



Сибирский государственный
медицинский университет

О.С. Федорова
Е.М. Каменских
Т.С. Соколова
С.Д. Казаков
У.В. Рязанцева
К.А. Чубакова
А.Ю. Крыгина

аналитический доклад

ТРЕНДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

ТРЕНДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Аналитический доклад

Томск
Издательство СибГМУ
2022

УДК 616-036.22"20"
ББК 51.9
Т 663

Авторский коллектив:

Федорова О.С., Каменских Е.М., Соколова Т.С.,
Казаков С.Д., Рязанцева У.В., Чубакова К.А., Крыгина А.Ю.

Т 663 Тренды клинической эпидемиологии в XXI веке: аналитический доклад / О.С. Федорова, Е.М. Каменских, Т.С. Соколова [и др.] – Томск: Изд-во СибГМУ, 2022. – 76 с. - ISBN 978-5-98591-162-6

ISBN 978-5-98591-162-6

В аналитическом докладе представлены стоящие перед современной клинической эпидемиологией вызовы, определенные путем анализа актуальных направлений эпидемиологических исследований в мире и России, в том числе молекулярной и цифровой эпидемиологии.

Настоящий доклад представляет интерес для специалистов в области клинической медицины и биомедицинских исследований, которые планируют участие или уже работают в междисциплинарных командах по выполнению эпидемиологических проектов. Материал имеет особую ценность для отечественных специалистов, так как бенчмаркинг рынка образования в области эпидемиологии выявил ограниченное предложение образовательных программ по данному направлению в России. Повышение роли клинической эпидемиологии при подготовке профильных специалистов может помочь в интеграции сотрудников при проведении исследовательских работ в областях клинической медицины.

Доклад подготовлен в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

УДК 616-036.22"20"
ББК 51.9

ISBN 978-5-98591-162-6
DOI 10.20538/978-5-98591-162-6

© Федорова О.С., Каменских Е.М., Соколова Т.С., Казаков С.Д., Рязанцева У.В., Чубакова К.А., Крыгина А.Ю., 2022
© Макет издательства СибГМУ, 2022

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО



Федорова Ольга Сергеевна

Руководитель стратегического проекта «Прецизионная медицина», проректор по научной работе и последиplomной подготовке, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, доктор медицинских наук.

Уважаемые коллеги!

В декабре 2022 г. коллективом ученых Сибирского государственного медицинского университета завершена работа по исследованиям для научно-аналитического доклада «Тренды клинической эпидемиологии XXI века». Материал доклада подготовлен междисциплинарной командой специалистов в области клинической медицины и биомедицинских исследований, вошедших в коллектив научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований». Лаборатория создана в 2021 г. в целях формирования экосистемы для апробации сервисов популяционных технологий профилактики основных причин смертности населения, повышения качества и продолжительности жизни населения, в рамках реализации стратегического проекта «Прецизионная медицина».

В докладе представлен анализ актуальных направлений эпидемиологических исследований, определены вызовы, стоящие перед современной клинической эпидемиологией, оценены специфические проблемы и перспективы. Особенность данной работы заключалась в нацеленности на практическое использование описываемых знаний в областях клинической медицины для практикующих специалистов и для организаторов здравоохранения.

Читателям предлагается ознакомиться с базовыми понятиями клинической эпидемиологии, вызовами глобального здравоохранения, зарубежным и отечественным опытом в области масштабных эпидемиологических исследований, вкладом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в развитие данного направления, а также современными технологиями, трендами и ключевыми проблемами данной области.

Надеюсь, что настоящий доклад привлечет внимание широкого круга специалистов в области клинической медицины, организации здравоохранения и общественного здоровья, биомедицинских исследований.

Научно-аналитический доклад подготовлен в рамках программы развития Сибирского государственного медицинского университета на 2021–2030 годы («Приоритет-2030»).

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ | 8 |
| 1.1. Эпидемиология, понятие и задачи клинической эпидемиологии..... | 8 |
| 1.2. Вызовы глобального здравоохранения | 13 |
| Глава 2. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПРАКТИКА РОССИИ В ОБЛАСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 16 |
| 2.1. Мировые лидеры в области клинической эпидемиологии..... | 16 |
| 2.2. Национальные лидеры в области клинической эпидемиологии | 19 |
| Глава 3. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ТРЕНДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ | 22 |
| 3.1. Молекулярная эпидемиология | 22 |
| 3.2. Цифровая эпидемиология | 25 |
| 3.3. Новые дизайны клинических исследований | 29 |
| 3.4. Биобанкирование..... | 39 |
| 3.5. Прогностические модели..... | 39 |
| Глава 4. ВКЛАД СИБГМУ В РАЗВИТИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ | 42 |
| 4.1. Приоритетные исследования СибГМУ в области клинической эпидемиологии | 43 |
| Глава 5. КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 48 |
| 5.1. Риски, связанные с использованием методов прецизионной медицины | 48 |
| 5.2. Риски, связанные с использованием цифровых технологий..... | 50 |
| 5.3. Проблемы биоэтики | 52 |
| 5.4. Опыт пандемии COVID-19 | 53 |
| 5.5. Проблемы кадрового обеспечения..... | 54 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 58 |
| ЛИТЕРАТУРА..... | 59 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---------------------|--|
| ASPH | – Association of Schools of Public Health, Ассоциация школ общественного здравоохранения |
| COVID-19, SARS-CoV2 | – новая коронавирусная инфекция |
| DALY | – Disability Adjusted Life Years, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности |
| GWAS | – Genome-Wide Association Studies, полногеномный поиск ассоциаций |
| IDRs | – Integrated Data Repositories, интегрированные базы данных |
| NGS | – Next Generation Sequence, секвенирование нового поколения |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | – Всемирная Организация Здравоохранения |
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| КИ | – клиническое исследование |
| КТ | – компьютерная томография |
| КЭ | – клещевой энцефалит |
| ЛС | – лекарственное средство |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| НАСБИО | – Национальная ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию |
| ОП | – образовательная программа |
| ОРВИ | – острая респираторная вирусная инфекция |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| РКИ | – рандомизированное контролируемое исследование |
| РНК | – рибонуклеиновая кислота |
| РФ | – Российская Федерация |
| СОП | – стандартные операционные процедуры |
| ФР | – факторы риска |
| ХНИЗ | – хронические неинфекционные заболевания |

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия количество проводимых биомедицинских исследований ежегодно увеличивается. Значительную часть их составляют клинические исследования (КИ), проводимые с участием пациентов, в том числе сопровождающиеся интервенционными вмешательствами. Размер мирового рынка КИ оценивался в 51,05 млрд долларов США в 2021 г. и, по прогнозам, достигнет 84,43 млрд долларов США к 2030 г. при зарегистрированном среднегодовом темпе роста 5,7% в течение прогнозируемого периода [1]. Данный рост происходит, в том числе, за счет развития наукоемких технологий. Этап 4-й промышленной революции, характеризующийся активным применением информационных технологий, позволяет ускорить процесс не только получения новых знаний, но и сократить этап внедрения подтвержденных научных гипотез в реальную клиническую практику. В свою очередь высокоточные методы прецизионной медицины, включающие проведение геномных и омиксных исследований, углубляют знания о сложных биологических структурах. На скорость прогресса влияют вызовы, стоящие перед общественным здравоохранением: увеличение продолжительности жизни населения и, как следствие, рост бремени хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Эпидемиология, как наука в области общественного здравоохранения, направлена на изучение распространения заболеваний, их этиологии, факторов риска (ФР), методов борьбы с ними и профилактики [2]. Эпидемиологические исследования направлены на уточнение взаимовлияния внешних, таких как демографические, социальные, экологические, и внутренних факторов на развитие и течение заболеваний, что обуславливает междисциплинарный характер научных команд, выполняющих проекты. Игнорирование современных трендов и достижений в области эпидемиологии может снизить качество результатов исследований, а, возможно, даже исказить их. Особенно это важно при проведении исследований в области клинической медицины, которые зачастую являются заключительными этапами перед внедрением нового научного знания в реальную врачебную практику. Несмотря на то, что невозможно подсчитать медико-социальную эффективность результатов эпидемиологических исследований, их значение в повышении качества и продолжительности жизни населения является чрезвычайно высокой. Что еще более важно – эпидемиология продолжает оставаться основой для прогнозирования эпидемий и пандемий в будущем и осуществления перспективного планирования мероприятий по снижению смертности.

В связи с особенностью требований в медицинских исследованиях условно выделена область «клинической эпидемиологии», которая помимо базовых эпидемиологических принципов направлена на получение данных для прикладного принятия решений с целью улучшения исхода на уровне пациента [3].

Цель исследования, представленного в аналитическом докладе, – определить тренды современной клинической эпидемиологии путем анализа актуальных направлений эпидемиологических исследований в России и мире, в том числе молекулярной и цифровой эпидемиологии, выявление проблем и рисков направления.

Данный доклад будет интересен специалистам в области клинической медицины, которые вовлечены в проведение научных исследований. Также целевой аудиторией являются специалисты в области биомедицинских исследований, участвующие в работе междисциплинарных команд при выполнении эпидемиологических проектов.

Материал будет особенно важен для российских специалистов, так как бенчмаркинг рынка образования в России в области эпидемиологии выявил ограниченное предложение образовательных программ по данному направлению. Как показывает опыт авторов, изучение принципов эпидемиологии реализуется не в отдельных образовательных программах, а чаще представляет собой краткое освещение проблемы на программах повышения квалификации, факультативных занятиях, научно-практических интенсивах и т.д. Вследствие чего специалисты предметных областей клинической медицины получают ограниченный набор инструментов для планирования и проведения исследовательских работ. Повышение компетенций в области клинической эпидемиологии при подготовке профильных специалистов будет способствовать повышению качества исследовательских работ в областях клинической медицины.

Данный аналитический доклад подготовлен в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

1.1. Эпидемиология, понятие и задачи клинической эпидемиологии

Согласно дефиниции Ассоциации школ общественного здравоохранения в Европейском регионе (The Association of Schools of Public Health in the European region (ASPHER)) эпидемиология – это наука, изучающая возникновение и распространение паттернов здоровья в популяциях населения [4]. Эпидемиологический метод является неотъемлемым инструментом современной системы общественного здравоохранения, основной задачей которой является улучшение здоровья и медицинского обслуживания населения.

Применение термина «клиническая эпидемиология», традиционно подразумевает использование эпидемиологических методик и принципов для решения задач клинической медицины [5]. Так, появление доказательной медицины, направленной на принятие решений на основе фактических данных, полученных в клинических исследованиях, является прямым производным от области клинической эпидемиологии [6]. Исходя из вышесказанного, целью клинической эпидемиологии является оптимизация лечебно-диагностического процесса и профилактика болезней в отношении конкретного больного, основываясь на данных популяционных исследований.

Однако, не все авторы отмечают правомерность существования данного термина, считая, что эпидемиологические исследования так или иначе ассоциированы с клинической практикой. Но, несмотря на противоречивость, данный термин широко используется среди медицинского научного сообщества. Таким образом, клиническая эпидемиология больше ориентирована на помощь при принятии прикладных решений (выбор оптимальных диагностических процедур, врачебных назначений или вмешательств) с целью улучшения исходов на уровне конкретного пациента (организменный уровень). Классическая эпидемиология сосредоточена на изучении распространения болезней и их детерминантах на популяционном уровне с целью создания эффективных схем профилактики заболеваний путем изменения образа жизни людей, условий их обитания или деятельности, а не на разработке и внедрении новых лекарственных препаратов (например, пропаганда рационального пищевого поведения для с целью профилактики ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний) [7]. Однако, различие между двумя терминами условно.

Задачами клинической эпидемиологии являются:

- 1) определение приоритетных клинических вопросов, направленных на выявление причинно-следственных связей, лежащих в основе развития болезни, с последующей их критической оценкой и применением полученных знаний для принятия оптимального врачебного решения;

2) разработка и изучение инновационных методов, способствующих повышению качества данных, получаемых в ходе клинических исследований;

3) разработка подходов, способствующих минимизации расходов клинических исследований;

4) разработка методов, способствующих внедрению полученных клинических данных в реальную врачебную практику.

Итак, клиническая эпидемиология – это научная дисциплина, направленная на получение в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента [8]. Важно отметить, что эпидемиология – быстро развивающаяся отрасль научного знания, новые успехи которой тесно связаны с революцией в биомедицине и развитием цифровых технологий. Так, применение последних достижений омиксных методик в эпидемиологических исследованиях привело к возникновению отдельной субдисциплины – молекулярной эпидемиологии, позволяющей более детально понять закономерности развития и течения множества заболеваний, а также усовершенствовать методы их контроля и терапии. В свою очередь, использование современных цифровых данных и технологий для решения эпидемиологических задач является предметом изучения, так называемой цифровой эпидемиологии.

1.2. Вызовы глобального здравоохранения

В сентябре 2015 г. государства – члены ООН в рамках Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. приняли 17 целей, направленных на ликвидацию бедности, сбережение здоровья планеты и обеспечение благополучия мирового населения [9]. В соответствии с третьей целью – «Хорошее здоровье и благополучие» можно выделить следующие вызовы для глобального здравоохранения.

Уменьшение заболеваемости и смертности от ХНИЗ

Прогресс национальных систем здравоохранения в последние десятилетия привел к снижению преждевременной смертности (в возрасте от 30 до 69 лет) от ХНИЗ в мире с 22,9% в 2000 г. до 17,8% в 2019 г. Существенные успехи в профилактике и лечении инфекционных заболеваний привели к росту и увеличению средней продолжительности жизни населения планеты. В связи с этим смертность, обусловленная ХНИЗ, возросла с 60,8% в 2000 г. до 73,6% в 2019 г. в структуре мировой смертности [10]. В 2019 г. ХНИЗ унесли жизни 41 млн человек, а 7 из 10 основных причин в структуре мировой смертности были представлены ишемической болезнью сердца, острыми нарушениями мозгового кровообращения, хроническими респираторными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, болезнью Альцгеймера и другими деменциями, сахарным диабетом, заболеваниями почек [11]. Учитывая огромное социальное-экономическое бремя ХНИЗ Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) сформирована глобальная задача – снижение преждевременной смертности от этих заболеваний на одну треть к 2030 г. по сравнению с показателями 2015 г. [12].

Учитывая многофакторную природу возникновения ХНИЗ, основной концепцией профилактики данной группы заболеваний как на популяционном, так и на индивидуальном уровне является коррекция, так называемых управляемых / модифицируемых

ФР. К основным модифицируемым ФР относят курение, чрезмерное потребление алкоголя, артериальную гипертензию, избыточную массу тела, повышенный уровень глюкозы в крови, недостаточный уровень физической активности, повышенный уровень холестерина, неблагоприятную психосоциальную обстановку [12]. Большинство ФР являются общими для ряда ХНИЗ, в особенности для сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, онкопатологии, бронхолегочных заболеваний. Перечисленные ФР часто обуславливают развитие друг друга, а их совокупное влияние на здоровье индивида повышает силу негативного воздействия каждого отдельного ФР. Исходя из полиэтиологической природы ХНИЗ, стратегия их профилактики основана на комплексном междисциплинарном подходе, направленном на снижение ФР этих заболеваний, и организации соответствующих мероприятий не только в сфере здравоохранения, но и в сфере образования, культуры, средств массовой информации, промышленности, сельского хозяйства, транспорта и торговли [13, 14]. Дальнейшие эпидемиологические исследования необходимы для оценки эффективности существующих профилактических программ и выявления препятствий, ограничивающих их полноценную реализацию с целью принятия необходимых корректирующих действий. Огромным потенциалом для открытия новых возможностей профилактики и лечения ХНИЗ на индивидуальном уровне обладают современные омиксные технологии, направленные на изучение молекулярных особенностей развития болезней. Например, исследование генетических ФР позволит усовершенствовать существующие прогностические модели риска развития и тяжести течения ХНИЗ, а уточнение постгеномных ФР будет способствовать разработке таргетных лекарственных препаратов.

Государственная политика Российской Федерации (РФ) следует обозначенному вызову глобального здравоохранения. Федеральной службой государственной статистики осуществляется постоянный сбор данных касательно ежегодных показателей смертности и заболеваемости от ХНИЗ, что необходимо для мониторинга эффективности проводимых профилактических мероприятий [15]. Всероссийский центр изучения общественного мнения регулярно проводит исследования по оценке уровня потребления никотин-содержащей продукции и алкоголя [16]. Утверждена стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г. [17].

