеваемости населения, улучшения качества работы медицинских организаций и сокращения объема контрольных мероприятий. В соответствии с приказом Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому стра-

хованию», разработка предложений, нацеленных на повышение качества медицинской помощи и эффективности использования ресурсов ОМС и основанных на анализе деятельности субъектов контроля, входит в число обязанностей территориального фонда ОМС; подготовленные им предложения должны быть далее направлены в территориальный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения, а также в территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Информация о фактическом исполнении этой функции территориальными фондами ОМС на сегодня отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линденбратен А. Л., Авксентьева М. В., Головина С. М. Менеджмент качества медицинской помощи: мировой опыт. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2011; № 3: 118–126.
2. Busse R., Riesberg A. Health care systems in transition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on Behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/80703/E85472.pdf.
3. Мельникова Л. С. Концептуальные основы правового регулирования в области здравоохранения. Под ред. акад. РАМН О. П. Щепина. М.: Хризосом. 2001; 258 с.
4. Качество медицинской помощи. Глоссарий. Россия – США. Росийско-Американская межправительственная комиссия по экономическому и технологическому сотрудничеству. Комитет по здравоохранению. Проект доступность качественной медицинской помощи. М., 1999. URL: http://zdravinform.mednet.ru/dev/html/rus/documents/mat_passport.php?ppmaterialid=836.
5. Отчёт о деятельности системы обязательного медицинского страхования в Российской Федерации в 2012 г. Медицинская газета. 2013; № 86: 6–11.
6. Мурашко М. А. Итоги работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальных органов по субъектам Российской Федерации в 2013 г. (по материалам итоговой коллегии Росздравнадзора). Вестник Росздравнадзора. 2014; № 2: 7–18.

REFERENCE

1. Lindenbraten A. L., Avksentyeva M. V., Golovina S. M. Medical care quality management: global practice. Quality management in health-care and social development. 2011. № 3. p. 118 – 126.
2. Busse R., Riesberg A. Health care system sintransition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on Behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/80703/E85472.pdf
3. Melnikova L. S. Conceptual framework for legal regulation in healthcare. Edited by RAMS of Shepin O.P. M.: Khrizosom. 2001, p.258.
4. Quality of medicalcare. Glossary. Russia – USA. Russian-American intergovernmental commission on economic and technical cooperation. Healthcare committee. Access to quality healthcare. M., 1999. URL: http://zdravinform.mednet.ru/dev/html/rus/documents/mat_passport.php?ppmaterialid=836
5. Progress report of compulsory health insurance system in the Russian Federation in 2012. Meditsinskaya gazeta. 2013. №86. p. 6–11.
6. Murashko M.A. Workresults of the Federalservice forsupervision in healthcare and its local subdivisions in the territorial entities of the Russian Federation in 2013 (adapted from the end-of-year board meeting of Roszdravnadzor). Roszdravnadzor Bulletin. 2014. № 2. p.7–18.

Сведения об авторе:

Сисигина Наталья Николаевна

младший научный сотрудник Центра налоговой политики Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия, научный сотрудник Института социально-го анализа и прогнозирования РАНХиГС, Москва, Россия

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-7414

E-mail: sisiginann@mail.ru

Мельникова Любовь Сергеевна

ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-8965

E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Назаров Владимир Станиславович

директор Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-7414

E-mail: nazarov@nifi.ru

Writing committee:

Sisigina Natalia Nikolaevna

Junior Researcher of the Tax Policy Center, Financial Research Institute, Research Fellow of the Institute for Social Analysis and Forecasting, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006

Tel: +7 (495) 699-7414

E-mail: sisiginann@mail.ru

Melnikova Lyubov Sergeevna

Leading Researcher at the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russian, Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006

Tel: +7 (495) 699-8965

E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Nazarov Vladimir Stanislavovich

Head of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia, Candidate of Economic Sciences

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006

Tel: +7 (495) 699-7414

E-mail: nazarov@nifi.ru

Эффективность затрат на акситиниб у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком после цитокиновой терапии

А. В. Рудакова

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реферат. Терапия метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) предполагает использование таргетных препаратов, демонстрирующих высокую клиническую эффективность, но в тоже время требующих существенных затрат системы здравоохранения.

Цель исследования: оценка эффективности затрат на таргетную терапию лекарственными средствами акситиниб и сорафениб пациентов с мПКР, получавших предшествующую цитокиновую терапию.

Материалы и методы: оценка осуществлялась методом Марковского моделирования на основе результатов клинических исследований AXIS и TARGET. Временной горизонт исследования составил 15 лет, затраты на лечение мПКР и продолжительность жизни пациентов дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты. После предшествующей терапии цитокинами акситиниб в сравнении с сорафенибом обеспечивает улучшение прогноза пациентов как с точки зрения увеличения времени до прогрессирования заболевания (в среднем на 0,467 года), так и с точки зрения увеличения средней продолжительности жизни (на 0,231 года), а также продолжительности жизни с учетом ее качества (на 0,210 QALY). При этом эффективность затрат на схему лечения, включающую акситиниб, по сравнению с сорафенибом значительно выше, в частности стоимость дополнительного года жизни пациента в 1,47 раза ниже, чем в случае применения сорафениба, а стоимость года жизни с учетом ее качества – в 2,18 раз.

Выводы. У пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, ранее получавших терапию цитокинами, акситиниб по сравнению с сорафенибом существенно повышает выживаемость пациентов и обеспечивает более высокую эффективность затрат, что указывает на целесообразность его назначения в данной клинической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический почечно-клеточный рак, акситиниб, сорафениб, эффективность затрат.

Cost Effectiveness of Axitinib in Metastatic Renal Cell Cancer Patients after Cytokine Treatment

A.V. Rudakova

Saint Petersburg Chemico-Pharmaceutical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Metastatic renal cell cancer (mRCC) therapy implies the use of target medicinal products that demonstrate high clinical effectiveness but at the same time involve significant spending from the healthcare system.

Research objective: cost effectiveness evaluation of target therapy of medicinal products axitinib and sorafenib of mRCC patients that previously received cytokine treatment.

Materials and methods: evaluation was conducted by means of Markov modeling method based upon AXIS and TARGET clinical trials' results. Horizon period of the research was 15 years, RCC treatments costs and patients' lifespan discounted by 3.5% annually.

Results. After previous cytokine treatment, axitinib compared to sorafenib provides diseases prognosis improvement both from the point of view of increasing time before the illness progresses (averagely by 0.467 years), and from the point of view of average life expectancy increase (by 0.231 years), as well as from the quality adjusted life expectancy (by 0.210 QALY). However, cost effectiveness of treatment regimen with axitinib, compared to the one with sorafenib, is considerably higher, notably the cost of additional year of patient's life is by 1.47 times lower than in cases with sorafenib, and the cost of quality adjusted life year – by 2.18 times.

Conclusion. With axitinib compared to sorafenib, survival rate of metastatic renal cell cancer patients that previously received cytokine treatment is considerably higher, and higher cost effectiveness is also achieved in this case, which proves that its prescription in the given clinical case is useful.

KEYWORDS: metastatic renal cell carcinoma, axitinib, sorafenib, cost-effectiveness.

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки – одно из наиболее распространенных злокачественных онкоурологических новообразований, заболеваемость которым постоянно растет. В

2013 г. в России из 515 005 зарегистрированных онкологических больных диагноз рак почки был поставлен 20 195 пациентам, из них 36,3% имели I стадию болезни, 20,3% – II стадию, 19,5% – III стадию и 21,5%

– IV стадию. В том же году летальность за первый год с момента установления диагноза составила 18%.

Согласно отечественным и международным рекомендациям по лечению мПКР, препаратом выбора в первой линии таргетной терапии у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом мПКР является ингибитор тирозинкиназ (ИТК) сунитиниб; кроме того, может использоваться комбинация бевацизумаба с интерфероном-альфа [1, 2]. В реальной клинической практике в РФ в качестве терапии первой линии чаще всего используют либо монотерапию высокими дозами интерферона, либо комбинацию интерферона с химиотерапевтическими препаратами [3]. При прогрессировании заболевания на фоне первой линии терапии цитокинами в действующих руководствах предусмотрена возможность назначения ИТК акситиниба и сорафениба [1, 2]. Данные лекарственные средства доказали свою высокую эффективность и безопасность в ряде рандомизированных клинических исследований.

Целью настоящей работы была оценка эффективности затрат на лечение мПКР с использованием таргетных препаратов, рекомендованных к применению во второй линии терапии мПКР, – акситиниба и сорафениба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности затрат на акситиниб и сорафениб проводилась методом Марковского моделирования по сравнению с паллиативной помощью

(без применения таргетных препаратов) у пациентов, не давших положительного ответа на предшествующую цитокиновую терапию. Анализ базировался на результатах исследований AXIS (прямое сравнение акситиниба и сорафениба) и TARGET (сравнение сорафениба с паллиативной помощью) [4-6]. Модель Маркова учитывала, что после прогрессирования на фоне второй линии терапии (акситиниб или сорафениб) осуществлялось только паллиативное лечение, при этом продолжительность Марковского цикла составила 4 недели (рис. 1).

Затраты на сорафениб соответствовали средневзвешенным ценам аукционов по результатам 2013–2014 гг. (сорафениб 200 мг № 112 – 146 800 руб.). Затраты на акситиниб соответствовали данным прайс-листа производителя с учетом НДС и 10% торговой надбавки (акситиниб 5 мг № 56 – 184 376,17 руб.). Затраты на коррекцию побочных эффектов терапии рассчитывали с учетом того, что все побочные эффекты 3–4 степени тяжести требуют визита к врачу, а для 10% пациентов с астенией, одышкой, артериальной гипертензией, диареей, тошнотой и пневмонитом требуется госпитализация. Предполагали также, что при развитии инфекции будет госпитализировано 50% пациентов. Затраты на госпитализацию соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу в 2014 г. Показатели относительного риска прогрессирования и смерти пациента, использованные при моделировании, представлены в таблице 1.

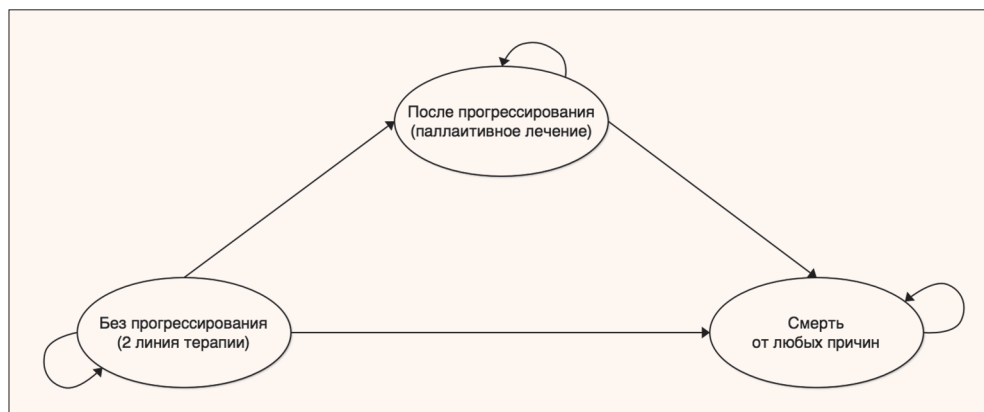


Рис. 1. Модель прогрессирования метастатического почечно-клеточного рака.

Таблица 1. Используемая в моделировании сравнительная эффективность таргетных препаратов при почечно-клеточном раке после терапии цитокинами

Параметры	Сравниваемые варианты	Отношение шансов (95% ДИ)
Прогрессирование	Акситиниб vs* паллиативная терапия	0,251 (0,165 – 0,379)
	Акситиниб vs сорафениб	0,464 (0,318 – 0,676)
Смерть пациента	Акситиниб vs паллиативная терапия	0,760 (0,56 – 1,01)
	Акситиниб vs сорафениб	0,813 (0,565 – 1,191)

* vs (versus) – против, по сравнению с.