Создание в 2018 г. «Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию» (НАСБИО) способствовало развитию и внедрению в нашей стране лучших практик по сбору, хранению, обработке и распространению биообразцов и интеграции биобанков страны в единую сеть [18]. Эта инициатива, безусловно, является ключевым элементом формирования исследовательской базы для будущих масштабных продольных эпидемиологических исследований с применением современных биомедицинских технологий. В 2022 г. Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний было разработано национальное руководство «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации», содержащее доказательные научно-практические рекомендации по формированию и реализации стратегий популяционной и медицинской профилактики ХНИЗ [13]. В рамках национального проекта «Демография» в индикаторы общественного здоровья введен унифицированный показатель «Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни», содержащий

следующие критерии: 1) отрицательный статус курения; 2) ежедневное потребление овощей и фруктов в количестве не менее 400 г; 3) регулярная физическая нагрузка: не менее 150 мин. умеренной или 75 мин. интенсивной физической нагрузки в неделю; 4) потребление поваренной соли не более 5 г сутки; 5) ограничение употребления алкоголя: не более 168 г и 84 г чистого спирта в неделю, для мужчин и женщин, соответственно [19]. Значения описанного расчетного показателя по всем субъектам РФ, регулярно публикуются в Единой межведомственной информационно-статистической системе [20]. За последние три года значение показателя в целом по РФ снизилось на 4,7% и составило 7,3% в 2021 г., что подчеркивает необходимость усовершенствования существующих и разработки новых стратегий по борьбе с ФР ХНИЗ, в особенности, в условиях текущей пандемии COVID-19.

Уменьшение заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний

За последние десятилетия удалось достигнуть существенных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями, что напрямую связано с внедрением множества стратегий по профилактике и контролю, увеличением доступности иммунологических исследований, антибактериальных и противовирусных препаратов, ростом прослойки вакцинированного населения. Инфекционные заболевания по-прежнему остаются тяжелым бременем современного общества. По данным ВОЗ, в 2020 г. уровень заболеваемости ВИЧ составил 1,5 млн, малярией – 241 млн, туберкулезом 9,9 млн новых случаев во всем мире [21]. В возрастной группе от 20 до 45 лет ВИЧ и туберкулез занимают 2-е место и 10-е место, соответственно, среди основных причин лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability Adjusted Life Years, DALY) [22]. Малярия занимает 5-е место в рейтинге заболеваний с наиболее высоким DALY среди детей до 9 лет, в десятку рейтинга также вошли инфекции нижних дыхательных путей (2-е место), кишечные инфекции (3-е место), менингит (6-е место), коклюш (9-е место), инфекции, передаваемые половым путем (10-е место, преимущественно за счет врожденного сифилиса) [22]. По данным ВОЗ за 2019 г., в мире насчитывалось 296 млн людей, живущих с вирусным гепатитом В и 58 млн с вирусным гепатитом С, заболеваемость для обеих нозологий составила 1,5 млн человек [23, 24].

Проблема инфекционных заболеваний наиболее выражена в странах с низким уровнем экономического развития и дохода, ввиду слабого развития системы здравоохранения и невысокой доступностью медицинских услуг. В развитых странах смертность от инфекционных болезней не превышает 13% [25]. Так, высокий уровень бедности, плохие жилищные условия, отсутствие доступа к чистой питьевой воде стали основными факторами роста заболеваемости забытых тропических инфекций. Эта группа болезней включает 20 нозологий, поражающих около 1,7 млрд мирового населения, и ежегодно уносит, примерно, 0,5 млн жизней [25, 26]. Важнейшей проблемой в области инфекционных заболеваний является антибиотикорезистентность, основным фактором развития которой являются неправильное и чрезмерное использование антибиотиков [27].

В РФ проводится анализ инфекционной и паразитарной заболеваемости, результаты, которого публикуются в ежегодном, докладе, размещенном на сайте Роспотребнадзора¹. Согласно официальным данным, в 2021 г. в нашей стране зарегистрирован 50 716 531 случай инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 35,2% (37 507 161 случай) и 53,3 % (33 086 203 случая) больше, чем в 2020 г. и 2019 г., соответственно. Такой прирост, в основном, обусловлен появлением в структуре заболеваемости новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Как и в предыдущие годы более 90% случаев составили острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. Сравнение показателей заболеваемости за 2021 г. со среднемноголетними показателями за 10-летний период (2010-2019 гг.), продемонстрировало уменьшение заболеваемости коклюшем в 6 раз, стрептококковой инфекцией в 2,3 раза, скарлатиной в 4,9 раза, гемофильной инфекцией в 2,3 раза, тулярией в 5,8 раза, бактериальной дизентерией в 5 раз, корью более, чем в 1700 раз (0,0007 против 1,2 случаев на 100 тыс. населения). Превышение среднемноголетних показателей отметили для норовирусной инфекции (24,76 против 13,25 случаев на 100 тыс. населения), ОРВИ (26 252,14 против 20 753,87 случаев на 100 тыс. населения), внебольничной пневмонии (1148,43 против 391,82 случаев на 100 тыс. населения), в том числе вирусной (265,06 против 5,88 случаев на 100 тыс. населения) и вызванной пневмококками (8,87 г. против 6,34 случаев на 100 тыс. населения). В структуре острых кишечных инфекций установлены снижение бактериальной и рост вирусной этиологии данной группы болезней.

Важной проблемой остаются социально значимые инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекции, вирусные гепатиты). Сохраняют свою актуальность природно-очаговые инфекции, среди которых лидирующие позиции в структуре заболеваемости занимают геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и клещевые инфекции [28, 29]. Роспотребнадзором инициирована отраслевая научно-исследовательской программа «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», в рамках которой изучаются современные тенденции развития эпидемического процесса, биологические особенности возбудителей инфекций, разрабатываются новые лабораторные диагностические тест-системы, исследуются особенности иммунного статуса человека при инфекциях и вакцинации, создаются профилактические и лечебные препараты, а также осуществляется научное и методическое обеспечение функций Роспотребнадзора, связанных с профилактикой и снижением заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями в РФ. Основными научно-исследовательскими учреждениями России в области инфекционных заболеваний являются ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. В учреждениях осуществляется активная научно-исследовательская и образовательная деятельность, функционирует научно-производственный комплекс [30–32].

¹ <https://www.rosпотребнадзор.ru/>

Новейшим достижением ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора является разработка способа выявления антибиотикоустойчивых микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, основанная на технологии CRISPR/CAS, диагностических тест-систем выявления РНК SARS-CoV-2 АмплиСенс® Cov-Bat-FL, АмплиСенс® COVID-19-FL, АмплиСенс® SARS-CoV-2-IT, иммуночипа для серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов.

Перспективы эпидемиологии инфекционных заболеваний тесно связаны с развитием принципиально новых молекулярно-генетических и биоинформационных технологий. Современные методы молекулярной эпидемиологии позволяют решать фундаментальные и практические задачи диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней [33, 34]. Существенный прогресс в области геномных технологий позволяет применять целенаправленный подход в борьбе с инфекционными заболеваниями как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Ведущее место в этой сфере отводится высокопроизводительному секвенированию или секвенированию нового поколения (NGS, от англ. Next generation sequence), позволяющему изучать геномы отдельных микроорганизмов и метагеномные особенности различных микробных сообществ [35]. Применение современных методов молекулярной биологии в КИ лекарственных препаратов и вакцин может дать более полное представление о механизмах «ухода» патогена от иммунного ответа [36], механизмах вирулентности [37] и антибиотикорезистентности [38]. Секвенирование образцов, полученных от одних и тех же пациентов в рамках продольных исследований, позволяет идентифицировать генетические характеристики, участвующие в прогрессировании заболевания, определяя новые лекарственные мишени [39].

Необходимо отметить, что скорость проведения современных методов секвенирования способствует их применению для усовершенствования существующих диагностических инструментов. Так во время вспышки лихорадки Эбола в 2013–2016 гг. быстро сгенерированные последовательности генома вируса использовали для создания новых ПЦР-тестов, более специфичных к штамму Макона вируса Эбола, вызвавшего эпидемию [40]. Кроме того, анализ мутаций инфекционного агента в совокупности с сопутствующими метаданными (местонахождение инфицированного индивида и время сбора биологического материала) дает возможность уточнить пути передачи патогена и причину возникновения эпидемий. Во время упомянутой выше вспышки лихорадки Эбола в 2013–2016 гг. проведенный филогенетический анализ установил, что эпидемия возникла в результате единственного межвидового «распространения» Эбола Вируса Заира из животного резервуара к человеку и дальнейшей передачи патогена от человека к человеку путем полового контакта – ранее неизвестного механизма передачи [41, 42].

Метагеномные технологии также позволяют получить полное представление о биоразнообразии и метаболическом потенциале микробиомов людей, животных, объектов окружающей среды. Последние данные касательно микробиоты человека доказывают ее участие в регуляции иммунного ответа и обменных процессов, а также в биосинтезе витаминов, ферментов, гормонов и других биологических активных соединений [35, 43]. Изменения нормального состава микробиоты опосредует развитие раз-

личных заболеваний. Например, нарушения состава вагинальной и легочной микробиоты связаны с повышенным риском развития инфекций, передающихся половым путем, и неблагоприятным течением туберкулеза, соответственно [44, 45]. Установлены ассоциации между патологией кишечной микробиоты с клостридиальной инфекцией и некоторыми неинфекционными заболеваниями, такими как ожирение и болезнь Альцгеймера [46]. В дальнейшем уточнение состава микробиома человека позволит разработать способы коррекции его нарушений для повышения адаптационного потенциала человека и лечения уже развившихся заболеваний.

Смещение фокуса эпидемиологических исследований в сторону редких болезней

Острой проблемой, актуальность которой возрастает с каждым годом, являются редкие (или орфанные) заболевания. Дефиниция этого термина предполагает низкую распространенность болезни среди населения, однако значения этого показателя варьируют в разных странах. Так в Европейском союзе к редким заболеваниям относят болезни распространенность, которых не превышает 50 случаев на 100 тыс. населения, в Бразилии 65 случаев на 100 тыс. населения [47, 48]. В соответствии с законом об орфанных препаратах от 1983 г. в США редкими болезнями признаются патологические состояния, поражающие менее 200 тыс. жителей страны, что примерно соответствует распространенности 86 случаев на 100 тыс. населения [49]. В настоящее время в мире насчитывается порядка 7000 орфанных заболеваний, суммарно поражающих порядка 350 млн жителей планеты, что сопоставимо с количеством больных сахарным диабетом. Более 70% редких болезней являются генетическими, большинство из них имеют хроническое течение [48, 50, 51].

В РФ термин «орфанные заболевания» впервые появился в 2011 г. в поправках к Федеральному закону № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», где к ним отнесены заболевания, распространенность которых не превышает 10 случаев на 100 тыс. населения². На основании принятого определения Минздравом России сформирован перечень орфанных заболеваний, который регулярно обновляется и в настоящий момент насчитывает более 250 различных нозологий [52]. Анализ данных федерального реестра редких болезней показал увеличение распространенности орфанных заболеваний у детей с 234,76 до 283,65 на 1 млн детского населения (на 20,8%, $p < 0,05$) за 2013–2018 гг. [53]. В 2012 г. на законодательном уровне сформирован «Перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний», содержащий нозологии, имеющие патогенетическое лечение с доказанной эффективностью [53, 54]. Данный документ возлагает полномочия по организации обеспечения специализированными продуктами лечебного питания и лечения заболеваний, включенных в этот Перечень, на органы государственной власти субъектов РФ. Кроме того, финансирование медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями оказывается и на федеральном уровне за счет государственной программы «14 высокозатратных нозологий (ВЗН)» в рамках, которой Минздрав

² *Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/902312609>

РФ обеспечивает лекарствами пациентов с гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра), а также лиц после трансплантации органов или тканей [55]. В дальнейшем необходимо продолжать систематически осуществлять демографический анализ федерального регистра редких заболеваний с целью адекватной оценки масштаба проблемы и определения возможностей будущих эпидемиологических исследований. Кроме того, важным моментом является расширение существующего в стране перечня орфанных заболеваний путем внедрения современных технологий скрининга, в особенности неонатального, что позволит улучшить раннюю диагностику и предотвратить развитие тяжелой инвалидности и смертности в детской популяции. Низкая частота встречаемости орфанных заболеваний связана с рядом трудностей: сложностью и дороговизной точной диагностики, что препятствует постановке своевременного диагноза, нехваткой практического опыта работы с данными пациентами среди большинства врачей, неразвитой научно-доказательной базой, содержащей клинические рекомендации, малой заинтересованностью производителей лекарственных препаратов ввиду ограниченного рынка сбыта и сложности организации КИ, разрабатываемых лекарств [56].

В этой связи клиническая эпидемиология в области редких заболеваний должна способствовать: 1) разработке уникальных диагностических тест-систем; 2) уточнению конкретных потребностей пациентов в системе здравоохранения; 3) созданию новых лекарственных препаратов; 4) повышению эффективности скрининговых мероприятий. Так эпидемиологические исследования с использованием современных возможностей секвенирования позволяют быстро и экономически эффективно выявить генетический дефект, лежащий в основе орфанного заболевания, а постгеномные методы – сравнить функции белка, вырабатываемого в организме больных и здоровых людей, что может дать уникальное представление о молекулярных механизмах редких болезней. Кроме того, полученные знания могут стать ключом для понимания патогенетических процессов, лежащих в основе других, более распространенных заболеваний. Так, при изучении болезни Ниманна–Пика типа C, являющегося редким аутосомно-рецессивным нейродегенеративным заболеванием, установлено, что развитие патологии связано с мутацией в гене NPC1 и дефицитом одноименного белка на внутренней поверхности лизосомы [57]. Впоследствии показана роль данного белка в патогенезе лихорадки Эбола, что открывает перспективу терапии данной патологии [58]. В целом, эпидемиология редких заболеваний широко применяет методы персонализированной медицины, которые заключаются в поиске лечения, адаптированного к конкретному индивиду.

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ПРАКТИКА РОССИИ В ОБЛАСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Мировые лидеры в области клинической эпидемиологии

В базе данных MeSH Browser³ произведен ручной поиск терминов, отражающих ключевые направления данного обзора: «Epidemiology», «Molecular Epidemiology», «Pharmacoepidemiology», «Epidemiologic Factors», «Epidemiologic Measurements», «Epidemiologic Methods», «Legal Epidemiology»⁴. В базе данных Scopus⁵ производили поиск данных терминов по полю «ключевые слова» (Key), в диапазоне дат 2012–2022 гг., в качестве оператора между терминами использовался «OR». В результате поиска получено 284856 публикаций (**рис. 1**).

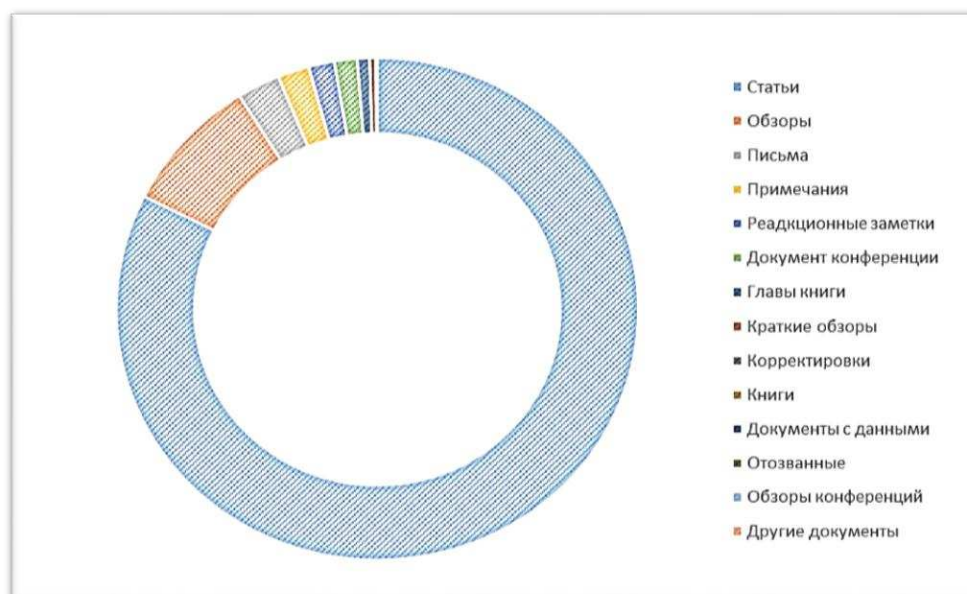


Рис. 1. Структура типов публикаций согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в мире

³ <https://meshb.nlm.nih.gov/>

⁴Поисковыйзапрос: KEY (epidemiology OR (molecular AND epidemiology) OR pharmacoepidemiology OR (epidemiologic AND factors) OR (epidemiologic AND measurements) OR (epidemiologic AND methods) OR (legal AND epidemiology)) AND PUBYEAR > 2011 AND PUBYEAR < 2023 AND PUBYEAR > 2011 AND PUBYEAR<2023

⁵ <https://www.scopus.com/home.uri?zone=header&origin=AuthorProfile>

Как видно из диаграммы (рис. 1), большую часть составляют полнотекстовые работы (статьи и обзоры). Топ-15 областей знания, по которым подготовлены данные работы, преимущественно относятся к естественно-научному сектору, на первом месте находится «Медицина» (рис. 2).

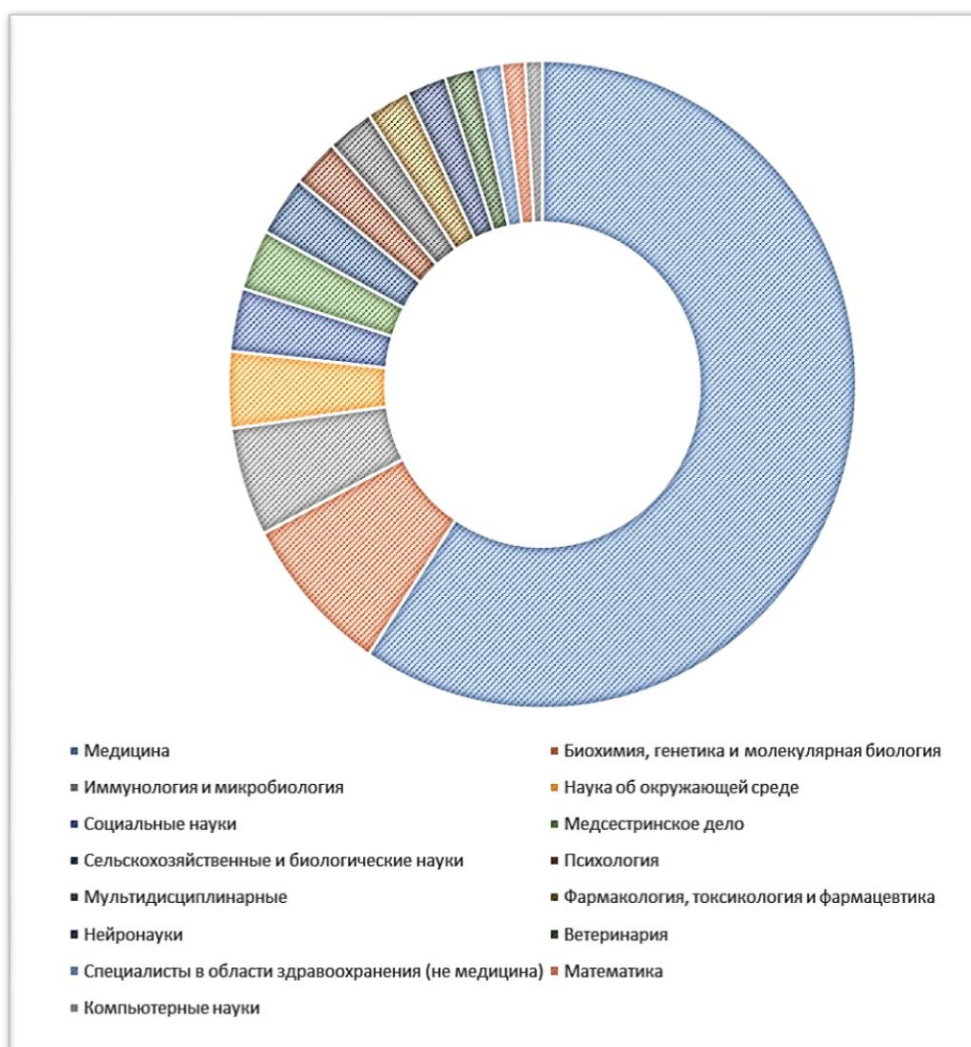


Рис. 2. Структура публикаций по областям знаний согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в мире

В отношении развития области следует отметить устойчивый тренд роста количества публикаций за последние 10 лет⁶ (рис. 3).

Согласно проведенному анализу публикационной активности с 2012 по 2022 гг. по направлению эпидемиологии был составлен ТОП-20 организаций (табл. 1). Большой задел в области эпидемиологического анализа накоплен в организациях США, при совместной работе научно-образовательных организаций, медицинских клиник и органов власти в области здравоохранения. В свою очередь бесспорным лидером в ев-

⁶ Анализ данных проводился на 12.08.2022, в связи с чем данные за 2022 год являются неокончательными.

ропейских странах можно назвать Каролинский институт (Швеция), являющийся центром компетенций в области управления и работы с данными, в том числе биомедицинскими.

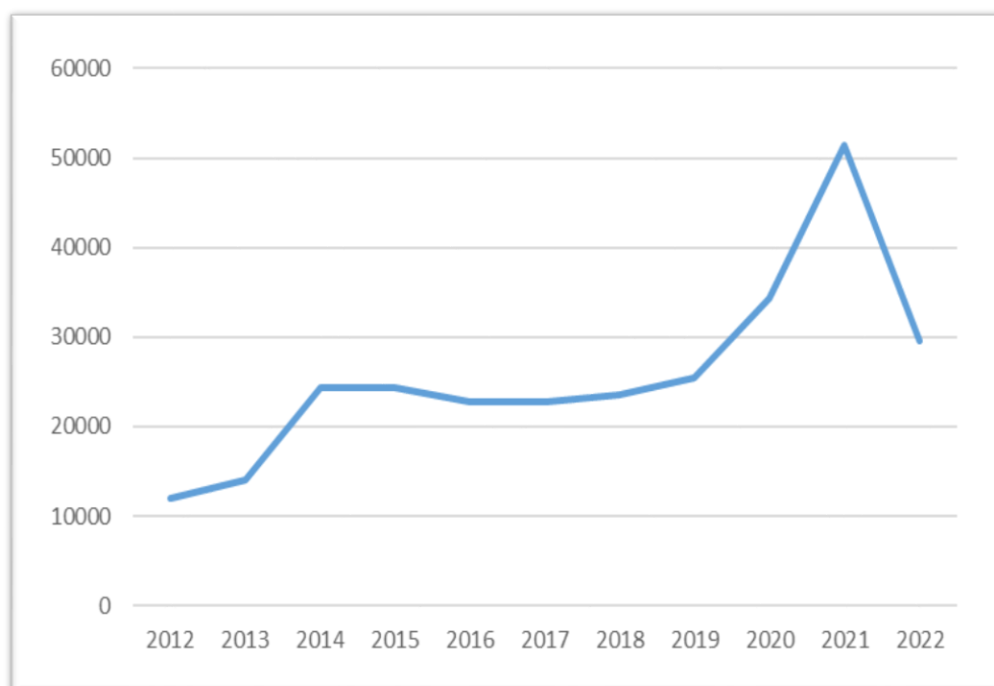


Рис. 3. Количество публикаций согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в мире⁷

Таблица 1

ТОП-20 организаций в области клинической эпидемиологии в мире
(согласно данным базы цитирования Scopus с 2012 по 2022 гг.)

| Название организации ⁸ | Страна | Количество публикаций |
|---|--------|-----------------------|
| Harvard (Medical School, T.H. Chan School of Public Health, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital) | USA | 17100 |
| Johns Hopkins (Bloomberg School of Public Health, School of Medicine) | USA | 6946 |
| Karolinska Institutet | Sweden | 5646 |
| University of Oxford (Medical Sciences Division) | UK | 4715 |
| University of Toronto | Canada | 4132 |
| National Institute of Health and Medical Research | France | 4074 |
| Centers for Disease Control and Prevention | USA | 3595 |
| University of California San Francisco | USA | 3392 |
| University of Washington | USA | 3366 |
| Stanford University (School of Medicine) | USA | 3349 |
| University College London | UK | 3240 |

⁷ Анализ данных проводился на 12.08.2022, в связи с чем данные за 2022 год являются неокончательными.

⁸ В скобках указаны подразделения организаций, для которых была указана аффилиация в БД Scopus

| | | |
|---|-----------|------|
| University of Melbourne | Australia | 3103 |
| London School of Hygiene & Tropical Medicine | UK | 3098 |
| The University of North Carolina at Chapel Hill | USA | 2939 |
| Universidade de São Paulo | Brasil | 2894 |
| The University of Sydney | Australia | 2882 |
| Aarhus Universitet | Denmark | 2722 |
| Imperial College London | UK | 2652 |
| University of Michigan Ann Arbor | USA | 2519 |
| Københavns Universitet | Denmark | 2423 |

2.2. Национальные лидеры в области клинической эпидемиологии

При ограничении результатов, указанных в п. 2.1 по полю «Country» (Страна) – «Russian Federation» был получен 2251 результат (**рис. 4**).

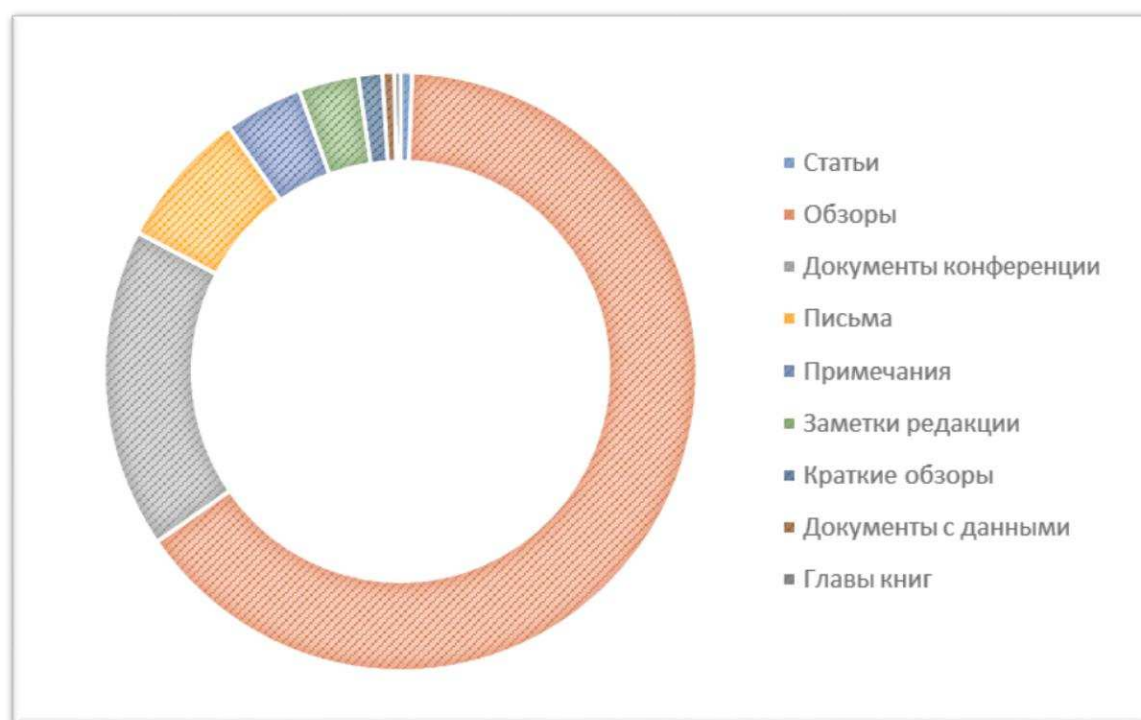


Рис. 4. Структура типов публикаций согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в России

Топ-10 областей знания, к которым относятся выделенные публикации представлены на **рисунке 5**.

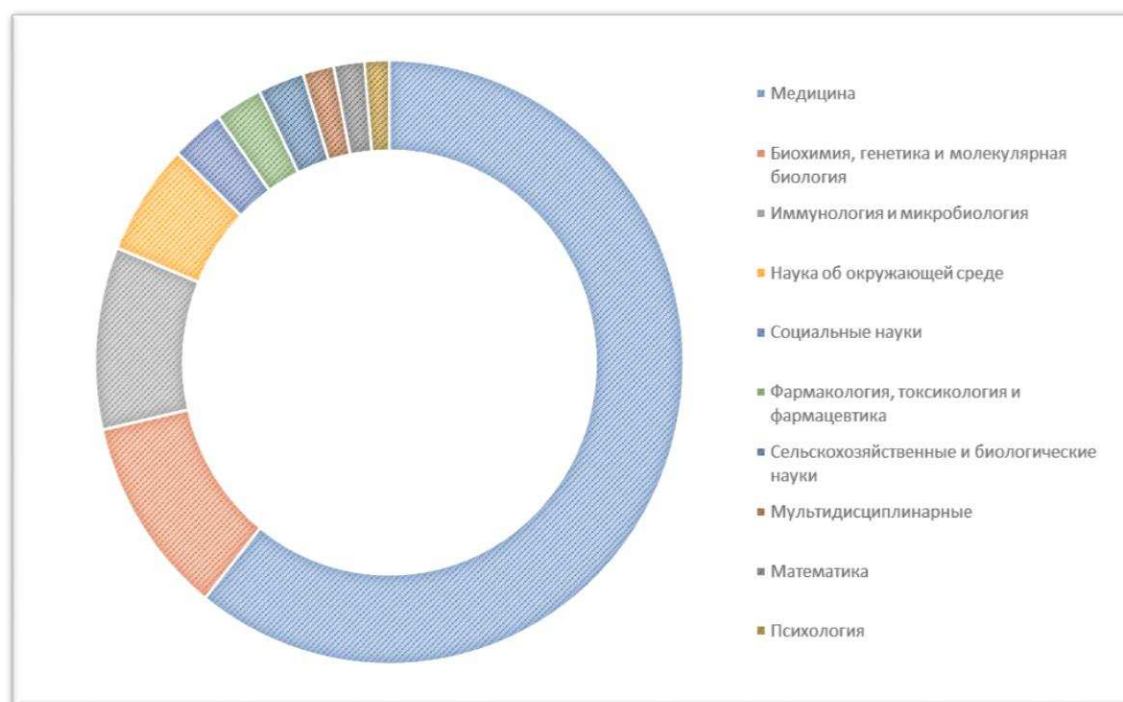


Рис. 5. Структура публикаций по областям знаний согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в России

Национальный тренд на рост научных работ, выполняемых по направлению «Эпидемиология» также очевиден (**рис. 6**).

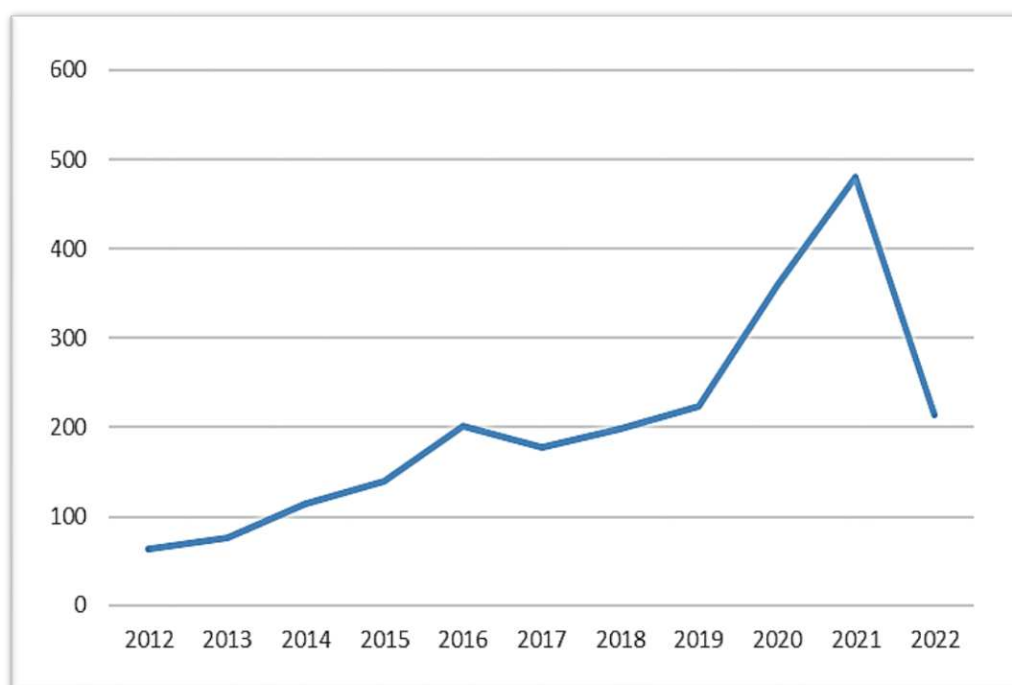


Рис. 6. Количество публикаций согласно критериям поиска в области клинической эпидемиологии с 2012 по 2022 гг. в базе цитирования Scopus в России⁹

⁹Анализ данных проводился на 12.08.2022, в связи с чем данные за 2022 год являются неокончательными.

По данным публикационной активности можно выделить ТОП-10 национальных организаций в области эпидемиологии (**табл. 2**).