Таблица 2. Частота (%) побочных эффектов 3 – 4 степени тяжести

Побочные эффекты	Акситиниб	Сорафениб	Паллиативная терапия
Астения	10,0	7,0	0,0
Одышка	9,7	3,7	2,7
Артериальная гипертензия	15,6	11,0	2,0
Снижение фракции выброса левого желудочка	0,0	0,0	0,0
Анемия	0,0	0,0	0,0
Диарея	0,0	0,0	0,0
Инфекция	0,0	0,0	0,0
Тошнота	1,4	0,8	3,3
Пневмонит	0,0	0,0	0,0

В соответствии с результатами исследования AXIS, качество жизни пациентов до прогрессирования составляло 0,732, после прогрессирования – 0,551. При этом также предполагали, что качество жизни снижается с каждым циклом терапии акситинибом на 0,035, а с каждым циклом терапии сорафенибом – на 0,067 [7].

В рамках представленного исследования также была проведена оценка издержек, связанных с коррекцией побочных эффектов, развивающихся на фоне таргетной и паллиативной терапии больных мПКР. Частота побочных эффектов 3 – 4 степени тяжести, характерная для сравниваемых схем лечения, представлена в таблице 2.

Временной горизонт исследования составил 15 лет. Затраты на лечение мПКР и продолжительность жизни пациентов дисконтировали на 3,5% в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа модели Маркова установлено, что при применении акситиниба продолжительность жизни до прогрессирования мПКР составляет 1,163 года по сравнению с 0,696 года при терапии сорафенибом. Аналогичным образом, при терапии акситинибом отмечается максимальная продолжительность жизни, как с учетом, так и без учета качества жизни (2,632 года и 1,603 QALY по сравнению с 2,401 года и 1,393 QALY на фоне терапии сорафенибом).

Далее была проведена оценка эффективности затрат на таргетную терапию акситинибом и сорафенибом у пациентов, получавших предшествующую терапию цитокинами (табл. 3).

Анализ показал, что затраты при терапии акситинибом выше, чем при терапии сорафенибом, что в основном обусловлено увеличением продолжительности жизни пациента до прогрессирования, а вследствие этого – и длительности терапии.

Установлено, что по сравнению с паллиативным лечением эффективность затрат на акситиниб выше, чем эффективность затрат на сорафениб. Так, стоимость дополнительного года жизни при применении сорафениба в сравнении с паллиативной терапией со-

ставляла 9436,4 тыс. руб., тогда как применение акситиниба позволило сократить стоимость дополнительного года жизни пациента до 6439,5 тыс. руб. Аналогичным образом, акситиниб позволяет сократить стоимость дополнительного года качественной жизни с 18 123,8 тыс. руб. при схеме лечения, включающей сорафениб, до 8302,9 тыс. руб.

Таким образом, значения коэффициента «затраты/эффективность» в расчете на один дополнительный год жизни с учетом и без учета качества для акситиниба по сравнению с сорафенибом ниже в 2,18 и 1,47 раза, соответственно. При этом затраты в расчете на дополнительный год жизни при терапии акситинибом ниже, чем при терапии сорафенибом, на 4869,7 тыс. руб., а в расчете на дополнительный год качественной жизни – на 5356,7 тыс. руб.

Если говорить о приемлемых границах коэффициента «затраты/эффективность», то они зависят от уровня развития экономики страны и доли валового внутреннего продукта (ВВП), направляемого на нужды здравоохранения. В литературе часто встречаются упоминания неформальных порогов коэффициента «затраты/эффективность», т. е. затрат на 1 QALY, для США, Канады, Новой Зеландии, Австралии и других стран, однако на сегодняшний день эта концепция имеет прикладное значение только в Великобритании.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в РФ, как и в других странах, в общем случае затраты за дополнительный год жизни с учетом качества не должны превышать утроенной величины ВВП на душу населения [8]. По данным за 2014 г., величина ВВП на душу населения в РФ составляет около 494 тыс. руб. в год (www.gks.ru), а следовательно, допустимый верхний предел коэффициента «затраты/эффективность» – около 1,48 млн руб./QALY. Однако эти границы не являются жесткими, и их нельзя использовать без учета особенностей клинической ситуации [9]. Так, анализ, проведенный в Канаде, показал, что предельный коэффициент «затраты/эффективность» для препаратов, расходы на которые возмещаются из

Таблица 3. Эффективность затрат на акситиниб и сорафениб, назначаемых после цитокиновой терапии

Параметры	Акситиниб	Сорафениб	Паллиативная терапия
Затраты на таргетную терапию, тыс. руб.	2303,5	1178,7	0,00
Затраты на коррекцию побочных эффектов, тыс. руб.	0,29	0,22	0,01
Общие затраты на терапию, тыс. руб.	2303,8	1178,9	37,1
Продолжительность жизни* до прогрессирования, лет	1,163	0,696	0,41
Общая продолжительность жизни, лет	2,632	2,401	2,28
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY**	1,603	1,393	1,33
Дополнительные затраты, тыс. руб. (таргетные препараты по сравнению с паллиативным лечением)	2266,7	1141,8	–
Дополнительная продолжительность жизни, лет (таргетные препараты по сравнению с паллиативным лечением)	0,352	0,121	–
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (таргетные препараты по сравнению с паллиативным лечением)	0,273	0,063	–
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни (таргетный препарат vs паллиативное лечение)	6439,5	9436,4	–
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (таргетный препарат vs паллиативное лечение)	8302,9	18 123,8	–
Дополнительные затраты при терапии акситинибом по сравнению с сорафенибом, тыс. руб.	1124,9	–	–
Дополнительная продолжительность жизни при терапии акситинибом по сравнению с сорафенибом, лет	0,231	–	–
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества при терапии акситинибом по сравнению с сорафенибом, QALY	0,210	–	–
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни (акситиниб vs сорафениб)	4869,7	–	–
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (акситиниб vs сорафениб)	5356,7	–	–

*Здесь и далее – продолжительность жизни с момента начала лечения препаратом.

**QALY(quality-adjusted life year) – год жизни с учетом качества.

бюджета, в онкологии значительно выше, чем в других областях медицины [10].

В РФ ряд препаратов, активно используемых в реальной практике и входящих в Перечень ЖНВЛП, тоже характеризуются достаточно высоким объемом затрат в расчете на один дополнительный год жизни с учетом качества. Например, применение пеметрекседа во второй линии терапии при немелкоклеточном раке легкого потребует дополнительных затрат в размере 6,533 млн руб./QALY [11].

Таким образом, очевидно, что эффективность затрат на таргетные препараты, применяемые при метастатическом почечно-клеточном раке, сопоставима с эффективностью затрат на другие лекарственные средства, применяемые в онкологии. Вследствие этого, их использование в данной клинической ситуации может рассматриваться как экономически приемлемое для бюджетного здравоохранения РФ.

ВЫВОДЫ

У пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших ранее терапию цитокинами, акситиниб обладает существенными клиническими преимуществами по сравнению с сорафенибом, позволяя значительно повысить как выживаемость без прогрессирования заболевания, так и среднюю про-

должительность жизни с учетом и без учета качества. Схема лечения мПКР, включающая акситиниб, характеризуется более высокой эффективностью затрат, в частности стоимость дополнительного года жизни без учета и с учетом качества в 1,47 и 2,18 раза ниже, чем при терапии сорафенибом, что указывает на целесообразность включения лекарственного средства акситиниб в схемы лечения мПКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer version 2. 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Последнее обращение – 11.12.2013.
2. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., et al. on behalf of the ESMO working group. Renal cell carcinoma; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 2014; 25 (suppl. 3): iii 49–56.
3. Зеленова О. В. Методология и модели применения клинко-экономического анализа для оценки эффективности медицинских технологий (на примере урологических злокачественных новообразований). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Москва, 2013.
4. Motzer R. J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T. E., Michaelson M. D., Negrier S., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14 (6): 552–562.
5. Bracarda S., Caserta C., Sordini L., Rossi M., Hamzay A., Crinò L. Protein kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma: sorafenib. Ann. Onc. 2007; 18: vi22 – vi25.

6. Michaelson M., Rini B., Escudier B., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. ASCO Meeting Abstracts, May 2012; 30: 45–46.
7. Ueda T., Uemura H., Tomita Y., et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. Jpn. J. Clin. Oncol. 2013; 43: 616–628.
8. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
9. Chabot I., Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value Health. 2010; 13(6): 837–845.
10. Rocchi A., Menon D., Verma S., Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. Value Health. 2008; 11 (4): 771–783.
11. Куликов А. Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и gefitinib в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 3: 8–12.
- Updated results among cytokine-treated patients. ASCO Meeting Abstracts, May 2012; 30: 45–46.
7. Ueda T., Uemura H., Tomita Y., et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. Jpn. J. Clin. Oncol. 2013; 43: 616–628.
8. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
9. Chabot I., Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value Health. 2010; 13(6): 837–845.
10. Rocchi A., Menon D., Verma S., Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. Value Health. 2008; 11 (4): 771–783.
11. Kulikov A. Y. Pharmacoeconomic assessment of medicinal products – erlotinib, docetaxel, pemetrexed and gefitinib in second-line therapy of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Pharmacoeconomics. Contemporary pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2012; 3: 8–12.

REFERENCE

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer version 2.2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Date of request – 11.12. 2013.
2. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., et al. on behalf of the ESMO working group. Renal cell carcinoma; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 2014; 25 (suppl. 3): iii 49–56.
3. Zelenova O. V. Methodology and models of clinical and economic analysis for health technology effectiveness assessment (based on the example of urological malignant tumors). Author's diss. abstract. Federal Research Institute of Health Organization and Informatics. M. 2013. p. 41.
4. Motzer R. J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T. E., Michaelson M. D., Negrier S., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14 (6): 552–562.
5. Bracarda S., Caserta C., Sordini L., Rossi M., Hamzay A., Crinò L. Protein kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma: sorafenib. Ann. Onc. 2007; 18: vi22 – vi25.
6. Michaelson M., Rini B., Escudier B., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma:

Сведения об авторе:

Рудакова Алла Всеволодовна

профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия, д-р фарм. наук

Адрес для переписки:

Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14

Телефон: +7 (921) 908-7349

E-mail: rudakova_a@mail.ru

About the author:

Rudakova Alla Vsevolodovna

Professor of Management and Pharmacoeconomics Department at Saint Petersburg Chemico-Pharmaceutical Academy, Saint Petersburg, Russia, Doctor of Pharmacy

Address for correspondence:

Prof. Popov str., 14, Saint Petersburg

Tel: +7 (921) 908-7349

E-mail: rudakova_a@mail.ru

О проблеме множественной лекарственной устойчивости в офтальмопедиатрии

Г. З. Галеева^{1,2}, А. Н. Самойлов¹, А. Ю. Расческов²

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Республика Татарстан

Актуальность проблемы множественной лекарственной устойчивости возбудителей возрастает в последние годы во многих областях медицины. Вопрос о ее формировании у возбудителей глазных заболеваний стоит настолько остро, что в мире прошло уже 5 международных конференций по глазным инфекциям. Согласно материалам последней из них, выявлен не только рост резистентности возбудителей к традиционным офтальмологическим препаратам, но и рост резистентности возбудителей за небольшой промежуток времени к новым лекарствам, не применявшимся ранее в виде глазных форм. Настоящая работа имела целью определить этиологическую структуру возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных и оценить динамику формирования штаммов с множественной лекарственной устойчивостью у детей с данной патологией за 2005–2013 гг. В ходе исследования оценивалось количество штаммов возбудителей, резистентных к 4-м и более антибактериальным препаратам. Полученные результаты указывают на преобладание условно патогенной флоры в этиологической структуре возбудителей дакриоцистита и конъюнктивита новорожденных, а также на увеличение числа штаммов возбудителей, обладающих множественной лекарственной устойчивостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная лекарственная устойчивость, полирезистентные штаммы, конъюнктивит новорожденных, дакриоцистит новорожденных.

On the Problem of Multiple Drug Resistance in Pediatric Ophthalmology

G. Z. Galeeva^{1,2}, A. N. Samoilov¹, A. Yu. Raschekov²

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Republic of Tatarstan

² «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Kazan, Republic of Tatarstan

Actuality of the problem of multidrug-resistant pathogens is increasing in recent years in many areas of medicine. The question of forming multi-drug resistance of eye diseases pathogens is so acute that the world has passed 5 international conferences on the subject of eye infections. The materials of the last conference show not only increasing in resistance of pathogens to traditional ophthalmic drugs, but also to new drugs, not previously used in the ophthalmologic forms. The aim of our study was to determine the etiological structure of pathogens of conjunctivitis and dacryocystitis in newborns and to assess the dynamics of strains formation with multidrug resistance in children with these disorders for years 2005–2013. During the study strains of pathogens resistant to four or more antibiotics were evaluated. The study found the prevalence of opportunistic flora in the etiological structure of pathogens of neonatal conjunctivitis and dacryocystitis and increase in the number of multidrug-resistant strains.

KEYWORDS: multiple drug resistance, multidrug-resistant strains, conjunctivitis of newborns, dacryocystitis of newborns.

Актуальность проблемы множественной лекарственной устойчивости возбудителей возрастает в последние годы во многих областях медицины. Некоторые исследователи предвещают ситуацию, существовавшую до эры применения антибиотиков, когда не было средств для борьбы с тяжелыми инфекциями.

В офтальмологии тоже отмечается рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, особенно к применяемым в виде местных лекарственных форм [1].

Вопрос формирования множественной лекарственной устойчивости возбудителей глазных заболеваний стоит настолько остро, что в мире прошло уже 5 международных конференций по глазным инфекциям. Согласно материалам последней из них, наблюдается рост резистентности возбудителей не только к традиционным офтальмологическим препаратам, но и к новым лекарствам, не применявшимся ранее в виде глазных форм [2]. Возможно, это связано с запущенным уже перекрестным механизмом формирования

Таблица 1. Распределение числа обследованных глаз по годам

	Годы								
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Число обследованных глаз	173	204	176	218	214	198	223	185	202

множественной лекарственной устойчивости, который был спровоцирован бессистемным применением антибиотиков или назначением старых, «проверенных», по мнению некоторых врачей, но не отвечающих современным требованиям антибактериальных препаратов.

Важность обозначенной проблемы определяется и тем, что наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. В Российской Федерации число больных с инфекционными заболеваниями глаз достигает 16 млн в год, составляя 40,2% среди амбулаторных больных и свыше 50% среди госпитализированных. Из общего числа больных с глазными болезнями бактериальной природы 66,7% составляют больные с конъюнктивитами, 23,3% – с блефаритами, реже встречаются воспалительные поражения роговицы и/или внутренних оболочек глаза (4,2%) и невриты (5,8%) [3].

Прежде всего множественная лекарственная устойчивость формируется у возбудителей назокомиальных инфекций. В офтальмологии к ним относятся послеоперационный эндофтальмит, а также конъюнктивит и дакриоцистит новорожденных, причем эти последние патологии занимают третье место по распространенности среди внутрибольничных инфекций.

Экология человека в настоящее время такова, что ведущую роль в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний все больше занимает условно патогенная флора. У новорожденных детей и детей раннего возраста она даже доминирует над классической патогенной флорой. Особенность условно патогенных микроорганизмов состоит в быстром формировании приспособительных механизмов, приводящих к множественной лекарственной устойчивости [4,5]. Установленное изменение структуры колонизирующей микрофлоры, в том числе появление в ее составе новых, ранее не встречавшихся, но потенциально опасных штаммов, подчеркивает необходимость систематического микробиологического мониторинга новорожденных детей.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы определить этиологическую структуру возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных, а также оценить динамику формирования штаммов с множественной лекарственной устойчивостью у детей с данной патологией за 2005–2013 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2005 по 2013 гг. на базе Детской республиканской клинической больницы

Республики Татарстан. В исследование было включено 1520 детей, у части которых воспалительный процесс был односторонним, у части – двухсторонний, в возрасте от 3 дней до 1 года с конъюнктивитом и дакриоциститом новорожденных. Таким образом, в исследование включено 1793 глаза с конъюнктивитом и дакриоциститом новорожденных. Односторонний процесс наблюдался у 1247 детей, двухсторонний – у 273. У всех детей брался мазок с конъюнктивы с последующим его посевом на питательные среды и выделением возбудителей по стандартной методике. Распределение числа обследованных глаз по годам представлено в таблице 1.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам осуществлялось в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04. Исследовалась чувствительность возбудителей ко всем антибактериальным препаратам, применяемым в офтальмологии местно (пиклоксидин, тобрамицин, левофлоксацин, хлорамфеникол, сульфацил натрия, тетрациклин) и парентерально (оксациллин, пенициллин, эритромицин, цефазолин, ампициллин, гентамицин, цефтриаксон, цефуроксим, цефтазидим, ванкомицин). Определялся процент резистентных штаммов возбудителей, относительно общего числа, устойчивых к 4 и более антибиотикам.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с применением статистических функций пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003. Для сравнения процентных значений сравниваемых характеристик использовался критерий сопряженности Хи-квадрат. При статистической обработке данных, для оценки процента полирезистентных штаммов, за 100% принималось общее число выделенных штаммов в каждом году, включенном в исследование (каждый глаз, при двухстороннем процессе рассматривался отдельно).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам исследования, этиологическая структура возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных представлена 24 видами микроорганизмов. Ведущими являются *S. epidermidis* (27,6%), *S. aureus* (19,3%) и *S. pneumoniae* (8,0%). Среди выделенных возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных преобладала условно патогенная флора: она составила 60,0% (1075 штаммов) от всех выделенных возбудителей. При этом были идентифицированы следующие виды бактерий: *S. epidermidis*, *E. faecium*, *S. viridans*, *S. anhaemolyticus*,

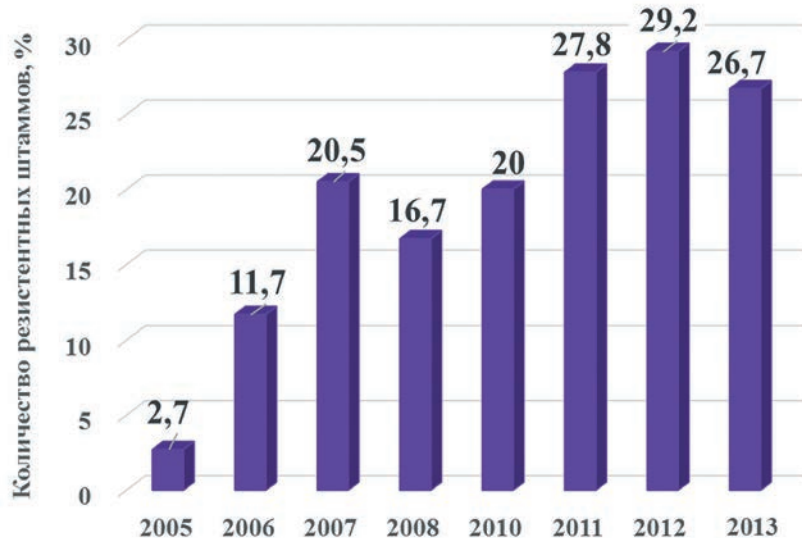


Рис. 1. Резистентность возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных к 4 и более антибактериальным препаратам: динамика изменений за период 2005–2014 гг.

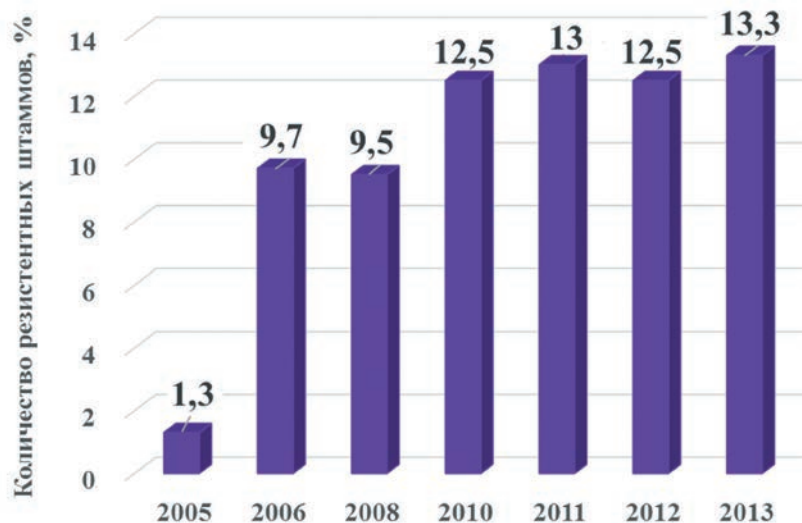


Рис. 2. Резистентность возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных к 4 антибактериальным препаратам: динамика изменений за период 2005–2014 гг.

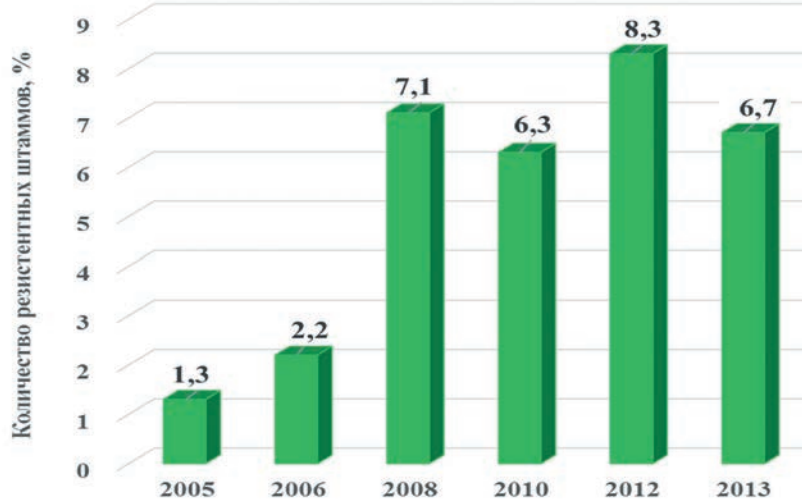


Рис. 3. Резистентность возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных к 5 антибактериальным препаратам: динамика изменений за период 2005–2014 гг.

S. haemolyticus, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. saprofiticus*, *Citrobacter* spp., *E. cloacae*, *E. coli*, *E. faecalis*, *C. diversus*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*.

По нашим наблюдениям, среди возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных наиболее высокая лекарственная устойчивость отмечалась к препаратам, применяемым в местных формах. Так, доля возбудителей резистентных к фурацилину составила 67,4%, к эритромицину – 47,0%, тобрамицину – 39,8%, тетрациклину – 32,0%, сульфацилу натрия – 28,7%. Показатели резистентности к системным препаратам были намного ниже: к ампициллину – 9,7%, цефазолину – 8,7%, оксациллину – 7,7%.

Проведенный анализ показал нарастание числа штаммов возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью за период с 2005 по 2013 гг.

Так, процент полирезистентных штаммов возбудителей возрос с 2,7% в 2005 г. до 29,9% в 2012 г. и 26,7% в 2013 г. ($p < 0,01$) (рис.1).

Необходимо отметить, что в 2005–2008 гг. нами были выделены штаммы, резистентные только к 4 и 5 антибактериальным препаратам, причем число таких штаммов увеличилось с 1,3% (резистентность как к 4, так и к 5 препаратам) в 2005 г. до 13,3% и 6,7% в 2013 г., соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2, 3).