Таблица 2

ТОП-10 организаций по публикационной активности в области клинической эпидемиологии в России (согласно данным базы цитирования Scopus с 2012 по 2022 гг.)

| Название учреждения | Количество публикаций |
|---|-----------------------|
| ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России | 355 |
| ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России | 127 |
| ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России | 86 |
| НИУ «Высшая школа экономики» | 74 |
| ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России | 63 |
| МГУ имени М.В. Ломоносова | 60 |
| РУДН | 60 |
| ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России | 60 |
| ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера | 55 |
| НИИ терапии и профилактической медицины | 52 |

Важно отметить, что не только отраслевые медицинские университеты являются национальными лидерами в области эпидемиологии. Несколько многопрофильных университетов также играют значимую роль в развитии современной эпидемиологии в России, что подтверждается принадлежностью публикаций к разным областям знания.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ТРЕНДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

3.1. Молекулярная эпидемиология

Одним из важных векторов развития клинической эпидемиологии является применение молекулярно-генетических методов исследования, что обуславливает прикладное развитие прецизионной медицины.

Биологические исследования традиционно проводились с помощью редукционистских подходов, отчасти из-за ограничений как в экспериментальных мощностях приборов, так и в связи с аналитической сложностью процесса измерения данных. В последнее десятилетие развитие высокопроизводительных общесистемных технологий привело к резкому увеличению возможностей по изучению свойств на организменном, клеточном и молекулярном уровнях. Молекулярная эпидемиология – это раздел эпидемиологии и медицинской науки, который фокусируется на вкладе потенциальных генетических и экологических ФР, идентифицированных на молекулярном уровне [59]. Словосочетание «Молекулярная эпидемиология» впервые введено E.D. Kilbourne в 1973 г. в статье «The molecular epidemiology of influenza» (молекулярная эпидемиология гриппа) [60]. В электронной базе данных Medline на сегодняшний день обнаружено 169 116 статей с упоминанием термина «molecular epidemiology» и количество публикаций ежегодно растет (**рис. 7**).

Технологии секвенирования нового поколения позволили добиться значительных успехов в молекулярно-эпидемиологических исследованиях [61]. Снижение стоимости геномного секвенирования в сочетании с увеличением вычислительной мощности обеспечило стремительный рост применения полногеномного секвенирования для задач общественного здравоохранения [62]. Технология секвенирования ДНК является движущей силой прогресса в молекулярной эпидемиологии. Преимущество секвенирования заключается в идентификации всех, даже редких и низкочастотных вариантов в данной области генома.

Первоначально в эпидемиологии геномные данные использовались для изучения разнообразия вирусов, большой объем информации получен по молекулярно-эпидемиологическим особенностям вируса гриппа А и ВИЧ. Молекулярная эпидемиология инфекционных заболеваний использует молекулярные или генетические маркеры для отслеживания развития заболеваний в популяции и раскрытия механизмов передачи, а также структуры популяции и эволюции бактериальных или вирусных патогенов [63].

Филогенетический анализ молекулярных маркеров позволил определять генетическое родство штаммов, полученных из разных источников, географических мест и/или разных периодов времени, и делать вывод об эволюционных взаимоотношениях.

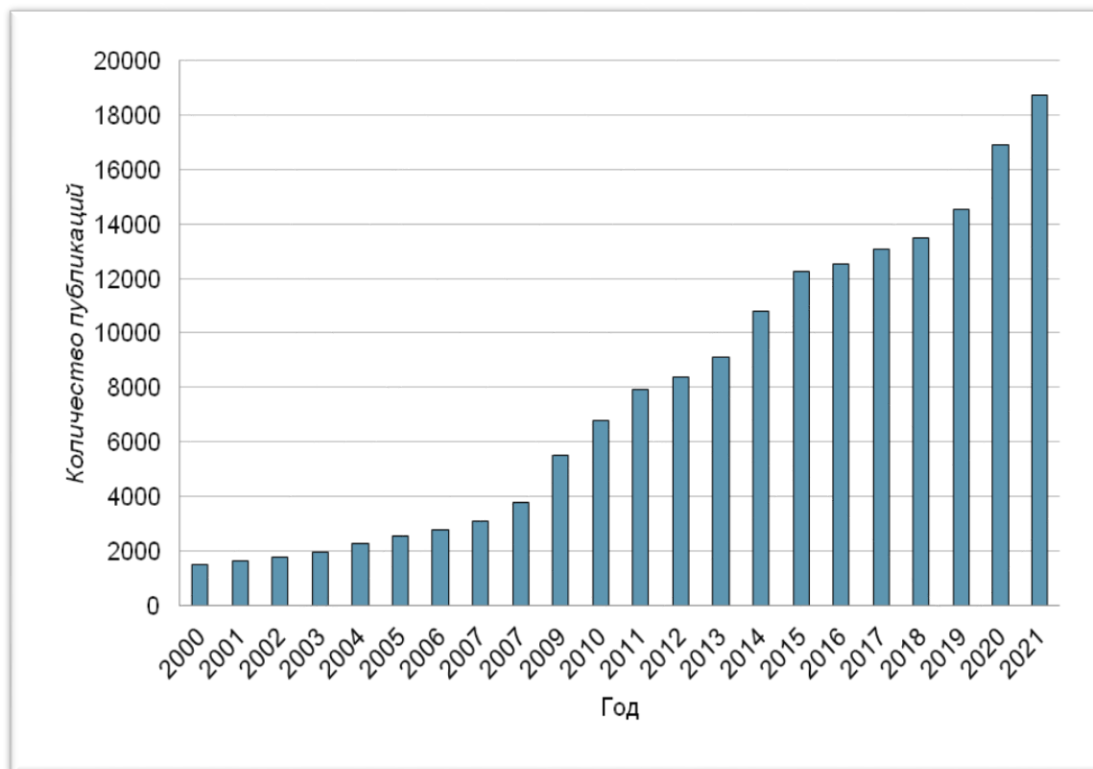


Рис. 7. Упоминание термина «molecular epidemiology» в электронной базе данных Medline в период 2000–2021 гг.

Одним из первых крупномасштабных вызовов изучения генома вирусов стала эпидемия Эболы в Западной Африке в 2013–2016 гг. Изучение последствий данной эпидемии позволило раскрыть происхождение инфекции и причины ее быстрого распространения, а также выявить источники локальных вспышек [64]. Молекулярная эпидемиология сыграла важную роль в изучении клинической эпидемиологии вирусов Зика, ближневосточного респираторного синдрома (MERS), Эболы и новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2) [65]. Эти кризисы потребовали применения различных подходов, включая секвенирование генома для понимания динамики передачи во время острой фазы эпидемий (вирус Эбола в Демократической Республике Конго) и более широкий геномный «надзор» для выявления скрытого увеличения случаев заболевания (полиомиелит) [66]. Во время пандемии SARS-CoV-2 многие страны, которые ранее не использовали геномные данные, начали активно проводить такие исследования. Благодаря геномным технологиям стало известно о более 2,5 млн последовательностей SARS-CoV-2 из более чем 185 стран [67], а последующий интерес к геномной эпидемиологии со стороны общества привел к быстрой разработке новых методологий для борьбы с пандемией.

Омиксные исследования – широкая область исследований, которая, включая в себя специализированные и высокопроизводительные биотехнологические методы,

инструменты и алгоритмы, является фронтирной областью в развитии клинической эпидемиологии и прецизионной медицины. Данные методы включают в себя геномику, транскриптомику, протеомику, интерактомику, метаболомику (гликомику, липидомику), феномику, фармакогеномику. Из-за снижения стоимости секвенирования и расширения доступа к высокопроизводительным технологиям данные омиксных исследований в настоящее время производятся с беспрецедентной скоростью, что приводит к увеличению потоков информации, отправляемых в общедоступные репозитории. Это представляет собой важный этап в развитии биомедицинских исследований, поскольку облегчает использование собранных сведений для продвижения и поддержания научной целостности биомедицинских наук.

Под понятием «метаболом» подразумевается множество низкомолекулярных химических соединений, участвующих в метаболических реакциях. Благодаря инновационным разработкам в области информатики и аналитических технологий, а также интеграции ортогональных биологических подходов стало возможным расширить метаболомный анализ, чтобы понять эффекты метаболитов на системном уровне. Более того, высокая чувствительность позволяет обнаружить начальные изменения в биологических путях, что дает представление о механизмах, лежащих в основе различных физиологических состояний и aberrантных процессов, включая хронические неинфекционные заболевания.

Методом «протеомики» является систематический анализ белковых профилей тканей и жидкостей организма. Улучшения в методах регистрирования, скорости проведения, точности оценки и пропускной способности анализаторов в сочетании с развитием таких технологий, как мониторинг множественных реакций (multiple reaction monitoring, MRM) и масс-спектрометрия изображений (имиджинг), привели к значительным достижениям в этой области. Протеомика является важной частью системной биологии. Белки, модифицированные в процессе развития и течения заболеваний, в том числе факторами, регулирующими гены, отличаются от своих нормальных аналогов, и эти различия могут быть обнаружены с помощью многопараметрических измерений.

К «транскриптомике» относятся методы, разработанные для изучения транскриптов, которые присутствовали в клетке на момент синтеза РНК. Транскриптомный анализ выполняется с использованием высокопроизводительных технологий, включая микрочипы и секвенирование РНК, и представляет особую ценность при наличии несоответствия между геномными изменениями и экспрессией генов. Транскриптомика используется для идентификации прогностических сигнатур экспрессии генов, изучения микроРНК, а также для идентификации ткани происхождения при неизвестном первичном раке.

Омиксные исследования вносят свой вклад как в терапевтические, так и в диагностические инновационные методы в здравоохранении, и благодаря своей системной направленности позволяют воздействовать на такие конечные точки как длительность и качество жизни людей. Геномные/постгеномные технологии способствовали разработке персонализированных лекарственных препаратов, наиболее подходящих для человека с учетом как генетических характеристик, так и факторов окружающей

среды, влияющих на ответ организма при терапии. Процесс персонализации начинается на стадии разработки лекарства, с применением технологий фармакогеномики и фармакогенетики. В отличие от «метода блокбастеров», применяемого в традиционных методах лечения, персонализированные лекарственные препараты направлены на достижение лучшего соответствия с учетом генетического профиля пациентов.

Таким образом, распространение методов использования молекулярно-генетического анализа является одним из важных трендов развития клинической эпидемиологии, так как современная концепция прецизионной медицины требует проведения молекулярного фенотипирования для определения клинической тактики лечения и профилактики.

3.2. Цифровая эпидемиология

В современных эпидемиологических исследованиях широко используются цифровые методы и решения, ускоряющие планирование работы, в том числе за счет удаленного сбора и контроля ввода данных, а также последующего представления результатов и повторного использования [68–71].

Несмотря на то, что применение технологий эпидемиологического анализа и контроля хронических неинфекционных заболеваний пока отстает от достижений эпидемиологии инфекционных заболеваний [72], необходимость создания и внедрения цифровых сервисов для этого направления давно подтверждена не только экспертным мнением, но и потребностью самой отрасли [73]. Важно, что в данном случае необходимость обусловлена повышением требований к скорости трансляции фундаментальных знаний в реальную практику [72, 74].

Программное обеспечение для клинической эпидемиологии

Результаты исследований в области прецизионной медицины формируются на основании баз данных клинической информации, полученных от популяций пациентов и аннотированных с учетом собранных биоматериалов по каждому клиническому случаю [75, 76]. Это увеличивает ресурсные возможности для проведения междисциплинарных эпидемиологических исследований, при наборе новых участников исследовательской группы или в случае длительного проспективного временного периода работы [77]. В работе Corroia L. и соавт. (2019) авторы подчеркивают важность комбинации первичных данных цифровой системы с показателями лабораторной и инструментальной диагностики, включающих визуализационные исследования [75]. Авторы убеждены, что сервис для визуальных данных должен обладать возможностью не только графического представления изображений, но также и анализа, для чего требуется предобработка и разметка данных. Например, контурирование на рентгенологических снимках участков с предполагаемой инфильтрацией легких по данным компьютерной томографии (КТ) или очагами патологического сигнала на снимках магнитно-резонансной томографии (МРТ). Интеграция в систему результатов геномного

анализа способствует развитию геномики и радиомики¹⁰, так как генотипические особенности сопоставляются с фенотипическими, тем самым ведется поиск новых корреляций [75, 78].

В ряде наиболее крупных медицинских учреждений за последние 10 лет появились интегрированные базы данных (Integrated data repositories, IDRs) [79], которые накапливаются из медицинских информационных систем, заполняемых в организациях медицинским персоналом [80]. На основе собранных IDRs не только проверяются научные гипотезы, но также строится клиническая система поддержки принятия решений [79]. Gagalova K.K. и соавт. (2020) [79] выделили 4 основных модели архитектуры сбора и хранения данных лечебно-профилактических организаций, в которых варьировали источники данных, цель применения, наличие локального хранилища и другие. Авторы данной работы положили начало формированию рекомендаций по составлению IDRs на базе больниц.

Базы с онлайн доступом

Для привлечения научного сообщества к решению задач эпидемиологического контроля все шире применяются интерактивные системы мониторинга [81]. В XXI веке появилось много сервисов наблюдения за эпидемиологическими характеристиками инфекционных заболеваний¹¹ [82, 83]. Российской разработкой является веб-приложение со свободным доступом AMRmap (<https://amrmap.ru/>), представляющее данные об антибиотикорезистентности, полученные в многоцентровых клинических исследованиях и представленные в открытом доступе для широкого круга пользователей; в системе имеется раздел генетических маркеров [84]. Информация наполняется с 1997 г., доступ предоставляется бесплатно.

В 2018 г. инициирован проект Бристольского университета EpiGraphDB – аналитическая платформа, на основе базы данных, для интеллектуального анализа эпидемиологических показателей [85]. В проекте разрабатываются инструменты для выявления причинно-следственных связей в систематическом автоматизированном анализе многих фенотипов с использованием данных из массива биоинформационных ресурсов. Также университет разрабатывает программное обеспечение для проведения статистической обработки омиксных исследований, например – MRbase [86].

Одна из наиболее крупных систем построения последовательностей биологических реакций в организме – Wikipathways [87]. В настоящий момент продолжается наполнение этой системы данными омиксных исследований. В базе STRING собраны изученные и прогнозируемые белок-белковые взаимодействия [88].

¹⁰ Радиомика направлена на создание математических моделей и компьютерных алгоритмов, которые за счет анализа медицинских изображений (например, МРТ- или КТ-снимки) представляют заключение о патофизиологических особенностях тканей.

¹¹ Для мониторинга ситуации с антибиотикорезистентностью создано много сервисов, имеющих ограничение по географической территории, описываемым микроорганизмам и оцениваемым показателям:

EARS-Net -<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

CDDEP ResistanceMap -<https://resistancemap.cddep.org/index.php>

SGSS -<https://sgss.phe.org.uk/Security/Register>

ATLAS -<https://atlas-surveillance.com/#/login>

SMART -<https://globalsmartsite.com/#/auth/login>

Для проведения клинических исследований с необходимостью ведения индивидуальных регистрационных карт пациентов существует несколько бесплатных сервисов, например RedCAP или Ark [89, 90]. Применение специализированных сервисов на бесплатной основе может быть ограничено, так как доступ предоставляется организации после заключения договора с правообладателями, а не напрямую исследователю. Однако, сервисы позволяют безопасно хранить персональные данные без доступа третьих лиц, в отличие от многих открытых ресурсов, в том числе Google Forms [91]. Исследовательские сервисы в дальнейшем смогут стать основой для создания крупных баз данных по характеристикам определенных нозологий и для разработки методов ранней диагностики или персонализированного лечения. Сервисы постоянно развиваются, появляются дополнительные модули, необходимые для специализированного анализа, например, построение родословной, что важно для оценки эпидемиологии мультифакториальных хронических неинфекционных заболеваний [90].

Пандемия COVID-19 привела к ускоренному и вынужденному внедрению цифровых технологий во все сферы жизни, в том числе и в этапы проведения исследований [92, 93]. С начала пандемии в 2019 г. разработан ряд национальных и международных онлайн-систем мониторинга [94]. Проблемой быстроразвивающихся сервисов становятся их слабая интеграция между собой и отсутствие централизованного управления, затруднение в интерпретации и практическом использовании данных [95]. С другой стороны, сдерживающим фактором становится нежелание пациентов использовать цифровые опросники или удаленные способы коммуникации из-за неуверенности при их применении или нежелании становиться зависимыми от гаджетов, что особенно распространено среди пациентов старшей возрастной группы [96].

Принципы прозрачности и открытости

Ежегодное увеличение данных, в том числе для научных целей, требует разработки и внедрения качественно других стандартов работы с полученной информацией. Одним из наиболее успешно внедренных стандартов работы с данными является FAIR (Findability, Accessibility, Interoperability, and Reusability; обнаруживаемость, доступность, совместимость и повторное использование), ставший одним из принципов Открытой науки [97–99]. В работе Suhre K. и соавт. (2020) акцентируется внимание на важности обмена данными для омиксных исследований на примере комбинации данных GWAS и протеомного анализа [100]. В перспективе будут созданы базы данных, аккумулирующие информацию о генетической колокализации геномной информации и характеристики молекулярного фенотипа заболевания (например, экспрессия генов и метаболомная характеристика) с конечными точками клинических исследований, что является одним из фронтирных направлений клинической эпидемиологии.

Данные рутинной практики

Данными рутинной практики (Real World Data, RWD) в биомедицинских исследованиях называются сведения, полученные из данных медицинских регистров, электронных историй болезней, неинтервенционных клинических исследований, страховых медицинских организаций и других источников, в которых информация была получена не в экспериментальных условиях [101]. С 2006 г. работает онлайн система

HealthMap (<https://www.healthmap.org/ru/>), в которой аккумулируются данные о вспышках заболеваний из открытых сайтов, форумов, онлайн-страниц и т.д. [102]. В 2008 г. стартовал проект веб-системы эпинадзора за гриппом Influenzanet [103, 104]. Ограничивающими факторами в использовании подобных данных выступают их избыточность (многократные повторы), неоднородность (разные форматы введения), несогласованность (нарушение хронологии событий) [104]. Chatzidimitriou A. и соавт. (2020) создали базу данных по клиническим случаям хронического лимфолейкоза (The Eric CLL Database) (n = 20463), «донорами» которой являются более 90 центров в 31 стране мира [105]. Для развития распределенной базы данных необходима стандартизация, интеграция ретроспективных данных и оценка качества вводимых данных [105].

Цифровая эпидемиология как отрасль биомедицины

По мнению Salathe M. (2018) цифровая эпидемиология сформировала отдельную область научного знания [106]. Самое широкое определение цифровой эпидемиологии – это эпидемиология, использующая цифровые данные [106]. Однако, Salathe M. в последующем дает уточнение, что цифровая эпидемиология работает «с данными, которые не были получены с основной целью проведения эпидемиологических исследований». К таким данным могут быть отнесены как электронные медицинские карты, данные страховых фондов, городских, региональных и федеральных ведомств здравоохранения, так и данные поисковых систем, социальных сетей и мобильных телефонов [106]. Google Flu Trends (GFT) является одним из первых известных примеров сервисов для цифровой эпидемиологии, в котором использовались поисковые запросы по симптомам острых респираторных заболеваний для эпидемиологического анализа [107, 108]. Важной проблемой для отрасли здравоохранения в данном случае, стало то, что собранными данными владела частная компания, и используемые алгоритмы анализа оказались закрыты даже для национальных систем эпидемиологического контроля [106], а независимое тестирование сервиса Google Trends для эпидемиологических исследований показало низкую эффективность оценки заболеваемости инфекционными заболеваниями [109]. Косвенные интернет-источники могут стать важным и полезным ресурсом для эпидемиологических исследований, однако, современный тренд, направленный на защиту персональных данных и сохранение конфиденциальности являются серьезными ограничивающими факторами. Salathe M. выделяет несколько путей решения [106]:

1) разработка систем мониторинга группами ученых или профессиональными сообществами, которые будут более прозрачны для национальных систем здравоохранения, что увеличит вероятность их внедрения в реальную практику;

2) повышение вовлеченности населения в эпидемиологические исследования. Права на данные, генерируемые отдельными лицами, принадлежат лицам, которые их создали, и репрезентативную часть популяции можно убедить поделиться с органами общественного здравоохранения персональными данными, связанными с их здоровьем, для проведения научных исследований, результаты которых смогут принести общественную пользу.

Выделение цифровой эпидемиологии показано на схеме Roth J.A. и соавт. (2018) [110] (рис. 8).



Рис. 8. Переход от классической к цифровой эпидемиологии [110]

По данным автора, уже к 2018 г. были разработаны методы машинного обучения, основанные на данных систем здравоохранения или социальных сетей (Twitter), которые помогают определить прогноз в отношении выживаемости, развития осложнений отдельных нозологий [110].

Развитие клинической эпидемиологии в ближайшие десятилетия будет происходить непосредственно с привлечением достижений цифровой эпидемиологии, так как именно ее инструменты направлены на работу с реальной клинической практикой и RWD.

3.3. Новые дизайны клинических исследований

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) признаны золотым стандартом для оценки эффективности клинических вмешательств. На основании их данных разрабатываются международные и национальные клинические рекомендации, а регулирующие органы большинства стран оценивают результаты РКИ при принятии решения о внедрении новых лекарственных средств или других методов лечения в клиническую практику. Но для организации и проведения современных РКИ требуются значительные материальные и временные ресурсы, что требует поиска новых решений для развития практической базы клинической эпидемиологии [111]. Для этого могут использоваться новые виды дизайнов КИ.

Адаптивный дизайн – это дизайн КИ, который позволяет модифицировать необходимые аспекты проведения после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обоснованности [112]. Адаптивные дизайны впервые упоминаются в литературе в начале XXI века в области онкологических препаратов [113]. Адаптация может основываться либо на «несравнительных» данных (слепой анализ до проведения предварительного анализа), либо на «сравнительных» данных (неслепой анализ после предварительного анализа). Адаптация с использованием «несравнительных» данных может применяться для уточнения необходимого размера выборки или для стратегий дальнейшего набора субъектов на основе новых прогно-

стических данных. Например, если фактическая дисперсия первичной конечной точки (например, выживаемость) выше, чем предполагалось, размер выборки можно увеличить, и, таким образом, повысить доказательность исследования.

Адаптация может применяться как к традиционным, так и к более новым дизайнам КИ. Но хотя адаптивный дизайн может помочь в разработке терапевтических средств, на этапе проектирования необходимо учитывать сложность планирования и необходимость специальных методов статистической обработки. Например, если оцениваются несколько конечных точек, общая вероятность получения ложноположительных результатов увеличивается, что должно учитываться при статистической обработке данных [114]. В **таблице 3** представлены типы адаптивных исследований.

Преобладание того или иного типа адаптивного дизайна в КИ с 1978 по 2014 гг., по данным исследователей Гарвардской медицинской школы L.E Bothwell и соавт [112], представлено на **рисунке 9**.

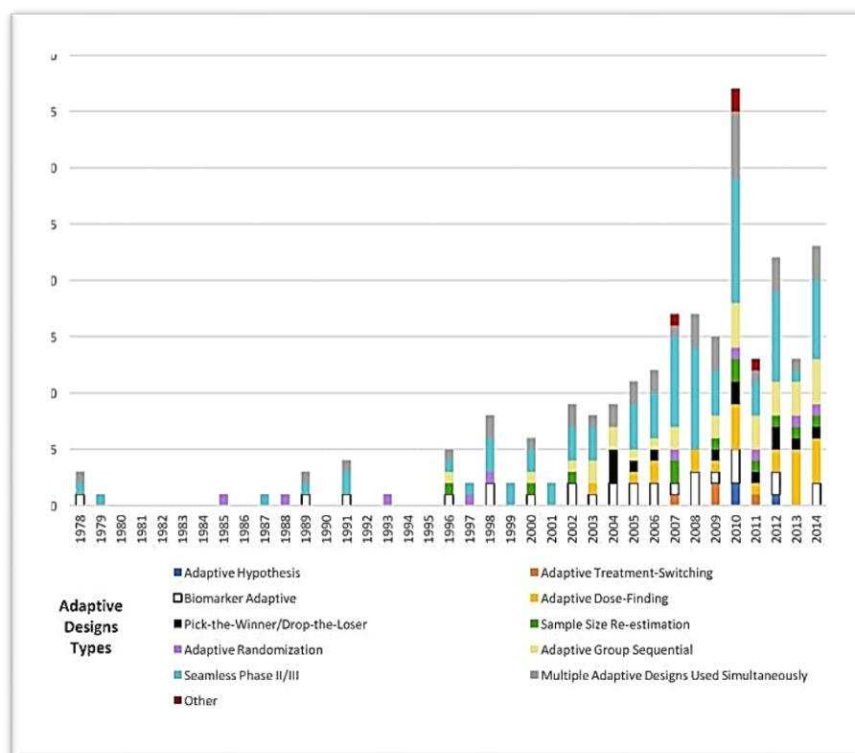


Рис. 9. Преобладание адаптивного типа дизайна в обследованных испытаниях с 1978–2014 гг. (по данным L.E. Bothwell и соавт. [112])

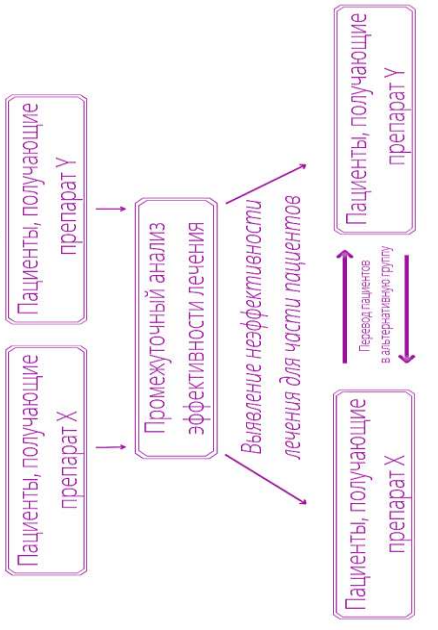
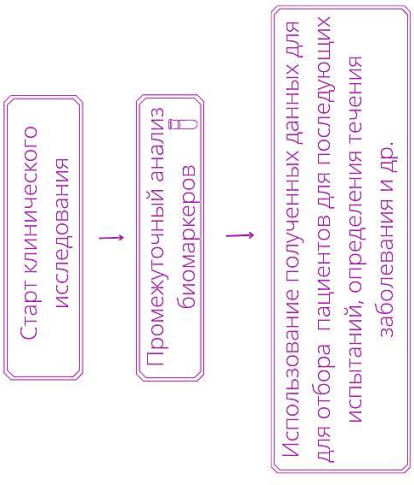
Adaptive dose-finding – адаптивный подбор дозы; adaptive hypothesis – адаптивная гипотеза; adaptive group sequential – последовательный анализ; adaptive randomisation – адаптивная рандомизация; seamless phase II/III – непрерывный дизайн; adaptive treatment-switching – адаптивное переключение схемы лечения; biomarker adaptive – адаптивное исследование с использованием биомаркеров; pick-the-winner/drop-the-loser – дизайн исключения худших групп; sample size re-estimation – дизайн с возможностью перерасчета размера выборки; other – другие; multiple adaptive designs used simultaneously – несколько адаптивных дизайнов, используемых одновременно

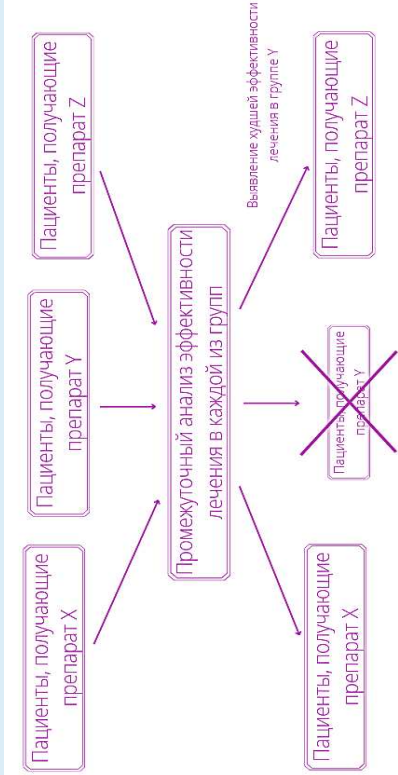
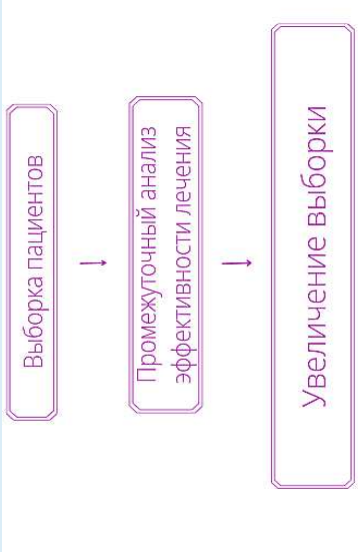
Таблица 3

Типы адаптивных исследований [112]

| Тип дизайна адаптивного исследования | Определение | Графическое изображение |
|--|---|-------------------------|
| Адаптивный подбор дозы (Adaptive dose-finding) | В этих КИ пациенты получают один препарат в различных дозировках. Затем дозу корректируют в зависимости от результатов промежуточного анализа и ответа на терапию. Такие исследования обычно проводятся на ранней стадии КИ для определения доз, используемых в последующих исследованиях | |
| Адаптивная гипотеза (Adaptive hypothesis) | Дизайн исследования, в котором экспериментальные гипотезы адаптируются в соответствии с промежуточными результатами анализа. Например, испытание адаптивных гипотез могут включать в себя заранее спланированный переход от одной гипотезы к нескольким другим, переключение между нулевой гипотезой и альтернативной гипотезой или переключение между первичными и вторичными конечными точками исследования | |

| | | |
|--|---|---|
| Последовательный анализ (Adaptive group sequential) | <p>В этих вариантах классических последовательных групповых исследований результаты оцениваются при промежуточном анализе с предварительно заданными вариантами адаптации, такими как повторная оценка размера выборки, модификация/удаление/добавление групп лечения, изменение конечных точек исследования, изменение дозы и/или продолжительности лечения или адаптация рандомизации</p> | <p>The flowchart illustrates the Adaptive Group Sequential Design process. It begins with an interim analysis of indicator X. If $X > n$, it leads to 'Decreasing selection' (Уменьшение выборки), which then leads to 'Further study' (Дальнейшее исследование). If $X < n$, it leads to 'Previous selection' (Предыдущая выборка), which also leads to 'Further study'. From 'Further study', an interim analysis of indicator Y is performed. If $Y > m$, it leads to 'Decreasing dose' (Уменьшение дозы), which then leads to 'Further study'. If $Y < m$, it leads to 'Increasing dose' (Увеличение дозы), which then leads to 'Further study'.</p> |
| Адаптивная рандомизация (Adaptive randomisation) | <p>Дизайн КИ, в котором на основании полученных результатов рандомизация корректируется таким образом, чтобы пациенты, включенные в исследование позже, имели более высокую вероятность быть рандомизированными в группу лечения, которая была более эффективной среди пациентов, ранее участвовавших в исследовании</p> | <p>The flowchart illustrates the Adaptive Randomization process. It starts with 'Patient selection' (Выборка пациентов), which leads to 'Randomization' (Рандомизация). This results in two groups: 'Patients receiving drug X' (Пациенты, получающие препарат X) and 'Patients receiving drug Y' (Пациенты, получающие препарат Y). Both groups undergo an 'Interim analysis of treatment effectiveness' (Промежуточный анализ эффективности лечения). For 'Drug X - effectiveness' (Препарат X - эффективность), the result is compared. If it is greater (>), it leads to 'Inclusion of new patients in the study' (Включение новых пациентов в исследование), which then leads to 'Randomization' (Рандомизация). If it is less (<), it leads to 'Patients receiving drug X' (Пациенты, получающие препарат X). The 'Randomization' step also leads to 'Patients receiving drug Y' (Пациенты, получающие препарат Y).</p> |
| Непрерывный дизайн (Seamless Phase II/III) | <p>Дизайн исследования, объединяющий цели исследовательского этапа Фазы II с этапом оценки эффективности Фазы III в единый протокол исследования. Это происходит без остановки процесса регистрации пациентов</p> | <p>The diagram illustrates the Seamless Phase II/III design. It shows a sequence of four phases: 'Phase I' (Фаза I), 'Phase II' (Фаза II), 'Phase III' (Фаза III), and 'Phase IV' (Фаза IV). Phases I, II, and III are highlighted in red boxes, while Phase IV is in a white box. Arrows indicate the progression from Phase I to Phase II, Phase II to Phase III, and Phase III to Phase IV.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Адаптивное переключение схемы лечения (Adaptive treatment- switching)</p> | <p>Дизайн исследования, позволяющий исследователю изменить схему лечения пациента на альтернативную из-за очевидной недостаточной эффективности, прогрессирования заболевания или проблем с безопасностью, связанных с первоначальным лечением</p> |  |
| <p>Адаптивное исследование с использованием биомаркеров (Biomarker adaptive)</p> | <p>Этот метод позволяет адаптировать дизайн КИ с учетом промежуточного анализа ответа на лечение с оценкой биомаркеров, например, таких как геномные маркеры. Этот дизайн можно использовать для отбора популяций пациентов для последующих испытаний, определения естественного течения заболевания, раннего выявления заболевания и/или помощи в разработке персонализированной терапии</p> |  |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Дизайн исключения худших групп (Pick-the-winner/drop-the-loser)</p> | <p>Дизайн исследования, который позволяет исключать группу (группы) с наименьшим положительным ответом на терапию, изменить группы лечения и/или добавлять дополнительные группы на основе обзора накопленных данных при промежуточном анализе</p> |  |
| <p>Дизайн с возможностью перерасчета размера выборки (Sample size re-estimation)</p> | <p>Дизайн исследования с использованием гибкой корректировки размера выборки или переоценки на основе промежуточного анализа накопленных данных</p> |  |

Новые дизайны исследований в онкологии

С появлением новых технологий секвенирования генома, выявлением иммунных маркеров, протеомного анализа и анализа РНК развиваются прецизионные методы терапии, появляется множество новых фармакологических мишеней, что увеличивает количество потенциальных лекарственных препаратов [115]. Терапевтические эффекты таргетных препаратов и других новых классов лекарств отличаются по механизму действия и срокам наступления эффекта по сравнению с традиционными цитотоксическими препаратами, и это может потребовать адаптации дизайна КИ. Разнообразие биомаркеров в сочетании с ростом и распространением злокачественных опухолей может сопровождаться изменениями в профиле биомаркеров и ставит под сомнение способность традиционных исследований тестировать таргетные методы лечения с достаточной статистической мощностью из-за высокой неоднородности пациентов [116]. Указанные проблемы затрудняют сбор данных о пользе новых терапевтических средств, а также о достоверности и клиническом использовании биомаркеров, создавая большой разрыв между открытием биомаркеров и их клиническим применением [117].