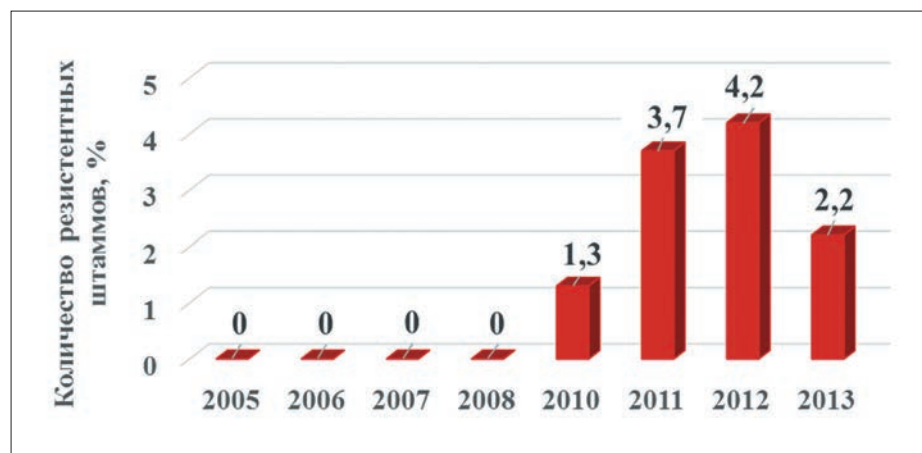


Рис. 4. Резистентность возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных к 6 антибактериальным препаратам: динамика изменений за период 2005–2014 гг.

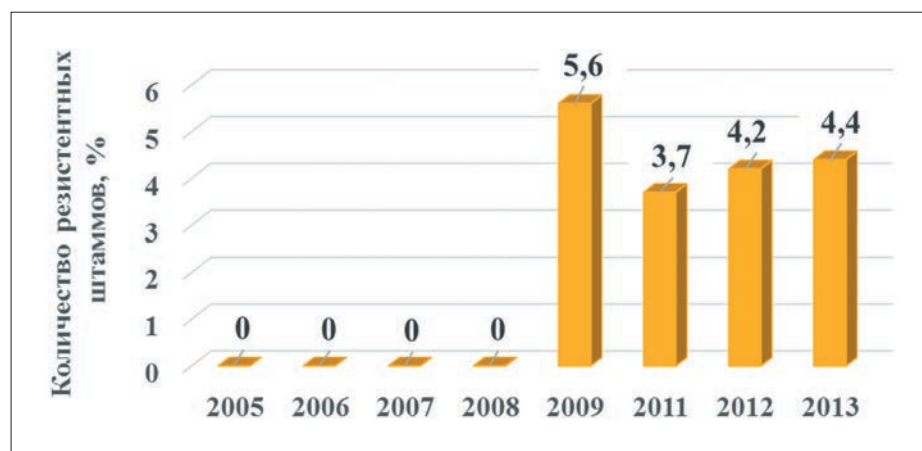


Рис. 5. Резистентность возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных к 7 антибактериальным препаратам: динамика изменений за период 2005–2014 гг.

Начиная с 2009 г., среди возбудителей конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных стали определяться штаммы, резистентные к 6 и 7 антибактериальным препаратам, процент которых к 2013 г. составил 2,2% и 4,4%, соответственно (рис. 4, 5). Число указанных штаммов пока не имеет четкой тенденции к росту, однако, начиная с 2009 г., они стабильно присутствуют в результатах наших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Этиологически значимые возбудители конъюнктивита и дакриоцистита новорожденных относятся в настоящее время к условно патогенной флоре, которая составляет 60% от всех возбудителей.

2. За период с 2005 до 2013 гг. произошло увеличение числа штаммов возбудителей, резистентных к четырем и более антибактериальным препаратам – с 2,7% в 2005 г. до 26,7% в 2013 г. – с появлением, начиная с 2009 г., штаммов, резистентных к 6 и 7 антибактериальным препаратам.

3. Рост резистентности возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний глаз у детей требует более тщательного, систематизированного подхода к применению антибактериальных препаратов в офтальмопедиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Э. Ф., Гусов Р. М., Погребняк А. В. Обоснование возможности использования азитромицина в качестве действующего компонента в офтальмологических лекарственных формах. Фундаментальные исследования. 2009; №6: 55–59.
2. Вохмяков А. В., Околов И. Н. V международная конференция по глазным инфекциям. Офтальмологические ведомости. 2010; №1(3): 93–96.
3. Каргальцева Н. М., Кафтырева Л. А. Резистентность к фторхинолонам микроорганизмов, выделенных от больных с конъюнктивитами. Офтальмохирургия и терапия. 2004; №4(4): 21–24.
4. Катосова Л. К. и др. Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей. Педиатрическая фармакология. 2007; №2(4): 9–12.
5. Кузнецова М. В., Карпунина Т. И., Авдеева Н. С. Мониторинг колонизации условно-патогенной микрофлорой новорожденных в период пребывания в лечебных учреждениях. Медицинский альманах. 2011; №6: 156–159.

REFERENCE:

1. Stepanova E. F., Gusov R. M., Pogebnyak A. V. Grounds for application of azithromycin as active substance in ophthalmological pharmaceutical forms. Fundamental research. 2009; №6: 55–59.
2. Vokhmyakov A. V., Okolov I. N. The 5th International Eye Infection Conference. Ophthalmologic journal. 2010; №1(3): 93–96.
3. Kargaltseva N. M., Kaftyreva L. A. Resistance to fluoroquinolones of the microorganisms, extracted from the patients with conjunctivitis. Ophthalmosurgery and therapy. 2004; №4(4): 21–24.
4. Katosova L. K. and co-authors. Monitoring of carriage of opportunistic pathogenic microflora in the oropharyngeal cavity of healthy children. Pediatric pharmacology. 2007; №2(4): 9–12.
5. Kuznetsova M. V., Karpunina T. I., Avdeeva N. S. Monitoring of innidiation of opportunistic pathogenic microflora of newborns during the time spent in healthcare facilities. Medical almanac. 2011; №6: 156–159.

Сведения об авторах:

Галеева Гузель Закировна

ассистент кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-офтальмолог офтальмологического отделения ГАУЗ «Детская

республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», канд. мед. наук

Самойлов Александр Николаевич

заведующий кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

Расческов Алексей Юрьевич

заведующий офтальмологическим отделением ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

420138 Казань, Российская Федерация, Оренбургский тракт, д.140

Телефон: +7 (843) 237-3173, +7 (937) 288-0618

E-mail: guzel-@list.ru

Writing committee:

Galeeva Guzel Zakirovna

Teaching Assistant of the Ophthalmology Department at the State Budget Educational Institution of the Higher Professional Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ophthalmologist at the Ophthalmological Department of Autonomous Public Health Care Institution «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Candidate of Medical Sciences

Samoylov Aleksandr Nikolaevich

Head of the Ophthalmology Department at the State Budget Educational Institution of the Higher Professional Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor

Rascheskov Alexey Yuryevich

Head of the Ophthalmology Department of Autonomous Public Health Care Institution «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», Candidate of Medical Sciences

Address for correspondence:

Orenburgskiy tract, 140, Kazan, 420138, Russian Federation

Tel: +7 (843) 237-3173, +7 (937) 288-0618

E-mail: guzel-@list.ru

Правда и миф об аспирине

И. В. Опимах

Издательство «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

История лекарств неотделима от истории цивилизации и не менее увлекательна своими взлетами и падениями, войнами и подвигами, открытиями и приключениями. Но хотя нет ни одной безымянной таблетки, вакцины или препарата, имена их создателей часто остаются в тени. Аспирин, кажется, лечит все – от простуды до инсульта. История этого уникального лекарства напоминает криминальный роман. Аспирин разработал еврей, выпускали нацисты, за его формулой охотились американцы. Врачи поначалу выписывали аспирин от всех болезней – они были потрясены, получив столь эффективный и простой препарат. Потом уже выяснилось, что это лекарство в слишком больших дозах может вызвать язву желудка и оказать токсическое действие на почки. Но прошло время, и аспирин доказал, что у него все же больше достоинств, чем недостатков. И сейчас – в комбинации с другими веществами, избавляющими от его побочных эффектов, – он применяется в медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аспирин, таблетки, отвар ивовых листьев и коры, *salix alba*, салицин, ацетилсалициловая кислота, простагландины.

Truth and Myths about Aspirin

I. V. Opimakh

«Binom. Knowledge laboratory» Publishing house, Moscow, Russia

History of medicines is closely connected to the history of civilization and is equally exciting with its ups and downs, wars and feats, discoveries and adventures. Although there is no nameless pill, vaccine or medicine, the names of their inventors are usually kept in the background. Aspirin seems to treat everything – from cold to stroke. The history of this unique medicine resembles crime fiction. Aspirin was invented by a jew, produced by Nazis, Americans were after its formula. At first, doctors prescribed aspirin for all kinds of illnesses – they were amazed to have such effective and simple drug. Later they discovered that overdosage of this medicine may result in ulcer and have toxic effect on kidneys. Time went by and aspirin proved to have more advantages than disadvantages. And nowadays, combined with other substances that eliminate its side effects, aspirin is used by doctors.

KEYWORDS: aspirin, pills, willow leaves and bark brew, salicin, acetylsalicylic acid, prostaglandins.

Аспирин – одно из самых любимых и распространенных лекарств в мире. Его белые таблетки можно найти в любом доме; он приходит к нам на помощь, и когда заболела голова, и когда повысилась температура, и когда заныл зуб или беспокоит спина. А в последние годы его стали выписывать для профилактики атеросклероза, инфарктов и инсультов и более того – даже болезней Альцгеймера и Паркинсона и различных видов рака! Просто не лекарство, а какое-то чудо! Недаром в последние сто лет в среднем в мире выпускалось 10 млрд таблеток в год. Так как же появился этот удивительный препарат?

История аспирина началась давно. Еще в древности люди заметили чудодейственные свойства коры и листьев ивы. К примеру, в египетских папирусах 16 века до н. э. упоминаются отвары из ивовых листьев, которые помогали при многих болезнях; великий Гиппократ уже в 4 веке до н. э. рекомендовал для понижения жара и утолнения боли сок из ивовой коры. Хорошо знали лечебные свойства ивы и в Америке, к примеру, индейцы чероки с помощью ивы лечи-

ли своих больных. В XVIII веке знахари в разных странах уже широко использовали иву при лечении лихорадок. В конце 1750-х гг. любознательный оксфордский викарий Эдвард Стоун заинтересовался этим народным средством. Сок коры ивы оказался ужасно горьким и в этом смысле походил на хину, которую получали из коры другого, хинного дерева – в те времена очень дорогого лекарства, которым лечили малярию. Возможно, кора ивы так же целебна, как хина, подумал Стоун. И его догадка оказалась верной! 2 июня 1763 г. он выступил перед уважаемыми членами лондонского Королевского общества и рассказал, как лечил жар у своих больных прихожан с помощью порошка из коры белой ивы. В начале XIX века врачи всей Европы уже знали, что ивовая кора лечит различные виды лихорадки и снимает боль. В 1828 г. профессор Мюнхенского университета Иоганн Бюхнер сумел получить из ивовой коры экстракт в виде желтых кристаллов. Ива по латыни – *Salix Alba*, а потому Бюхнер решил назвать новое вещество салицином. Салицин вошел в жизнь ученых, и уже через год

француз Анри Леруа усовершенствовал метод Бюхнера, а через шесть лет берлинский химик Карл Якоб Ловиг выделил салициловую кислоту из экстракта цветов таволги (кстати, Ловиг решился испытать полученное вещество на себе и еще нескольких добровольцах и обнаружил, что это вещество снижает температуру и обезболивает), а в 1838 г. итальянец Рафаэле Пирия получил салициловую кислоту путем окисления салицина. Первый шаг на пути создания аспирина был сделан.

В 1870-е европейские врачи, поначалу воодушевленные блестящими результатами испытаний салицина и салициновой кислоты, пытались лечить ими ревматизмы и простуду, однако, как правило, терапевтический эффект достигался далеко не всегда, зато у больных, ко всем их хворям, частенько возникали еще и проблемы с желудком. Врачи ждали нового, более эффективного оружия в борьбе за здоровье своих пациентов, и вскоре они его получили!

Новый препарат создали фармакологи немецкой компании *Bayer*.

В 1863 г. коммерсант Фридрих Байер и владелец небольшой красильни в Бармене (сегодня – часть Вупперталя) Иоганн Вескотт решили организовать фирму по производству и продаже красителей. В то время промышленность очень нуждалась в стойких и ярких красках, и энергичные предприниматели добились неплохих результатов. В начале 1880-х гг. компанию возглавил зять Байера Карл Румпф. Он модернизировал производство и постарался привлечь в фирму настоящих ученых, химиков с высшим образованием. Осенью 1884 г. Румпф принял на работу 23-летнего Карла Дуйсберга, ученика известного химика-органика Антона Гойтера. Дуйсберг оказался блестящим менеджером, и это было замечено руководством, а потому в 1890 г., когда Румпф умер, Дуйсбергу доверили возглавить компанию. При нем *Bayer* достигла невероятных успехов и неожиданно стала мировым лидером в фармацевтической индустрии! А случилось это так. На складах компании скопилось большое количество паранитрофенола, отхода при производстве красок. И Карл Дуйсберг поручил одному из научных сотрудников фирмы попытаться разработать лекарство на основе паранитрофенола – вдруг получится что-то дельное. У герра Дуйсберга было поразительное чутье – в 1887 г. в лаборатории *Bayer* был создан жаропонижающий препарат, названный фенацетином. Это лекарство пользовалось успехом на протяжении нескольких десятков лет, и лишь в 60–70-е гг. XX века из-за негативных побочных эффектов от него отказались. Однако поначалу фенацетин продавался замечательно, и Дуйсберг решил: почему бы *Bayer* не заняться лекарствами, похоже, это весьма прибыльное дело. И он хорошенько вложил в новое направление – прежде всего создал оснащенную по последнему слову науки

лабораторию, обошедшуюся в полтора миллиона марок, весьма внушительную по тем временам сумму. В новой лаборатории было два отдела – в фармацевтическом разрабатывали лекарства, а в фармакологическом их испытывали на животных. Дуйсберг нашел и достойных руководителей отделов – фармацевтический возглавил выпускник докторантуры Эрлангенского университета Артур Айхенгрюн (в 1897 г.), а фармакологический – профессор Геттингенского университета Генрих Дрезер. В это время и начинается история «байеровского» аспирина.

Долгие годы считалось, что аспирин открыл юный сотрудник фирмы Феликс Хоффман. Это была очень красивая легенда. И вполне в арийской духе. Итак, рассказывали уважаемые историки компании *Bayer*, 1 апреля 1894 г. руководство фирмы приняло на работу 26-летнего химика Феликса Хоффмана, только недавно защитившего докторскую диссертацию в Мюнхенском университете. Отец Хоффмана много лет мучился ревматизмом, но из-за больного желудка не мог подолгу принимать салициловую кислоту. Старший Хоффман неоднократно просил сына-химика придумать лекарство, которое снимало бы боль, но не имело побочных эффектов. И молодой ученый днями и ночами работал, дабы помочь страдающему отцу. Конечно же, его усилия увенчались победой – он синтезировал ацетилсалициловую кислоту. И лекарство, изобретенное сыном, избавило старого герра Хоффмана от мучительных болей, а после того как Дрезер провел необходимые тесты на животных, компания *Bayer* запустила препарат в массовое производство, и мир узнал об аспиринах.

Что тут правда, а что – миф? Да, Феликс Хоффман действительно работал в компании, и его отец действительно страдал хроническим ревматизмом, и аспирин ему действительно помог, однако все остальное – неправда. В течение первых двух лет работы Феликс Хоффман вообще не занимался салицилатами и приступил к их исследованиям гораздо позже – по распоряжению своего непосредственного начальника Артура Айхенгрюна: Айхенгрюн решил проверить лечебный потенциал ацетилсалициловой кислоты и поручил Хоффману ее синтезировать. 10 августа 1897 г. Хоффман записал в лабораторном журнале, что длительное нагревание смеси, состоящей из двух частей салициловой кислоты и трех частей уксусного ангидрида, приводит к получению очень чистой ацетилсалициловой кислоты. Когда Хоффман изготовил достаточно большое количество этого вещества, его передали в фармакологический отдел – на испытания. Однако Генрих Дрезер знал, что многие врачи считали салицилаты вредными – они, мол, скверно влияют на работу сердца, а потому наотрез отказался проводить испытания нового препарата на животных. Кроме того, он видел в Айхенгрюне несомненного конкурента

и не собирался ему помогать. К тому же аспирин его нисколько не интересовал. В это время он занимался совсем другим препаратом, который считал панацеей от всех болезней, – чудо-средством от туберкулеза. Это был – героин. Дрезер считал, что героин не вызывает привыкания, зато способен разбудить скрытые резервы человеческого организма. Уверенный в его безопасности, Дрезер принимал героин и стал первым официальным героиновым наркоманом и первой его жертвой: он умер от остановки сердца в Цюрихе в 1924 г.

И тогда Айхенгрюн, как настоящий ученый, решил испытать препарат на себе. Не почувствовав ни малейших неполадок в работе сердца, он отправил образцы берлинскому агенту *Bayer* Феликсу Голдману, обладавшему обширными связями в медицинском мире. Голдман убедил нескольких знакомых врачей опробовать – неофициально – ацетилсалициловую кислоту на пациентах и вскоре получил от них восторженные отзывы: новое лекарство, ликуя говорили столичные доктора, гораздо эффективнее салициловой кислоты, и к тому же не дает никаких осложнений, при этом оказывает как жаропонижающее действие, так и болеутоляющее! Дрезер отнесся к этой информации скептически, однако вести из Берлина столь впечатлили Дуйсберга, что тот решил начать полномасштабные испытания многообещающего препарата, а уже спустя несколько месяцев его запустили в производство. Но нужно было срочно придумать лекарству торговое название. И вот после долгих дискуссий решили за основу взять латинское наименование таволги, растения, из которого Карл Ловиг впервые выделил салициловую кислоту, – *Spiraea Ulmaria*. К четырем буквам «*spig*» приставили «*a*», чтобы подчеркнуть особую роль реакции ацетилирования, а справа – для благозвучия и в соответствии со сложившейся традицией – «*in*». Получилось простое в произношении и легко запоминающееся название *Aspirin*. Летом 1899 г. несколько сотен врачей и аптекарей не только в Германии, но и в других странах, получили первые образцы нового лекарства, и вскоре оно начало свое триумфальное шествие по планете. Поначалу аптеки продавали аспирин по рецептам, но в 1915 г. он появился и в свободной продаже. Известно, что великий певец Энрико Карузо всегда возил аспирин с собой на гастроли, чудо-таблетки появляются на страницах книг Кафки и Гашека. Аспирин быстро завоевывал мир. Кстати, в начале XX века об аспирине знали и в России. Одна из версий причин огромного влияния Распутина на царскую семью – то, что он запретил давать юному цесаревичу Алексею аспирин, которым его усиленно лечили придворные врачи и который при гемофилии смертельно опасен. Мальчику без аспирина стало легче, и венценосные супруги уверовали в силу и могущество отца Григория.

Понятное дело, компания *Bayer* захотела получить патент на аспирин. Однако в Германии по закону можно было запатентовать только оригинальную технологию, но не новый продукт, и поэтому фирма патента не получила. Не получилось это сделать и в Великобритании. Зато в США *Bayer* добилась монопольного права на производство аспирина, а еще у нее была монополия на коммерческое название препарата, мгновенно ставшее невероятно популярным. Все это принесло фирме огромные деньги, а вот Хоффману с Айхенгрюном аспирин не дал ничего: по их контрактам они могли получить лишь авторские отчисления от продажи лекарств, запатентованных в Германии. Зато практичный Дрезер составил свой контракт с *Bayer* так, что получал гонорары за каждый препарат, испытанный под его руководством, и благодаря аспирину стал настоящим богачом. При этом Дрезеру достались не только деньги, но и слава: в 1899 г. он опубликовал подробный отчет о результатах испытаний нового лекарства и его лечебном потенциале, не упоминая ни единым словом ни Айхенгрюна, ни Хоффмана. Вот почему публика решила, что аспирин – открытие только Дрезера. Правда, *Bayer* официально признала вклад Хоффмана, оформив на его имя американский патент на аспирин. Но имени Айхенгрюна нет и в этой заявке. Однако открытие аспирина сказалось на его карьере – его назначили руководителем отдела исследований лекарственных препаратов и фотохимикатов. Кстати, тогда же Феликса Хоффмана перевели в отдел сбыта. С настоящим ученым так бы не поступили, и это говорит о том, кто есть кто в этой истории.

За время работы на *Bayer* Айхенгрюн сделал 18 открытий, за которые фирма получила патенты. А в 1908 г. он ушел в самостоятельное плавание – наверное, история с аспирином его сильно задела. А кроме того, ему было всего 40 лет, и он чувствовал, что многое может делать самостоятельно. Недалеко от Берлина он основал собственную фирму по производству пластмасс *Cellon-Werke*. Этот талантливый ученый и изобретатель получил около 50 патентов – чего он только не придумал! Тут и ацетатный шелк, и невоспламеняющаяся киноплёнка, и состав бездымной вспышки для портретной фотосъемки, проявитель, огнестойкие материалы на основе ацетилцеллюлозы, состав для изготовления грампластинок. Айхенгрюн был пионером и в области производства изделий из пластмасс. Казалось бы, все шло хорошо в его жизни, но в 1933 г. к власти в Германии пришли нацисты, а Айхенгрюн был евреем. Через год, в 1934 г., и была запущена красивая легенда о Феликсе Хоффмане, создавшем для своего больного отца чудодейственный препарат – аспирин. Кстати, сам Хоффман нигде и никогда не писал о своих заслугах в разработке аспирина, что делает ему честь.