За последнее десятилетие предложено несколько новых дизайнов испытаний, позволяющих более точно и за меньшее время оценить эффективность лечения новыми группами препаратов в онкологии. Из-за сложного дизайна с использованием нескольких биомаркеров такие исследования требуют тщательного планирования с разработкой мультиплексного анализа и централизованной инфраструктуры скрининга. К таким дизайнам относят, например, «umbrella design» («зонтичный дизайн») для тестовой оценки сразу нескольких таргетных методов лечения в различных подгруппах пациентов с одним типом опухоли [118] (**рис. 10**). Считается, что зонтичные КИ не только более гибкие, нежели традиционные, поскольку позволяют одновременно оценивать несколько вариантов лечения, но и обеспечивают лучшее соотношение риска и пользы для субъектов [119].

Другим вариантом современных КИ в онкологии являются «basket trail» («корзинчатые» исследования). «Корзинчатые» исследования – это проспективные КИ, в которых проверяются одно или несколько целевых вмешательств/препаратов при различных типах заболеваний (**рис. 11**). В таких исследованиях критерием включения пациентов является наличие определенной мутации, объединяющей пациентов с различными заболеваниями в одно исследование (например, BRAF мутация характерна для меланомы, рака щитовидной железы, легкого, толстой кишки, глиомах). Эти объединяющие критерии приемлемости обычно основаны на прогностическом ФР, который в свою очередь основан на механизме действия препарата [120].

Разработка новых дизайнов КИ и активное их внедрение в разные отрасли медицины является важной задачей клинической эпидемиологии. Ограничением может выступать то, что для применения новых видов дизайнов будет требоваться не только адаптация к области исследования, а именно к нозологии и специфике тех пациентов, на которых нацелено воздействие.

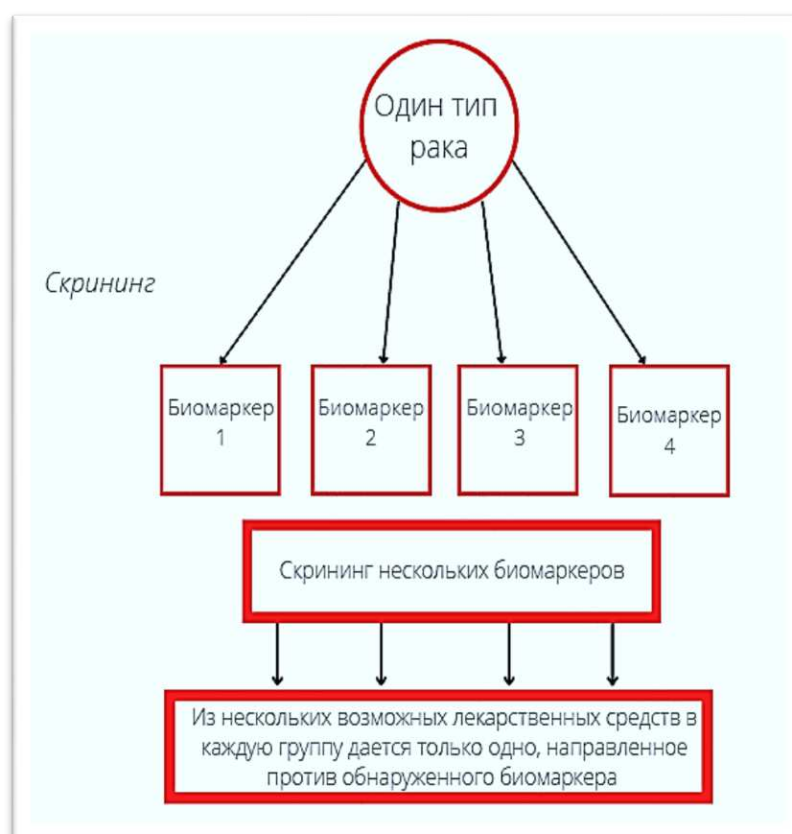


Рис. 10. Зонтичные исследования (адаптированная версия, оригинал [114])

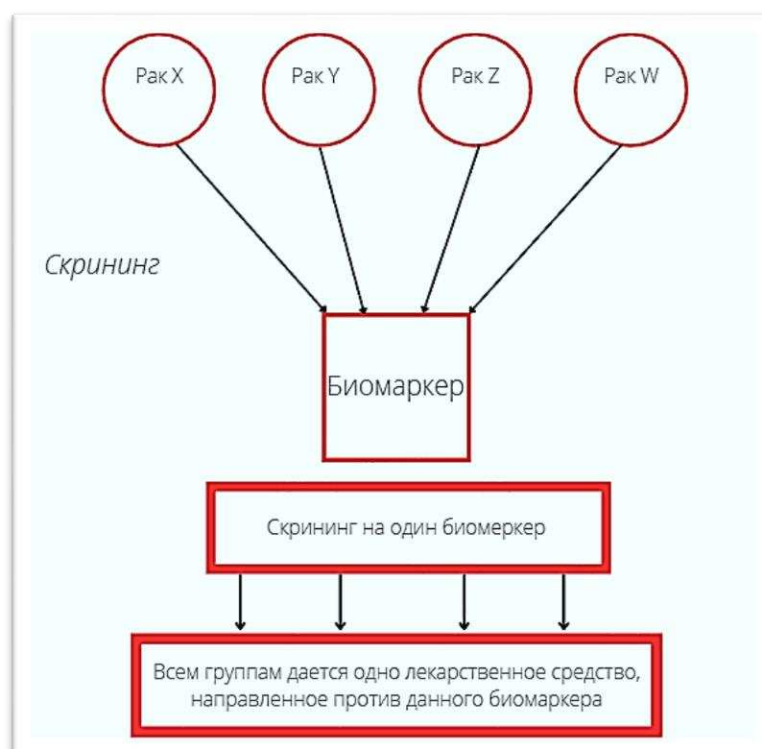


Рис. 11. Корзинчатые исследования (адаптированная версия, оригинал [114])

3.4. Биобанкирование

Одним из научных трендов в настоящее время является биобанкирование – биобанки стали практически незаменимым элементом в методологии биомедицинских исследований [121]. Согласно Европейской комиссии (European Commission, EC), в функции биобанков или биорепоэиторий входит хранение образцов биологического материала, аннотированных медицинскими и демографическими данными, а также сотрудничество с учеными уже на этапе сбора биоматериала [75]. Обязательным требованием к биобанкированию является применение стандартов кодирования и анонимизации образцов для обеспечения защиты прав доноров биологического материала. Деятельность биорепоэиторий регулируется несколькими организациями [122]. В частности, экспертной организацией, ответственной за интеграцию биобанков России в единую сеть и внедрение в практику стандартных операционных процедур (СОПов) и международных стандартов биобанкирования, является НАСБИО [123]. На мировом уровне развитию сферы биобанкирования способствуют такие крупные организации как International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER), Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC), European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB), International Organization for Standardization (ISO) [122].

Биобанки чаще всего классифицируют на популяционные и нозологические [75, 124]. Популяционные биобанки предполагают сбор биологического материала от большого количества индивидов (тысячи, сотни тысяч) без специфических критериев включения [75]. Основная цель создания таких биобанков – изучение роли индивидуальной генетической предрасположенности и воздействия внешних факторов в развитии заболеваний. Одними из наиболее крупных и известных популяционных биобанков являются Danish National Biobank, Estonia Biobank, UK Biobank [75]. В рамках нозологических биорепоэиторий создаются биоресурсные коллекции образцов, полученных от пациентов с конкретными патологиями [124]. Использование данных коллекций в исследованиях способствует изучению молекулярных основ патогенеза заболеваний, включая поиск различных биомаркеров, и последующей разработке новых подходов к лечению и профилактике [125]. Примерами нозологических биобанков служат проекты, направленные на изучение сахарного диабета – «The Diabetes Pearl» [126], «Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2)» [127]; неврологических заболеваний – «The National Institutes of Health (NIH) NeuroBioBank» [128].

Как отмечалось в предыдущих разделах, в задачи клинической эпидемиологии входят поиск и внедрение инновационных методов, позволяющих повышать качество проводимых исследований. В этой связи биобанкирование можно считать одним из инструментов клинической эпидемиологии. Для получения достоверных результатов исследования исключительно важным является правильное проведение преаналитического этапа [129]. Строгие требования к стабилизации образцов, соблюдению холодной цепи при их транспортировке, режиму хранения, оборудованию обеспечивают высокое качество биологического материала в биорепоэиториях [75]. Также преимуществом использования биоресурсных коллекций является получение образцов от большой исследуемой выборки, что не только сокращает временные затраты, но и

позволяет реализовывать масштабные научные проекты. Например, UK Biobank располагает аннотированными биообразцами более чем от 500 тыс. человек, рекрутинг которых осуществлялся с 2006 по 2010 гг., а наблюдение продолжается и по настоящее время [130]. Основываясь на анализе генетических данных участников UK Biobank, McInnes G. et al. (2021) провели крупное фармакогенетическое исследование [131]. Установлено, что 99,5% индивидов могут иметь атипичный ответ по крайней мере на одно лекарственное средство, а в среднем такой ответ может встречаться на 10,3 лекарства. При этом почти 24% участников проекта получают препараты, на которые у них, по прогнозам исследователей, имеется высокий риск развития неадекватной реакции, что требует корректировки терапии. Авторы подчёркивают необходимость обнаружения и интерпретации редких генетических вариаций для обеспечения широкого применения фармакогенетики. Решение подобных задач возможно только при условии масштабной выборки, и в данном аспекте биобанки представляются перспективным ресурсом.

Биобанкирование является динамичной научной отраслью – появляются новые модели биобанков [75, 121, 124]. Активно развиваются биобанки цифровых медицинских изображений («imaging biobanks»), чему способствовало внедрение в клиническую практику диагностических методик высокого разрешения: компьютерной томографии, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [75]. На данный момент наиболее широкое применение ресурсы таких биобанков получили в онкологических исследованиях. Создание большой коллекции изображений позволяет искать новые, неинвазивные маркеры патологических процессов. Глобальной же задачей биобанков изображений является соотнесение данных визуализации с результатами генетического и молекулярного анализа, что объединяется в понятие «радиогеномика» [75]. Другим развивающимся типом биорепозиториев стали цифровые биобанки («digital biobanks») – системы легкодоступных, структурированных и аннотированных наборов данных, которые можно динамически запрашивать и анализировать [132]. Такие информационные базы открывают новые возможности для работы с массивами данных, полученных с помощью омиксных технологий [121]. Также в литературе описаны биобанки опухолевых моделей – так называемых органоидов («organoid biobanks») [133]. Органоиды представляют собой самоорганизующиеся трехмерные структуры, сходные по морфологии и функциям с реальными органами, и главное их применение в биомедицинских исследованиях видится в поиске новых мишеней для таргетной терапии онкологических заболеваний.

Концепция биобанкирования постепенно изменялась с течением времени [134]. Первоначально внимание фокусировалось на *количестве* биообразцов и данных. Однако, для получения воспроизводимых результатов исследований потребовалась строгая стандартизация деятельности биобанков, разработка передовых практик и рекомендаций, в связи с чем на главный план стало выходить *качество* собираемых ресурсов. В настоящий момент, на основании имеющихся достижений, акцент перемещается на понимание *ценности* биобанкирования заинтересованными сторонами: пациентами, исследователями и внешними стейкхолдерами – концепция «Биобанкирование 3.0» [134].

Пациенты все более активно вовлекаются в ход исследования и перестают быть пассивными субъектами процесса. Yip S. et al. (2019) при интервьюировании онколо-

гических больных, давших согласие на биобанкирование своего биоматериала выяснили, что основным мотиватором их решения был не только альтруизм (86% опрошенных), но и доверие, уважение к врачам и науке [135]. В тоже время у спонсоров появляется возможность планировать эффективное целевое финансирование и отслеживать влияние своей поддержки, а исследователи могут выгодно преобразовывать свои идеи в продуктивные знания [134]. Таким образом, концепция «Биобанкирование 3.0» способствует дальнейшему развитию не только биобанкирования, но и совершенствованию методов клинической эпидемиологии и «открытой науки» в целом.

3.5. Прогностические модели

Одной из задач клинической эпидемиологии является прогнозирование течения и исхода заболевания для каждого отдельного пациента. Прогнозирование чаще всего осуществляют врачи на основании уже имеющихся данных других пациентов в аналогичных случаях, преимущественно опираясь на свой клинический опыт, а не на клинические рекомендации, так как в них информация носит обобщенный характер [136]. В ряде работ было показано, что в 70% случаев выявлялись отклонения от клинических рекомендаций в практической работе врачей в большинстве областей медицины и разных странах [137]. Одной из причин несоблюдения врачами рекомендаций является различие между RWE и данными клинических рекомендаций, полученных на основании рандомизированных клинических исследований и имеющих определенные ограничения [138]. Использование объективных математических инструментов, на основании RWE может помочь восполнить пробел в текущих рекомендациях, уравнивая информацию о том, работает ли диагностика или лечение, с данными о том, как это работает в практическом здравоохранении. Это позволит разработчикам рекомендаций более точно определять не только то, рекомендуются ли определенные диагностические процедуры или терапия в определенных клинических случаях, делая данный подбор более персонализированным, используя данные прецизионной медицины и высокотехнологичных исследований. В реальной врачебной практике клиницисты используют информацию, полученную при сборе анамнеза, в процессе клинического обследования, по результатам лабораторных или визуализационных методов, чтобы диагностировать у пациента предполагаемое заболевание. Схожим образом работа математической модели прогнозирования заболевания имитирует эту диагностическую обработку, объединяя всю информацию о пациенте.

Для каждой уникальной комбинации предикторов модель прогнозирования обеспечивает оценочную вероятность, которая позволяет проводить стратификацию риска для отдельных лиц или групп. Следовательно, модели прогнозирования могут выступать как системы поддержки принятия врачебных решений о дальнейших диагностических тестах или методах лечения. Например, пациенты с высокой вероятностью наличия заболевания могут быть подходящими кандидатами для дальнейшего тестирования, в то время как для пациентов с низкой вероятностью заболевания не следует проводить дальнейшую диагностику во избежание ложноположительных результатов, а также ресурсных потерь [139, 140]. Так в исследовании Brodersen J.&Siersma V.D. (2013) установлено, что у женщин с ложно-положительным результатом при диагностике рака молочной железы отмечались негативные психосоциальные последствия в течении трех лет после события, что значительно снижало качество

жизни [141]. Помимо этого, в исследовании Segel J.E. et al. (2017) показано увеличение дозы приема антидепрессантов и анксиолитиков у данной категории пациенток [142]. В исследовании McKinney S.M. et al. (2020) продемонстрировано, что использование модели прогнозирования на основании искусственного интеллекта показывает абсолютное снижение ложноположительных результатов рака молочной железы на 5,7% и 1,2% и ложноотрицательных результатов на 9,4% и 2,7% в США и Великобритании, соответственно. Также модель показала более высокую точность на 11,5% больше, чем заключение специалиста по медицинской визуализации [143].