Отставной сотрудник концерна *IG Farben* Альбрехт Шмидт опубликовал длиннейшую монографию по истории химических технологий, в которой были строки и об аспирине. Разумеется, об Айхенгрюне там нет ни слова, зато есть история о старшем и младшем Хоффманах. Молодой немецкий ученый делает великое открытие ради спасения страждущего отца – все это весьма соответствовало идеологии Третьего рейха. Для Айхенгрюна, как и для многих других немецких евреев, настали трудные времена. Сначала ему пришлось переоформить фабрику на имя своего компаньона – немца, а в 1938 г. и вовсе продать свои акции забесценен. Он хотел эмигрировать, но власти не выпустили его из страны, зато конфисковали все имущество – загородный дом, коллекцию живописи, автомобиль. Правда, милостиво разрешили поселиться в маленькой квартирке у городского сада, куда ему как неарийцу, вход был запрещен. В 1941 г. в Берлине с большой помпой открылась выставка, посвященная достижениям химиков Великой Германии. Конечно, там был и стенд, рассказывавший об аспирине. Самому Айхенгрюну вход на выставку, как и в сад у его дома, был запрещен – евреям, даже химикам и авторам выдающихся открытий, там было делать нечего, но ему рассказывали, что его имя в связи с аспирином даже не упоминается. На той же выставке были представлены препараты из ацетилцеллюлозы, на которые Айхенгрюн получил патенты в 1920-е гг., но имя изобретателя не было указано и там. Нацисты просто присвоили его изобретения – только истинные арийцы могли достичь столь невероятных высот в науке. Но все это было для Айхенгрюна уже и не так важно – важнее было просто не умереть, ведь нацисты решали еврейский вопрос, и старались это делать «окончательно»; уцелеть в такой ситуации было почти невозможно. Поначалу Айхенгрюна спасало то, что его жена была немкой, да и руководство *Bayer* помнило его заслуги и даже выдало рекомендательное письмо, где говорилось, что он – один из лучших химиков Германии. Однако в конце войны его все же арестовали и после 4 месяцев заключения отправили в концлагерь Терезиенштадт. Казалось, смерть неизбежна, но 77-летний ученый все-таки выжил и дождался освобождения! По-видимому, руководство *Bayer* и там не оставило его без своей заботы и помогло ему не стать одной из миллионов жертв Холокоста. Айхенгрюн вернулся в Берлин и нашел в себе силы начать жизнь снова – устроил дома маленькую лабораторию и занялся своей любимой наукой. Купил недорогую машину, переехал в теплую Баварию. Все казалось бы налаживалось, да только вот украденного у него аспирина, этой бесстыдно отобранной у него величайшей научной победы, он забыть не мог и в 1949 г., незадолго до своей смерти, отправил в журнал *Pharmazie* статью «Пятьдесят лет аспирин», в кото-

рой рассказал истинную историю создания знаменитого препарата и «воздал всем сестрам по серьгам»: и Дрезеру, и Хоффману, который к этому времени уже умер – в 1946 г. в Швейцарии, на 82 году жизни. Спустя две недели после ее опубликования он скончался. Его последняя статья осталась незамеченной — Германии тогда было не до борьбы за приоритеты. Прошло еще пятьдесят лет, и совершенно случайно на эту статью наткнулся английский историк медицины Уолтер Снيدر. Судьба замечательного немецкого химика Артура Айхенгрюна потрясла его до глубины души, и он рассказал о нем широкой публике. Так мир узнал правду об аспирине – о его истинных и мифических создателях.

Между тем аспирин стал самым популярным лекарством в мире. Еще в 1950 г. он был включен в книгу Гиннеса как самое продаваемое обезболивающее. Однако механизм его действия стал известен совсем недавно – около 30 лет назад. Английский фармаколог Джон Вейн и его сотрудники выяснили, что аспирин и родственные ему препараты подавляют внутриклеточный синтез простагландинов, среди которых есть те, что вызывают боль, и те, что увеличивают свертываемость крови. Таким образом, аспирин, тормозя образование простагландинов, помогает нам в борьбе с болью, различными воспалениями и тромбозом сосудов. В 1982 г. Вейн получил за эти свои работы Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Исследования британского ученого позволили объяснить и побочные эффекты аспирина (такие как, например, опасность образования язвы желудка: некоторые простагландины защищают слизистую оболочку желудка от содержащейся в желудочном соке соляной кислоты, а ацетилсалициловая кислота блокирует и их синтез тоже) и показать пути их устранения, и вскоре сразу несколько фармацевтических компаний объявили о создании лекарства, обладающего всеми плюсами аспирина, но лишённого его недостатков. Наступил век супераспиринов.

Наука и технологии, и, конечно же, фармакология тоже, сегодня развиваются невероятно быстро. На смену старым лекарствам приходят новые, более эффективные. Но удивительное дело – прошло более ста лет с тех, пор как был открыт аспирин, но он по-прежнему есть в каждой аптечке и в каждой аптеке. Ученые во всем мире продолжают исследовать механизмы его действия, его полезные и не очень качества, растут поле его применения, и сегодня врачи утверждают, что ежедневное употребление аспирина в небольших дозах избавит нас от таких болезней, как инфаркт, инсульт, тромбозы сосудов, и более того – аспирин даже препятствует возникновению рака толстой и прямой кишки, кожи и груди! Кто знает, какие еще чудодейственные способности откроют в этом известном лекарстве и скольких еще людей он спасет от самых разных недугов и страданий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sneader Walter. The discovery of aspirin: a reappraisal. British Medical Journal (BMJ), 2000; 321: 1591–1594.
2. Sneader Walter. Past times – who invented Aspirin? The Biochemist; 23 (2001): 44–46.
3. Gratzner Walter. Eureka and euphoria: the Oxford book of scientific anecdotes. Oxford University Press, 2002. (Гратцер Уолтер. Эврики и эйфории: об ученых и их открытиях; [пер. с англ. Б. Козловского]. М.: Колибри, 2010: 654 с.).
4. Великие лекарства: в борьбе за жизнь. Под ред. В. Дорофеева. М.: Альпина нон-фикшн; 2015: 225 с.

REFERENCE

1. Sneader Walter. The discovery of aspirin: a reappraisal. British Medical Journal (BMJ), 2000; 321: 1591–1594.
2. Sneader Walter. Past times – who invented Aspirin? The Biochemist; 23 (2001): 44–46.
3. Gratzner Walter. Eureka and euphoria: the Oxford book of scientific anecdotes. Oxford University Press, 2002. (Gratzner Walter. Eureka and euphoria; about scientists and their discoveries; [translated from English by Kozlovskiy B.]. M.: 2010: p. 654).
4. Great drugs: struggling for life. Edited by Dorofeeva V. M.: Alpina non-fiction; 2015: p. 225.

Сведения об авторе:

Опимах Ирина Владимировна

ведущий редактор издательства «Бином. Лаборатория знаний», Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

About the author:

Opimach Irina Vladimirovna

Editor-in-Chief at the Publishing House «Binom. Laboratory of knowledge», Moscow, Russia

Address for correspondence:

117335, Moscow, p/o 90

Tel: +7 (916) 588-7762

E-mail: opimach@yandex.ru

*Редакция журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор»
предлагает читателям и авторам
ознакомиться с этическими правилами,
которыми она руководствуется в своей работе.*

ЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА ЖУРНАЛА

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Редакция журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор»:

- руководствуется в своей работе рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов по подготовке, редактированию и публикации рукописей¹;
- следует принципу редакционной свободы и последовательно проводит независимую политику по отбору и публикации материалов, исходя из их актуальности, оригинальности, ясности изложения и научной обоснованности, а не из коммерческого успеха журнала;
- постоянно совершенствует журнал, стремясь к наиболее полному удовлетворению потребностей читателей и авторов;
- принимает все доступные меры для обеспечения качества публикуемого материала, тесно сотрудничая с авторами и рецензентами;
- гарантирует возможность опубликования материалов, отражающих разные точки зрения, готова признавать ошибки и при необходимости публиковать исправления, уточнения, опровержения и извинения.

Авторство

Критериями авторства публикации являются:

- непосредственное значительное участие в выполнении исследования, результаты которого описаны в статье, то есть, в разработке концепции и дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных;
- подготовка проекта статьи или критический анализ принципиальных аспектов ее содержания;
- согласование окончательной версии статьи для печати;

- наличие полного доступа ко всем данным исследования и согласие нести ответственность за целостность и точность проведенного анализа.

Авторство статей определяется теми, кто выполнял исследование и прислал рукопись для публикации. Порядок, в котором указываются авторы в статье, определяется их совместным решением. Представляемая в редакцию рукопись должна быть визирована всеми авторами, что означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Все участники, обозначенные как авторы, получают право на авторство. Авторы вправе при направлении статьи указать в сопроводительном письме вклад каждого в ее подготовку, и эта информация может быть опубликована.

При наличии нескольких авторов авторским коллективом выделяется один, ответственный за контакты с редакцией. Редакция осуществляет переписку по всем вопросам с ответственным автором, который в свою очередь принимает на себя обязательство согласовывать все значимые вопросы с другими авторами.

Авторы вправе выразить признательность лицам, чья роль в подготовке публикации не отвечает критериям авторства, но была достаточно велика в выполнении исследования и/или его описании, заключаясь, например, в сборе и обработке данных, редактировании текста, осуществлении общего руководства исследовательским коллективом, решении организационных проблем и т.п. Такие лица, по решению авторов, могут быть перечислены в статье в особом разделе («Выражение признательности», «Благодарности» и т.п.). При этом они должны предоставить письменное разрешение на обнародование своих имен, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представляемых в статье данных и выводов.

Соблюдение прав пациентов и обеспечение конфиденциальности

В публикации результатов исследований с участием людей в качестве испытуемых должна быть приведена информация об одобрении исследования

¹ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/>.

комитетом по этике и о соответствии исследования Хельсинкской декларации и правилам надлежащей клинической практики. Редакция может запросить у авторов обоснование использованных подходов, а также доказательство того, что комитет по этике утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования, а у пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В статьях запрещается размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента: упоминать фамилию и инициалы пациентов, адрес, регистрационный номер карты и др. Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента.

Достоверность представляемых результатов

Авторы несут ответственность за достоверность приводимых в статье результатов. Редакция предпринимает все доступные меры для оценки достоверности результатов и выводов рассматриваемой рукописи. Для этой цели она привлекает официальных рецензентов, а также, при необходимости, дополнительных экспертов, являющихся специалистами в отдельных областях медицины.

Редакция с целью обеспечения беспристрастной, независимой, объективной экспертизы рассматриваемых рукописей и во избежание возникновения конфликта интересов, проводит их рецензирование в строгом соответствии с принятыми в журнале правилами рецензирования. Рецензенты уведомляются о том, что рукописи статей являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензирование проводится конфиденциально. Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензий.

Решение о допуске статьи к публикации в журнале принимается на основании заключений рецензентов о возможности принятия рукописи к публикации в представленном виде, необходимости ее доработки или отклонении, и ответов авторов.

В случае несогласия с мнением рецензентов авторы имеют право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. Неспособность или нежелание авторов учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения. В спорных случаях статья может направляться на дополнительную рецензию.

После принятия решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает ожидаемые сроки публикации. В случае отклонения статьи от публикации редакция направляет автору развернутый мотивированный отказ.

При предоставлении рукописи в редакцию авторы обязаны в сопроводительном письме информировать редакцию, в каком учреждении была выполнена работа и в рамках, каких научных программ проводились исследования. В случае если после публикации статьи выяснится, что авторы представили фальсифицированный материал, редакция обязуется опубликовать информацию об этом в очередном номере. Основанием для этого являются представленные в редакцию результаты расследования, проведенные учреждением, в котором выполнялось исследование. Одновременно редакция обязана подвергнуть сомнению достоверность предыдущих работ авторов, опубликованных в журнале. Редакция может обратиться в учреждение, в котором работают авторы, за подтверждением достоверности ранее опубликованных ими работ. При отсутствии подтверждения редакция размещит в журнале объявление о том, что достоверность предыдущих работ не подтверждена.

Конфликт интересов

При подготовке конкретной рукописи конфликт интересов может возникать в том случае, если один из участников процесса публикации и рецензирования (автор, рецензент или редактор), имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение. Причинами конфликта интересов, возникающего в процессе публикации статей, могут быть финансовые и личные отношения, научное соперничество, интеллектуальные пристрастия, как непосредственно участников издательской деятельности (авторов, рецензентов, редакторов), так и их близких родственников.

Все участники процесса подготовки рукописи к изданию обязаны сообщать редакции о наличии потенциальных причин для возникновения конфликта интересов. Авторы при представлении рукописи в редакцию обязаны на титульном листе указать сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов.

Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

Рецензенты обязаны сообщить редакции о возможности возникновения конфликта интересов при проведении рецензирования и причинах, которые

могут повлиять на их мнение о рукописи. Они имеют право отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это обоснованным.

Редакция может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, со стороны авторов, рецензентов, членов редколлегии, для принятия решений об опубликовании статьи. Редакция имеет право опубликовать эту информацию, если считает ее важной для оценки статьи.

Публикация отрицательных результатов

Редакция готова публиковать результаты любого тщательно проведенного исследования, независимо от того, являются ли они отрицательными или положительными.

Корректировка рукописей

Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи с внесенными редакцией правками направляется авторам для одобрения в соответствии с принятыми правилами. С целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых статейных списках литературы редактор проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При обнаружении ошибок в опубликованных статьях редакция размещает информацию об исправлении ошибок.

Авторское право

В случае принятия статьи к печати авторы предоставляют право издателю размещать в журнале предварительную информацию о предстоящей публикации статьи; передавать права на распространение статьи третьим лицам; предоставлять открытый доступ к статьям, сведениям (данным) об авторах, адресу для корреспонденции (неограниченного круга лиц) на сайте журнала; передавать электронные копии статьи, данные об авторах, адрес для корреспонденции в международные информационные базы для предоставления к статье и информации открытого доступа неограниченного круга лиц.

За авторами сохраняется право: использовать опубликованные данные для своих дальнейших исследований, при подготовке диссертаций, монографий, руководств и др. научных изданий с обязательной ссылкой на публикацию в журнале; размещать электронную копию статьи, представленную редакцией, на личных сайтах, сайте организации, в которой выполнялась работа, сайтах профессиональных обществ и ассоциаций, в которых состоят авторы.

При этом авторы не имеют право передавать без согласия редакции право третьим лицам на использо-

вание статьи с целью распространения или для предоставления к ней открытого доступа неограниченного круга лиц.

О своем согласии на передачу авторского права авторы должны информировать в сопроводительном письме при отправке статьи в редакцию. Договор о передаче авторского права вступает в силу с момента принятия редакцией статьи к печати. В случае если статья не принята к публикации, настоящий договор не вступает в силу, о чем редакция извещает автора в течение 5 календарных дней после принятия решения.

Множественные публикации

Редакция не принимает к печати статьи, одновременно направленные для публикации в другие журналы. Авторы в сопроводительном письме должны гарантировать, что представляемая статья не была ранее опубликована, а также не представлена в другой журнал для рассмотрения и публикации. Эти правила не распространяются на статьи, не принятые к публикации другим журналом, а также на опубликованные работы, содержащие предварительные результаты исследования.

Редакция приветствует предоставление авторами сведений о ранее опубликованных ими работах по теме и материалам, включенным в представляемую статью. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, что поможет редакции решить, можно ли отнести представляемую статью к множественной (дублирующей) публикации. Под множественной (дублирующей) публикацией понимается публикация статьи, содержание которой во многом совпадает с содержанием работы, уже опубликованной в печатном или электронном издании.

В отдельных случаях редакция может принять решение о целесообразности повторной публикации. Основанием для принятия такого решения обычно является признание необходимости максимально широкого распространения среди медицинской общест-венности материалов, освещаемых в статье.

В случае если после публикации в журнале статьи будет установлено, что аналогичная статья напечатана в других изданиях, и авторы не информировали об этом редакцию, в ближайшем номере будет опубликовано сообщение о том, что данная публикация является повторной или дублирующей, с объяснением или подтверждением авторов или без них.

Повторные публикации осуществляются в строгом соответствии с международными законами об авторском праве, этическими нормами, политикой издательства, осуществившего первую публикацию, и при согласии авторов. Редакции, осуществляющей повторную публикацию, должна быть предоставлена копия первичной версии. На титульной странице повторной версии обязательно размещается сообще-

ние о том, что статья уже была полностью или частично опубликована и дается ссылка на первичную публикацию.

Переписка и публикация критических замечаний

Редакция журнала предоставляет читателям возможность направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, а также краткие сообщения и комментарии, не имеющие отношения к ранее опубликованным статьям, по почте или электронной почте в адрес редакции. Все полученные письма редакция принимает к рассмотрению.

Все полученные критические замечания к опубликованным статьям рассматриваются редакцией и редакционным советом. Авторы критических материалов должны при направлении материалов сообщить о наличии каких-либо конкурирующих интересов или конфликта интересов. В случае если критика опубликованной работы будет обоснованной, то журнал берет на себя обязанность разместить критические материалы на страницах журнала. Авторам критикуемой статьи редакция также предоставит возможность опубликовать свои ответы.

Поощряя развитие дискуссии по опубликованным статьям на страницах журнала, редакция берет на себя обязательство внимательно рассматривать присылаемые критические материалы, стремясь выявить все грубые, неточные и клеветнические утверждения, и не позволять появление личностных комментариев, влияющих на мнения или данные.

Коммерческие соображения

Плата за публикацию статей с авторов не взимается. Отсутствие финансовых обязательств перед авторами позволяет редакции проводить самостоятельную издательскую политику и отбирать работы, исходя из их актуальности и качества.

С целью снижения стоимости журнала и обеспечения его доступности широкому кругу специалистов редакция возмещает часть затрат на издание за счет размещения информационных материалов. В журнале публикуются только информационные проспекты на лекарственные препараты, медицинское оборудование, изделия медицинского назначения, разрешенные для применения в порядке, установленном законодательством.

Редакция берет на себя обязательство отказать в размещении информационных материалов при выявлении в ней ложной информации.

Жалобы и обращения

Авторы, читатели, рецензенты при выявлении нарушений этики в работе редакции имеют право обратиться в редакционный совет журнала.

Жалобы и обращения рассматриваются в течение 1 месяца. Результаты рассмотрения жалобы направляются заявителю в письменном виде.

Рассматриваются только обращения, в которых имеются претензии по нарушению авторами, рецензентами, редакцией журнала этических норм. Жалобы и обращения по поводу отклонения рукописей в связи с низким научным уровнем не рассматриваются, т.к. данный вопрос находится в исключительной компетенции редакции и редакционного совета журнала.

*Editorial staff of the journal «Medical Technologies. Assessment and Choice»
invites its readers to find out more about ethical rules
that we rely upon in our work.*

ETHICAL RULES OF THE JOURNAL

GENERAL PROVISIONS

Editorial staff of the journal «Medical Technologies. Assessment and Choice»:

- relies in its work upon Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals¹.
- follows the principle of editorial freedom and consistently abides to independent policy of selecting and publishing materials due to their actuality, novelty, clarity of their presentation and scientific validity, and not on the basis of commercial success of the journal;
- constantly improves the journal, aiming at fullest possible satisfaction of readers' and authors' needs;
- takes all available action to ensure the quality of materials published through close co-operation with authors and reviewers;
- ensures that materials reflecting different outlooks could be published is ready to admit mistakes and to publish corrections, refinements, denials and apologies where relevant.

Authorship

Authorship criteria are:

- major direct involvement in research fulfillment, results of which are given in the article, i.e. concept and research design development, data collection, analysis and interpretation;
- drafting of the article or critical analysis of the fundamental aspects of its content;
- approval of the final version of the article to be published;
- full access to all the research data and agreement to bear responsibility for sustainability and accuracy of the analysis performed.

Authorship of the article is determined by those who conducted research and sent the manuscript for

publishing. Order in which authors of the article are listed is determined by their coordinated decision. All the authors should authorize manuscript submitted to the editorial staff, which means that they bear responsibility for the content of publication. All the participants, named the authors, are entitled to the authorship. When sending the article authors have right to specify in the cover letter contribution of each author to the preparation of the article, and this information can be published.

When several authors are present, writing team appoints one of the authors to be a person of contact to the editorial staff. The editorial staff maintains correspondence on all the questions with the responsible author, who in his/her turn commits to approve all relevant issues with other authors.

Authors have right to extend their gratitude to the participants, whose role does not meet the criteria of authorship, but who contributed a lot to the research fulfillment or its description, e.g. data collection and processing, text editing, management of the researchers' team, solving organizational issues, etc. By the decision of the authors, these participants could be listed in a certain section of the article («Acknowledgements», «Credits», etc.). At the same time, they should provide written authorization to their names disclosure, as the readers might assume that these people approved data and conclusions given in the article.

Observance of patients' rights and guarantee of confidentiality

When publishing research results with the involvement of people as research subjects, the author should provide approval of this research by the ethics committee as well as confirmation of compliance of the research with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice. The editorial staff might request from the authors grounds for using certain approaches as well as proof that ethics committee approved questionable aspects of the research, and that patients that took part in the research signed voluntary informed consent.

¹ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. <http://www.icmje.org/recommendations/>.

It is prohibited to publish information that might disclose patient's identity: last name and the initials, patient's address, registry number of medical record, etc. Pictures provided for publication should not lead to patients' identity disclosure.

Validity of the provided results

Authors bear responsibility for the validity of the results provided in the article. The editorial staff take all possible measures to verify the results and conclusions validity in the manuscript. Thereto it engages official reviewers and when needed additional experts in certain areas of medicine.

In order to provide impartial, independent and objective expert assessment of the manuscripts under consideration and to avoid conflict of interest, editorial staff conducts review in strict adherence to adopted reviewing rules of the journal. Reviewers are informed that articles are subjects of private property of the authors and fall into the category of classified information. Reviewing is conducted in a confidential manner. Reviewers submit review to the editorial staff, in which they demonstrate actuality of the performed studies, completeness and validity of the data quoted, degree of novelty of results, their scientific and practical importance, economic and social values, as well as well-founded conclusions about the article in general, comments, recommendations for improvement, if needed. The author of the article under review is given the opportunity to see the review.

Decision to publish the article in the journal is made based upon conclusions of the reviewers and the responses from the authors stating whether it could be submitted as is or needs to be refined or is declined.

In cases when authors disagree with the reviewers' opinions, they are entitled to submit well-reasoned response to the editorial staff of the journal. Inability or unwillingness of the authors to take into account comments and recommendations of the reviewers are reasons to decline the article for further examination. In case of dispute, an article might be submitted for additional review.

When decision to publish the article is made, the editorial staff informs the author and announces estimated deadline of publishing. In cases when the article is declined, the editorial staff sends the author extensive rejection reasons.

When submitting manuscript to the editorial staff, authors should point out in the cover letter which institutions conducted the study and in the frames of which scientific programs it was undertaken. If after publishing the article it turns out that it contained false data, editorial staff is obliged to publish this information in the next issue of the journal. Reasons for this could be investigational findings provided by the institution where the study

took place sent to the editorial staff. At the same time, the editorial staff will be obliged to question validity of the previously published works of these authors. The editorial staff is entitled to refer to the institution where the authors are employed in order to check the validity of the previously published works of these authors. In the absence of confirmation, the editorial staff is entitled to publish information that the validity of the previous works is not confirmed.

Conflict of interest

In terms of manuscript preparation, conflict of interest may emerge in cases when one of the participants of the publication and reviewing process (author, reviewer or editor) has liabilities that might affect his or her judgment. Reasons for conflict of interest, emerging in the process of publication, might be financial and personal relationships, scientific rivalry, intellectual preferences of the direct participants of publishing activities (authors, reviewers, editors) as well as of their close relatives.

All the participants of the process of manuscript preparation for publishing should inform the editorial staff of all possible reasons for conflict of interest. When submitting the manuscript authors should indicate presence or absence of conflict of interest on the title page.

Authors are entitled to list those specialists to whom the manuscript should not be sent due to the possible, usually professional, conflict of interest. This information is strictly confidential and is taken into account by the editorial staff when organizing reviewing.

Reviewers are obliged to inform the editorial staff about the potential emergence of the conflict of interest when conducting the review and about the reasons for change in their opinion in regards to the manuscript. They have right to refuse reviewing a particular article, if they are confident their decision is well-grounded.

The editorial staff may use the information regarding conflict of interest or financial interest provided by authors, reviewers, members of the editorial board to justify decision on publication. The editorial staff is entitled to publish this information if considers it relevant for the article assessment.

Publication of negative results

The editorial staff is ready to publish the results of any accurately performed research regardless of whether the results are negative or positive.