Модели прогнозирования играют важную роль в исследованиях и в практике современного здравоохранения. В настоящий момент выделяют две категории моделей: диагностические – их используют для диагностирования уже имеющегося заболевания, и прогностические модели – для прогноза заболевания в будущем [144] (рис. 12).

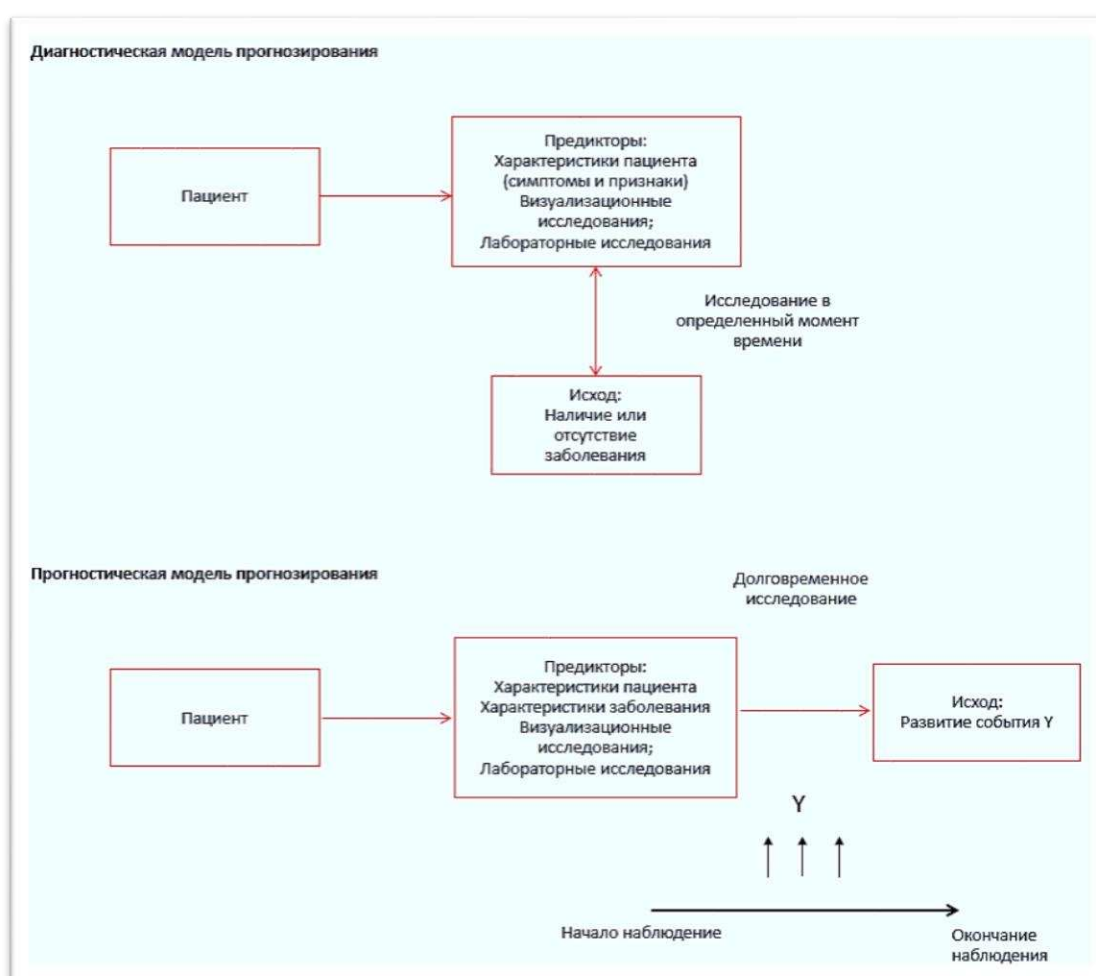


Рис. 12. Схемы диагностической и прогностической модели прогнозирования (перевод, адаптировано [144])

Примером модели диагностического прогнозирования является шкала Уэллса для оценки вероятности тромбоза глубоких вен, которая успешно снижает количество избыточных обращений за медицинской помощью к узким специалистам после посещения первичного звена пациентами с низким риском развития тромбоза глубоких вен [145]. В исследовании Camps E.F. et al. (2016) показано, что при использовании диагностических шкал для оценки вероятности тромбоза глубоких вен можно было бы

избежать одной трети всех обращений в отделения неотложной помощи больниц, а стоимость диагностики могла бы быть снижена на более, чем 9000€ при использовании шкалы Уэллса на 100 оцениваемых пациентов [146].

Ноттингемский прогностический индекс является примером прогностического моделирования, используемого для определения прогноза рецидива рака молочной железы после мастэктомии. Его значение рассчитывается с использованием 3 патологических критериев: размера опухоли, количества вовлеченных лимфатических узлов и степени злокачественности опухоли. Модель разработана для отбора пациентов для адъювантного лечения [147].

Как в диагностических, так и в прогностических целях оценки вероятностей исхода/наличия заболевания редко основываются на одном предикторе. Врачи объединяют несколько характеристик пациента, в том числе результаты лабораторных исследований, чтобы сделать окончательный прогноз. Таким образом, прогнозирование по своей сути является многомерным. При использовании диагностических моделей вероятность наличия конкретного заболевания может быть использована, например, для информирования о направлении пациентов для дальнейших более прицельных исследований или для выбора тактики лечения. Прогностические модели могут применяться для планирования образа жизни или профилактических программ. Примером подобного использования прогностической модели является исследование Perveen S. et al. (2019), в котором с помощью модели оценки риска развития диабета Фрэммингема (Framingham Diabetes Risk Scoring Model, FDRSM) и машинного обучения выявляли 8-летний риск развития диабета для последующих профилактических мер [148].

Таким образом, прикладные задачи клинической эпидемиологии на современном этапе решаются методами прогностического моделирования, тем самым создавая удобные и эффективные инструменты для практикующих специалистов в области клинической медицины и организации системы здравоохранения.

ВКЛАД СИБГМУ В РАЗВИТИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Более 135-ти лет назад Императорский Томский университет был основан как научно-образовательный центр Сибири и Дальнего Востока. За столетний период своего развития медицинский факультет из первого и единственного факультета Императорского Томского университета достиг статуса ведущего медицинского вуза России, где сформировались авторитетные научные школы в области терапии, педиатрии, хирургии, гинекологии, физиологии, патофизиологии, фармакологии, микробиологии, морфологии, внесшие значительный вклад в развитие как отечественной, так и мировой науки и медицины.

История развития научных школ Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) демонстрирует, что приоритетные направления эпидемиологических исследований формировались на основании актуальных проблем медицины конца XIX–начала XX века и определялись социально-экономическими и экологическими особенностями региона. Представители различных научных школ проводили исследования в области фтизиатрии, педиатрии, гематологии, инфекционных болезней и краевой патологии – описторхоза, эхинококкоза, клещевого энцефалита и др. [149–152].

В настоящее время СибГМУ продолжает отвечать на вызовы современной эпидемиологии, формируя исследовательскую повестку в контексте глобальных вызовов и национальных интересов¹². Преимуществом является наличие собственных многопрофильных клиник, которые являются не только базой подготовки обучающихся, но и площадкой для проведения клинических исследований. Взаимодействие научно-педагогических и клинических подразделений университета является ключевой составляющей развития исследований и проектов в области клинической эпидемиологии.

За многолетнюю историю деятельности университета накоплен значительный опыт планирования и проведения эпидемиологических исследований, основанных на качественной клинической практике, комплексной экспериментальной и нормативно-правовой базе, сформирована исследовательская инфраструктура, позволяющая выполнять научные проекты высокого качества и привлекать международных партнеров.

¹² https://ssmu.ru/upload/filesarchive/files/Programma_podpisannaja_file_1_3803.pdf

4.1. Приоритетные исследования СибГМУ в области клинической эпидемиологии

Факторы риска ХНИЗ и качество жизни

В соответствии с государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» приоритетным направлением научно-исследовательской деятельности в настоящее время является профилактика и ранняя диагностика ХНИЗ. Это отразилось в формировании научно-исследовательской повестки научных групп СибГМУ, ориентированных на проведение крупных эпидемиологических исследований, в том числе с международными партнерами. Так, одним из ключевых направлений является «Изучение прогностического значения факторов риска для реализации хронических неинфекционных заболеваний у жителей Томской области и разработка оптимальной стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний», в рамках которого сотрудниками университета проводятся исследования, направленные на установление частоты и структуры факторов риска ХНИЗ, поиск подходов их нивелирования, эффективность различных образовательных программ [150]. Разработка данного направления может способствовать не только установлению новых научных данных, но и внедрению практических рекомендаций для здравоохранения.

Актуальной задачей является внедрение новых методов комплексной оценки здоровья населения и реализуемой государственной политики. В 2009–2018 гг. учеными СибГМУ выполнен межрегиональный проект «Исследование динамики количества потерянных лет здоровой жизни (DALY – Disability Adjusted Life Years) населения в регионах Российской Федерации (ИСКРА)»¹³. В результате исследования проведен сравнительный межрегиональный анализ количества DALY населения и выявлена взаимосвязь данного показателя с экономическими и демографическими характеристиками региона, объемом и структурой финансирования региональных систем здравоохранения [151, 152].

Для определения социально-экономических факторов на качество жизни и профессиональное выгорание медицинских работников различных специальностей в РФ на модели Томской области проведено одномоментное сравнительное исследование¹⁴. В анкетировании приняли участие 1668 врачей из 76 медицинских организаций Томской области, различных по ведомственной принадлежности, в том числе 55 медицинских организаций в г. Томске и 20 лечебно-профилактических учреждений в районных центрах Томской области [153]. В результате исследования установлены частота и структура факторов риска ХНИЗ среди различных врачебных специальностей, что послужит основой для разработки комплекса мероприятий, направленных на нивелирование их профессионального выгорания и улучшения качества жизни.

В результате 27-летнего проспективного исследования изучено влияние бинарных сочетаний факторов риска на формирование смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в популяционной когорте мужчин и женщин 20-59 лет [154].

¹³ <https://m.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/daly/>

¹⁴ https://m.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/med_work/

Аллергические болезни

Клиническая эпидемиология иммунозависимых заболеваний, разработка технологий профилактики, диагностики и терапии аллергических болезней относится к приоритетным направлениям работы научного коллектива ряда кафедр университета. Так, под руководством члена-корреспондента РАН, профессора, д-ра мед. наук Л.М. Огородовой проведены исследования в области аллергологии детского возраста, в результате которых разработаны новые эффективные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита. Получены приоритетные результаты в области иммуногенетики аллергических болезней, сформулирована концепция модифицирующего влияния факторов внешней среды в регионе пандемии описторхоза на реализацию наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям [159, 160]. В рамках «Исследования распространенности, социально-экономического значения и основ пищевой аллергии в Европе» выполнено масштабное эпидемиологическое исследование с участием более 13000 детей в возрасте 7–10 лет в 2007–2009 гг. [161]. В ходе исследования обследовано более 1500 детей, больных аллергической патологией. Получены приоритетные результаты о распространенности, факторах риска, особенностях клинического течения пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза, на основании которых разработаны критерии диагностики пищевой аллергии у детей с учетом особенностей региона. Установлено, что распространенность пищевой аллергии у детей выше в регионах с низким уровнем описторхоза и, напротив, ниже в районах с высоким уровнем инвазии [162].

В настоящее время продолжаются исследования по идентификации факторов риска пищевой аллергии у детей. В рамках проекта «Микробиотические факторы риска пищевой аллергии» реализуется комплексное когортное проспективное исследование в сплошной выборке детей, рожденных от родителей, страдающих аллергическими заболеваниями. Значимым результатом исследования станет установление взаимосвязи микробиоты окружающей среды и кишечника с формированием пищевой аллергии [163]. Реализация данного проекта позволит рассмотреть фундаментальные основы формирования пищевой сенсibilизации в контексте микробиотических взаимоотношений и предоставит данные, необходимые для последующей разработки способов лечения и первичной профилактики атопической патологии на основе принципов персонализированной медицины.

Также активно проводятся исследования в области эпидемиологии других аллергических заболеваний и первичных иммунодефицитов у детей [164, 165].

Нейронауки

Одним из направлений исследований СибГМУ в области клинической эпидемиологии являются нейронауки. Под руководством заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессора, д-ра мед. наук В.М. Алифиновой выполнено динамическое исследование основных эпидемиологических показателей рассеянного склероза в Томской области в период с 1980 по 2010 гг. [166].

Также работы ведутся по изучению распространенности заболеваемости, факторов риска, прогноза в отношении сосудистых заболеваний центральной нервной си-

стемы, пароксизмальных расстройств у детей и взрослых, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), поражения нервной системы при сочетанной эндокринной патологии [167–171].

Когортное исследование новорожденных

В связи с активным развитием перинатальной помощи в РФ за последние десятилетия отмечается рост выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, для которых характерно развитие целого ряда тяжелых заболеваний, обуславливающих нарушения в состоянии здоровья в старшем возрасте. Также важным вопросом является оценка влияния различных факторов риска на рождение ребенка преждевременным. В рамках национального проспективного когортного исследования новорожденных в наблюдение включено более 700 детей¹⁵. В результате реализации проекта установлены особенности развития, клиническая характеристика недоношенных детей и факторы риска, ассоциированные с низкой массой тела при рождении, структура заболеваемости в зависимости от массы тела при рождении и срока гестации [176].

Ожирение у детей и подростков

Ожирение у детей и подростков является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, что связано с распространенностью и высоким риском развития ХНИЗ в старшем возрасте. Научно-исследовательским коллективом СибГМУ под руководством д-ра мед. наук, профессора Самойловой Ю.Г. проводятся исследования распространенности ожирения и избытка висцеральной жировой ткани у детей, а также оценка факторов метаболического импринтинга в формировании данной патологии [177, 178]. Ключевым результатом проекта станет обоснование стратегии ранней диагностики висцерального ожирения для разработки комплекса превентивных мероприятий, направленных на предупреждение реализации факторов риска развития осложнений избыточной массы тела у детей и подростков.

Инфекционные болезни, туберкулез

Проблема природно-очаговых клещевых инфекций для Западно-Сибирского региона является социально значимой на протяжении многих лет. В связи с этим реализуются исследования, направленные на изучение клинико-эпидемиологических аспектов микст- и моно-инфекций, вызванных клещевым энцефалитом, эрлихиозами и иксодовым клещевым боррелиозом в Томской области [172]. Также на протяжении нескольких десятилетий проводится изучение особенностей течения брюшного тифа, дизентерии, псевдотуберкулеза, бруцеллеза, вирусных гепатитов, Эпштейн-Барр вирусной инфекции, клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в сочетании с описторхозной инвазией [173]. В области фтизиатрии эпидемиологические исследования посвящены изучению туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий [174, 175].

¹⁵ <https://m.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>

Трематодозы

Эпидемиологические исследования распространенности инвазии *Opisthorchis felineus* в Западной Сибири, где в силу природных и социальных условий существует самый напряженный в мире очаг этой инвазии, позволили накопить значительный объем данных и сформировать мировой приоритет в данной области.

По инициативе исследовательского коллектива СибГМУ в 2014 г. создан международный Томский консорциум по описторхозу («ТОPIC» – Tomsk OPisthorchiasis Consortium)¹⁶. Консорциум представляет собой сотрудничество российских и зарубежных научно-исследовательских групп, занимающихся изучением трематодозов и ассоциированных с ними заболеваний. Основной целью деятельности консорциума является активизация исследований, расширяющих знания об эпидемиологии, патогенезе и отдаленных последствиях трематодозов, а также позволяющих разработать новые средства их диагностики, лечения и профилактики [156].

В рамках деятельности «ТОPIC» коллективом СибГМУ совместно со Швейцарским институтом тропической медицины и общественного здоровья (г. Базель, Швейцария) и Университетом Маастрихта (Нидерланды) реализован проект «Эпидемиологическое исследование распространенности инвазии *O. felineus* в Томской области»¹⁷. В результате исследования установлены распространенность и факторы риска инвазии *O. felineus* в эндемичном регионе [157]. В ходе проекта сформирована база данных, содержащая полную клиническую информацию о статусе пациентов, медицинском анамнезе, демографических характеристиках, результатах ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, паразитологического исследования с определением интенсивности инвазии, создана уникальная биоресурсная коллекция.