Manuscripts' correction

The editorial staff is entitled to edit, reduce the length of published materials and adapt them to journal's headings. Ready to be printed article with corrections made by the editorial staff is sent to the authors for approval in line

with the existing rules. In order to reduce as much as possible the incompleteness and inaccuracy of information in the bibliography, which follow the article, editor in all cases checks all the links.

When finding mistakes in the published articles, editorial staff publishes information on their correction.

Copyright

When the article is accepted for publishing, authors empower editor to publish advance notification about the upcoming article; assign distribution rights to the third parties; provide unlimited access to articles, information (materials) about the authors, address for correspondence on the journal's web-site; provide international information databases with unlimited access to electronic copies of the article, authors' information and address for correspondence.

Authors reserve the right to: use published data for their further studies, preparation of theses, monographs, guidance and other scientific publications with obligatory reference to publication in the journal; post electronic copies of the article on their personal web-sites, web-sites of institutions where the research was carried out and of professional organizations and associations, which the authors belong to.

At the same time, authors are not entitled to pass over to the third parties the right to distribute or provide unlimited public access to the article.

When sending the article to the editorial staff, authors should state it in the cover letter their consent to assign their copyright. Copyright assignment agreement comes into effect at the moment when the editorial staff accepts the article for publishing. In case the article is not accepted for publishing, agreement herein does not come into effect, of which the editorial staff informs the author within 5 days after article submission.

Repeated (duplicate) publications

The editorial staff does not accept articles that were simultaneously sent to other journals. Authors in the cover letter should ensure that the article was not previously published, as well as was not sent to other journal for examination and publishing. These rules do not apply to the articles that were not accepted for publishing in other journals, as well as to published works containing preliminary results of the research.

The editorial staff welcomes when the authors provide information about their previously published works on the topic and about materials included in the submitted article. Copies of these materials should be attached to the submitted article in order to help the editorial staff to make a decision on whether this article falls into category of repeated (duplicate) publications. Such publications imply that contents of the article submitted has a

lot in common with the contents of the already published work in printed media or in electronic edition.

On a case-by-case basis, the editorial staff may decide upon publishing a duplicate article. Such decisions are usually motivated by the goal of covering with the materials contained in the article as many representatives of the medical community as possible.

If after publishing the article, it will be revealed that similar article had been published in other periodicals and the authors had not passed this information to the editorial staff, in the next issue of the journal a note stating that this is a repeated or duplicate publication will be published with or without the author's explanation or confirmation.

Duplicate publications are carried out in strict correspondence with international copyright law, ethical norms, policy of the publishing house who first published the article and with authors' consent. Publishers who made duplicate publication should be provided with the copy of the original version. On the front page of the duplicate version there should be a statement that the article was fully or partly published and there should be a link to the original publication.

Correspondence and publication of critical feedback

The editorial staff of the journal offers its readers the opportunity to send via postal service or e-mail their comments, questions and critical feedback to the published articles, as well as short messages and comments that do not refer to any previously published articles. All letters received by the editorial staff are accepted for consideration.

All received critical feedback is under consideration of the editorial staff and editorial board. Authors of the critical materials should provide information on adverse interests or conflict of interest. If the criticism of the published work is well-grounded, the journal takes the responsibility to publish critical feedback. Authors of the criticized articles are provided with the opportunity to publish their response.

Encouraging discussion on the articles published in the journal, the editorial staff takes responsibility to carefully review all critical materials in order to uncover coarse, inaccurate and slanderous statements and not to let any personal comments that affect judgment or facts.

Business reasons

Publications are free of charge. Absence of financial liabilities between the authors and the editorial staff allows the latter to pursue independent publishing policy and select those articles which are considered up-to-date and of high quality.

In order to cut costs of the journal and to ensure its availability to a wide range of specialists, the editorial

staff offsets the costs by placing some informational materials. Informational leaflets are strictly limited to pharmaceuticals, medical equipment, healthcare products that are registered and approved for circulation by law.

The editorial staff makes commitment to refuse publishing informational materials in which false information is revealed.

Complaints and appeals

In case of disclosure of violations in work ethics of the editorial staff, authors, readers and reviewers are

entitled to file a request to the editorial board of the journal.

Complaints and appeals are considered within 1 month. Responses to the complaints are being sent to the claimant in writing. .

Only complaints that have claims that authors, reviewers or the editorial staff of the journal violated ethical norms are regarded. Complaints and appeals calling to decline of the article due to its low scientific level are not taken into account, as this issue is under exclusive competence of the editorial staff and the editorial board of the journal.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

*Редакция научно-практического журнала
«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
просит авторов оформлять статьи
в строгом соответствии с данными правилами*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статья должна быть представлена в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и **обязательно** в электронной версии на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail, в последнем случае статья должна быть продублирована письмом. Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

2. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному для **мировой научной периодики** плану: структурированы по разделам – материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться конкретными выводами, в которых в лаконичной форме (по пунктам) излагаются результаты работы и предложения авторов, вытекающие из изложенного материала.

3. **Титульная страница** должна содержать: название статьи; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием организации, должности, ученой степени и звания; **контактную информацию для публикации** в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); **аннотацию** объемом до **150** слов; **ключевые слова** на русском языке. Данные, которые необходимо **продублировать** на английском языке: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статьи, аннотация, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат – в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата A4). Все страницы должны быть пронумерованы.

5. Текст статьи, все приведенные **цитаты** должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам, иметь ссылки на них с указанием на страницу и год издания, так как редакция не высылает корректуру.

6. Следует использовать только общепринятые **сокращения** (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

7. **Таблицы** должны иметь название, быть компактными, наглядными, иметь ссылки в тексте, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

8. При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

9. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты (ЛП)** или **изделия медицинского назначения (ИМН)**, не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследования лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованиям, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подписуемыми подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы EPS или TIFF с разрешением 300 dpi для фотографий и 600 dpi для графиков, схем, диаграмм при ширине не менее 8 см.

12. **Библиография** должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более **30** источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клин. геронтол. 1995; № 6: 56–59.
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10 (4): 489–494.
5. Vincent M. D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299–303.

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

Адрес для корреспонденции: Россия, 117335, Москва, а/я 90

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

В ссылках на электронные ресурсы следует указывать полный веб-адрес:

1. Вадосанидзе С. Л., Шикина И. Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях. Пробл. стандарт. здравоохран. 2006; № 6: 3–18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

14. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

15. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

17. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (личных интересов, которые могут препятствовать объективному изложению материалов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. Желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

18. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, **не допускается!**

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора (ов) с опубликованными правилами.

INFORMATION FOR THE AUTHORS

*Editorial body of the research and practice magazine
«MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»
kindly asks the authors to submit articles
in strict adherence to the following rules*

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES

1. An article should be submitted to the editorial staff in printed form, signed by the authors and **in all cases** electronic version of the article should be also submitted on a data storage device, such as CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash or by e-mail, in this latter case, besides the article a letter should also be sent. Printed form of the article submitted to the editorial body with all the illustrations included, should be absolutely identical to the electronic version. Data storage devices will not be returned to the author.

2. Articles should be formed up according to the traditional **world scientific periodicals** plan: section structuring – materials and methods, results and discussions, each should end with precise conclusion, where the results of the author's research work and their suggestions follow in brief (point by point).

3. **Title page** should include: article title; last, first and patronymic names (no abbreviations) of each author, specifying organization, job title, academic credentials and rank; **contact info for release** to the readers (postal address, contact phone, e-mail); **abstract** no more than **150** words in total; **key words** in Russian. Data that should also be sent in English: last, first and patronymic names of the author(s), article title, abstract, key words.

Additionally you should include last, first and patronymic names of the author who is in charge of contacting the editorial body, his or her contact phone and e-mail address.

4. The article should be edited in WinWord (version 6.0/7.0 or higher), file extension .doc, font size 12, interval 1.5, font Times New Roman Cyr is most preferable, margins 2.0, no hyphenation. Recommended article size, including tables, bibliography and abstract – no more than **28000** characters (12 A4 pages). All pages should be indexed.

5. The article, all the **citations** given, should be thoroughly checked by the author in the original source of data, they should have links to the latter, including page

number and year published, as the editorial body does not provide proofreading.

6. Only generally accepted **abbreviations** should be used. Do not use abbreviations in the article title. A term that you abbreviate further on, should be given in full when first used (you should not expand standard measurement units and symbols).

7. **Tables** should be titled, should be compact, illustrative, column headings should correspond to the content, have links in the text. All numbers given in the tables should correspond to the numbers in the text. Repetition of the same data in the tables and illustrations **is not allowed!**

8. When the results of the statistic analysis are reported, it is necessary to include software package and its version, name statistic methods used, specify descriptive statistics and significance value when checking statistical hypotheses. For the core research results it is recommended to take into account confidence intervals.

9. **Measurement units** of physical quantities – hematological, biochemical and other measurement indexes used in the medicine should be provided in metric system units (International System of Units – SI system). To name different chemical compounds one should use terminology of the International Union for Pure and Applied Chemistry. Mathematical and chemical formulas should be given very accurately – with alphabetical letters (lowercase, uppercase, greek, latin), exponents, superior and inferior letters – on the margins.

10. If in the article you use **pharmaceuticals** or **medical products** that are not registered in the Russian Federation, you should point out absence of registration or give link to approved clinical study of the pharmaceutical or medical product for medical use. Only international non-proprietary names of the pharmaceuticals should be used. Combination polycomponent pharmaceuticals, pharmaceuticals based on medicinal herbs or on products of animal origin are exempted from this rule. One-time

reference to the pharmaceutical brand name is accepted in the articles dedicated to clinical and economic studies in order to substantiate the price included in calculation.

11. Files with **images, charts and pictures** with image-related text should be submitted separately from the article. Acceptable formats for magazine setting are TIFF, EPS, CDR or JPEG with aspect ratio of no less than 8 with 300 dpi resolution when the size is no less than 6x9 cm. If the images are prepared in CorelDraw, fonts should be changed to curvy. CorelDraw 9.0 is considered to be a unified version with curvy fonts.

12. **Bibliography** should be given at the end of the article and should be drawn up in the accordance with Russian National Standard R 7.0.5-2008, in the text itself only the number of the link in the square brackets should be given. Links are being numbered only in the order of citation. The author is responsible for the accuracy of the bibliography. It is recommended to give no more than **30** references.

Example of the bibliography arrangement:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертензии. Клинический журнал. 1995; № 6: 56 – 59.
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10(4):489–494.
5. Vincent M. D, Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol 2009;10(3):299–303

In the links to the online sources full web-site path should be given:

1. Vardosanidze S. L., Shikina I. B. Quality Management and Medical Care Standardization – basis of patients protection in medical and preventive treatment facilities. Healthcare standard. problem. 2006; № 6: 3—18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. All the incoming articles undergo multi-level review, reviewers' comments are sent to the author anonymously. After receiving all the reviews and author's comments, editorial board makes decision on whether to publish the article or not.

14. Editorial body reserves the right to reject the article without giving any reason. Rejected articles are not returned to the authors. Order of publication is set up according to the editorial plan of the magazine.

15. Editorial body reserves the right to cut and edit the article, regardless of its length, including editing titles, terms and definitions. Minor corrections of stylistic, nomenclative or of formalistic character are made without author's approval. If the article is revised in the pipeline, the date of article submission is considered the date when the final version was received.

16. Article publication in the magazine is free-of-charge.

17. Authors should declare conflict of interests (having personal interest). Conflict of interest declaration is published after the article. It is preferable to provide source of funding of the operations described in the article.

18. **It is not allowed** to submit those articles that were already sent to other editorial bodies or were already printed somewhere.

Articles should be sent to:

Editorial body of the magazine «MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»

Address for correspondence: Russia 117335, Moscow, p/o 90

Telephone/Fax +7 (495) 921-1089 (+7 (926) 770-1006)

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://www.hta-rus.ru>

Note. Article submission to publication in the magazine implies that the author agrees to the published rules.