Изучение взаимосвязи между возбудителями описторхоза и развитием онкологических заболеваний – актуальный вопрос для мирового научного сообщества. Так, ранее зарубежным исследователям в ходе эпидемиологических исследований удалось доказать, что другой паразит-возбудитель описторхоза – *Opisthorchis viverrini*, распространенный в Юго-Восточной Азии, связан с развитием рака печени. По результатам подобных исследований Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально отнесла «азиатских» возбудителей описторхоза к канцерогенам биологического происхождения 1-го ряда. Пилотный анализ данных официальной медицинской статистики продемонстрировал положительную ассоциацию заболеваемости описторхозной инвазией и онкологическими заболеваниями гепатобилиарной системы у населения эндемичных регионов РФ [155]. В связи с этим приоритетным результатом деятельности консорциума стала реализация многоцентрового одномоментного клинико-эпидемиологического исследования «случай-контроль», посвященного оценке взаимосвязи описторхоза и онкологических заболеваний гепатобилиарной системы у населения эндемичных регионов¹⁸. В результате исследования впервые получены фундаментальные эпидемиологические данные о факторах риска злокачественных новообразований гепатобилиарной системы у населения эндемичных по инвазии *O. felineus* регионов,

¹⁶ <http://www.topic-global.org/ru/>

¹⁷ https://m.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/opisthorchis_felineus/

¹⁸ https://m.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/opistorh_onko/

что послужит основой для последующей разработки комплексных программ контроля данной патологии. Впервые в результате исследования случай-контроль установлено значимое увеличение риска развития холангиокарциномы у пациентов с инвазией *O. felineus* [158].

Биобанкинг

Следует отметить, что значимым событием для реализации эпидемиологических исследований стало открытие в СибГМУ Банка биологического материала¹⁹. С 2020 г. СибГМУ формирует уникальную коллекцию биологических образцов (ткани, клетки, ДНК, сыворотка, слюна и т.д.) в рамках современного клинически ориентированного биобанка, который обеспечит задел для развития приоритетных исследовательских направлений и позволит проводить крупномасштабные популяционные исследования, в том числе поиск новых биомаркеров для терапевтических целей. Биобанк СибГМУ является членом Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию²⁰.

Глобальные медико-демографические проблемы: старение населения, увеличение распространенности хронических неинфекционных заболеваний (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания) ставят перед здравоохранением новые масштабные задачи. Обучение специалистов в области эпидемиологии также должно отвечать современным вызовам медицины. С целью развития в СибГМУ экосистемы для апробации сервисов популяционных технологий профилактики создана научно-образовательная лаборатория «Живая лаборатория популяционных исследований»²¹. Ключевыми направлениями деятельности лаборатории являются реализация эпидемиологических исследований социально значимых заболеваний для дальнейшей разработки программ контроля, внедрение новых образовательных программ для обучающихся, медицинских специалистов и населения. В результате проведения эпидемиологических исследований сотрудниками лаборатории в сотрудничестве с Биобанком СибГМУ создаются новые биоресурсные коллекции.

Таким образом, сохраняя более чем вековую преемственность научных школ, исследований и традиций, СибГМУ продолжает отвечать на вызовы современной эпидемиологии и стремится осваивать фронтальные направления биомедицинской науки.

¹⁹ <https://crl.ssmu.ru/bank/>

²⁰ <http://nasbio.ru/>

²¹ <https://ssmu.ru/ru/priority2030/labs/lab1/>

КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прорывные достижения современной клинической эпидемиологии происходят за счет сотрудничества специалистов в области нескольких направлений, в том числе ряда фундаментальных биомедицинских наук. Тем не менее развитие на стыке дисциплин может повлечь за собой серьезные риски, что требует составления плана управления.

5.1. Риски, связанные с использованием методов прецизионной медицины

Трансляционные риски

Методы прецизионной медицины напрямую связаны с высокотехнологичными способами анализа биологических субстратов. Необходимость применения молекулярно-генетических методов не вызывает сомнений в случае работ в области фундаментальной медицины, где главной задачей становится более глубокое изучение патогенетических изменений, поиска новых мишеней. Но на этапе трансляции возникают высокие риски того, что новый метод диагностики, мониторинга или лечения не будет внедрен в реальную клиническую практику, так как не будут подтверждены преобладание эффективности над ранее существующими методами или обоснование необходимости высоких финансовых затрат с учетом ожидаемых результатов [179].

Технологические риски

Прецизионная медицина требует применения дорогостоящих методов анализа. Серьезными ограничениями по применению методов прецизионной медицины в клинической эпидемиологии становится географическая удаленность субъектов от центров, где могут использоваться необходимые аналитические методики; низкая готовность рынка медицинских услуг к внедрению и предоставлению таких технологий [180]. С учетом этого, данная область является достаточно ресурсозатратной для организаций, которые занимаются ее развитием. В связи с этим ведется активный поиск именно прикладных задач, которые требуют поиска новых решений (пример – «умный» нож) [181]. Амбициозная задача современной медицины и клинической эпидемиологии будет заключаться в том, чтобы гарантировать в итоге высококвалифицированную помощь в реальной клинической практике, внедряя в практическое здравоохранение персонализированный и прецизионный подход к лечению пациентов [182].

Риск внедрения на популяционном уровне

Прецизионные методы стали успешным примером развития персонализированной медицины, хотя термины «прецизионный» и «персонализированный» не являются синонимами [183]. Происходящий переход развития медицины от стратегии «blockbuster» к прецизионному методу требует изменений в оценке эффективности и безопасности медицинских вмешательств. Большинство ранее созданных лекарственных средств (ЛС) относились к классам соединений, которые фармакологически сходны и используются в больших выборках пациентов (например, статины, блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы протонной помпы) [184]. Для этих соединений фармакологическая мишень действия лекарственного средства и взаимодействие лекарственного средства с мишенью практически одинаковы у большинства пациентов. Наблюдаемые различия в величине клинического эффекта среди субпопуляций чаще всего можно объяснить различиями в клинических состояниях или внешних, по отношению к взаимодействию лекарство-мишень, причин. Например, фармакологические мишени для статинов одинаковы для ряда субпопуляций, которые можно определить по экстрафармакологическим характеристикам пациентов, таким как первичная профилактика (группа более низкого риска) или группы вторичной профилактики (более высокий риск). Следовательно, результаты РКИ действительно можно разумно экстраполировать на подгруппы населения. В другом случае Eichler H. et al. (2021) [184] приводит пример с лечением муковисцидоза, где за счет > 2000 различных известных мутаций в гене CFTR, приводящих к дефектам в продукции белка, транспортировке, функции, неправильной укладке или преждевременной деградации трансмембранного хлористого канала, очевидна неоднородность среди пациентов и выбранных мишеней. Лекарства, предназначенные для модуляции CFTR, воздействуют на различные мишени: белки, кодируемые некоторыми мутациями, лучше подходят для определенной молекулы ЛС, чем белки, кодируемые другими мутациями, а при некоторых мутациях целевой белок для ЛС вообще отсутствует. Из этого следует, что определение целевой популяции для разработки таких лекарств и получения доказательств их эффектов должно быть специфичным для мутаций или, по крайней мере, специфичным для кластеров мутаций. Таким образом, экстраполяция информации об эффективности от одной субпопуляции к другой принципиально отличается от ситуации типа статинов и в некоторых случаях будет совершенно невозможной.

Другой пример гетерогенности ЛС представляет клеточная терапия, которая является аутологичной и, следовательно, специфичной для пациента. В последние годы в нескольких регионах для лечения определенных гематологических злокачественных новообразований были одобрены две аутологичные Т-клеточные терапии с химерными антигенными рецепторами. Их клиническая эффективность зависит не только от клинического состояния пациента во время лечения, но от способа сбора биоматериала, подготовки и введения клеток. Крайняя форма персонализации воздействия ЛС к настоящему моменту – разработка терапии антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО) (миласен), специально разработанной для исправления неправильного сплайсинга мРНК у одного пациента с очень редкой формой болезни Баттена [184]. Таким образом, важным вектором развития становится переход от блокбастеров к «ниша-бастерам» [185]. Но подобная стратегия потребует разработки новых подходов к организации здравоохранения, так как ограничит возможности популяционного подхода.

5.2. Риски, связанные с использованием цифровых технологий

Несмотря на большие успехи цифровизации в области клинической эпидемиологии и биомедицинских исследований, имеется ряд ограничений, которые требуют особого контроля и планирования для управления рисками. Эксперты в области отмечают, что цели развития высокотехнологичных методов и цифровой эпидемиологии состоят не просто в том, чтобы преобразовать бумажные процессы в цифровую форму, а в том, чтобы переосмыслить общий дизайн и проведение КИ [186]. Steinhubl S.R. et al. (2019) [186] считает, что требуется полное переосмысление и реинжиниринг процесса КИ для субъекта, а не только коррекция этапов работы для исследовательских центров и исследователей.

Риски подбора членов команды проекта

В отношении создания команды проекта КИ накопленные результаты показывают, что требуется включение технических специалистов, обладающих цифровыми компетенциями в проведении КИ. Такие специалисты должны участвовать не только при осуществлении непосредственной клинической работы или анализа, а уже на этапе планирования, тем самым подбирая необходимую инфраструктуру под задачи исследования. По мнению экспертов, технические специалисты должны предусмотреть возможные риски, которые будут включать, например, необходимость обновления программного обеспечения, взлом сервера с данными, совместное использование данных разными пользователями и потенциальную потерю данных исследования [187].

Технологические риски

Немаловажным Rosa C. et al. (2021) [187] считают удобство применения цифровых технологий для медицинских сотрудников, так как это может напрямую отразиться на качестве собираемой информации. Наиболее частыми проблемами исследователей при работе с МИС являются: долгий отклик программы при сжатых реальных сроках работы, отсутствие интуитивно понятного интерфейса, необходимость дублирования данных в разных подразделах системы, отсутствие частичной автоматизации ввода и т.д. При этом авторы считают, что цифровым системам необходима подстраховка использованием аналоговых методов, например, за счет системы резервного копирования и создания бумажных носителей.

Риски в области информационной безопасности и управления данными

Развитие электронных систем сбора и хранения данных требует тщательной проработки рисков сохранения безопасности полученной информации [188]. Появляются новые требования к управлению данными и соблюдению профессиональной конфиденциальности [189]. Скорость, точность и эффективность обработки больших данных, цифровых технологий открывают возможности для общественного здравоохранения, но влекут за собой ответственность за адаптацию в обществе, которое привержено конфиденциальности, уважению прав человека в вопросах здравоохранения и социальной справедливости.

В КИ более 10 лет назад была выделена позиция дата-менеджера (data-manager), который осуществляет работу по сбору и первичной обработке данных. Были разработаны международные руководства по работе дата-менеджеров, включающие подробные инструкции по сопровождению КИ. И в данном случае важно отметить, что, несмотря на тенденцию, направленную на получение большого объема исходного материала для проверки новых научных гипотез в будущем, эксперты считают, что в исследовании необходимо собирать минимально необходимое количество данных, чтобы обеспечить их качество и избежать рисков, с которыми связана обработка «больших данных».

Использование онлайн-систем эпидемиологического мониторинга (например, Google Flu Trends, Influenzanet, FluNearYou), о которых частично говорилось ранее, также было связано с трудностью управления полученными данными. Было выявлено, что использование таких систем связано с рисками в отношении точности данных, ограничения доступа к конфиденциальным данным и совместной работы с органами по эпиднадзору [190]. В таких сервисах цифровые данные использовались для «краткосрочного прогнозирования» вспышек инфекционных заболеваний, а не для составления долгосрочных прогностических моделей [190]. Помимо того, что оцениваемые поисковые запросы являются только косвенным показателем, имеется феномен «цифрового разрыва», заключающийся в неравномерном доступе в интернет и его использовании по социально-экономическим причинам [190]. Большая часть методов традиционного эпиднадзора за общественным здравоохранением опирается на валидацию посредством оценки клинических случаев, что невозможно при «цифровом» эпиднадзоре. Но с другой стороны, «цифровой» эпиднадзор может помочь при оценке ряда патологий за счет привлечения активного сотрудничества пациентских сообществ или профессиональных организаций.

Sharma A. et al. (2021) выступают за развитие законодательной базы в области сохранения конфиденциальности персональных данных, собранных в рамках научных и клинических исследований, проведение аудита и внедрение независимого надзора, позволяющего оценить управление рисками повторной идентификации субъектов исследований [191]. Решение данной проблемы требует новых подходов с учетом повышения активности научной коммуникации, создания открытых репозиторий, обмена первичными данными исследований, что является неотъемлемой частью крупных эпидемиологических исследований. Однако, людей побуждают участвовать в исследованиях как цель конкретного исследования, так и репутация той организации, с которой они взаимодействуют. Повторное использование данных другими организациями несет определенные риски, о которых пациенты должны быть проинформированы перед предоставлением добровольного информированного согласия на участие в отдельном исследовании.

В связи с особенностями биомедицинских исследований была разработана новая парадигма открытой науки FAIR-Health [192]. Данная парадигма направлена на то, что информацию и биоматериалы, собранные в исследованиях, следует рассматривать как единый ресурс. Именно этот принцип, согласно данным Holub P. et al. (2018), поможет обеспечить воспроизводимость исследований и последующую интеграцию результатов [192].

В работе Toom K. et al. (2020) проводилась совокупная сравнительная оценка результатов эпидемиологического исследования головной боли в популяции жителей Эстонии с применением онлайн опросника и исследования с очными визитами пациентов [193]. Применение онлайн инструментов позволило существенно увеличить скорость сбора информации от участников, расширить охват популяции, уменьшить процент ошибок при заполнении документов. Но в это же время при участии с применением онлайн опросников большинство людей не имели жалоб на головную боль, что существенно отличало выборку людей, заполняющих только онлайн-опросники от группы пациентов, пришедших на очные визиты. Таким образом, это выявленное ограничение снижало показатель заболеваемости головной болью в популяции. Также в онлайн-опроснике участвовало больше представителей женского пола, людей молодого возраста, людей, состоящих в браке, жителей городов и людей с высшим образованием. Эти характеристики выборки являются типичными и должны учитываться как ограничивающие факторы в случае проведения исследований с применением онлайн-опросников [194–196].

Возможным решением является интегрированная (онлайн-доступ, телефонная связь и бумажная почта) национальная австралийская система StepUp для исследований в области разных видов деменции [197]. В этой системе пациенты с деменцией и исследователи спектра заболеваний, характеризующихся выраженным когнитивным дефицитом, регистрируются наиболее удобным способом из трех допустимых [197]. Это позволяет ускорить процесс сбора данных под исследовательские гипотезы и разработать новые подходы для борьбы с деменцией [198, 199]. В качестве важного преимущества, авторы отмечают, что бесперебойная работа системы продолжилась и после начала пандемии новой коронавирусной инфекции [197]. За 2 года функционирования платформы было зарегистрировано более 1000 пациентов, 120 исследователей и инициировано более 40 исследований [197].

Риски работы с графическими данными

Научные группы, работающие с биомедицинскими данными, отмечают, что несмотря на большие ожидания, возлагаемые на исследования в работе с графическими изображениями в сфере медицины, к настоящему моменту все еще не разработаны стандарты работы с визуализационными биобанками графической информации, поэтому должна соблюдаться методология в соответствии со стандартами, разработанными для банков биологического материала [75, 200]. Гармонизация процедур делает возможным интеграции данных мульти-омиксных исследований с фенотипической информацией субъектов [75, 201].

5.3. Проблемы биоэтики

Развитие технологий высокоточной медицины влечет за собой потребность формирования новых этических норм [202]. Классически важными этическими принципами являются уважение автономии пациента и соблюдение конфиденциальности [189]. В случае исследований в области клинической эпидемиологии этические требования должны обеспечивать невозможность ре-идентификации отдельных людей в открытых порталах для обмена научными данными. Этика прецизионного общественного

здравоохранения контролирует взаимодействие между пациентами, которые дали добровольное информированное согласие лечащему врачу, прецизионной (в том числе геномной) медициной и общественным процессом принятия решений, который стимулирует действия органов общественного здравоохранения. Развитие новой гибридной этической парадигмы возможно только при взаимодействии этих участников процесса. Проведение омиксных исследований позволяет получить подробную информацию о любом субъекте. Однако, для планирования мер по борьбе с заболеваниями на конкретной территории или в определенной популяции важны данные с указанием демографических характеристик отдельной личности, например, географического положения, истории миграции, пребывание в местах лишения свободы, особенности быта и профессии и т.д. Все эти данные являются персональными и не должны подвергаться широкому распространению дабы не повышать риски идентификации личности субъекта исследования.

В этой связи отдельное место отводится способу представления полученной информации. Этика прецизионной медицины включает в себя приверженность этики общественного здравоохранения социальной справедливости и делает упор на профессиональную прозрачность и вызываемое ею доверие. Собранные данные должны быть прозрачными и направленными на улучшение имеющейся системы, улучшение жизни людей, а не стигматизацию тех слоев общества или общественных групп, где выявлены высокие ФР или относительно высокая заболеваемость [202].

5.4. Опыт пандемии COVID-19

К концу сентября 2022 г. в мире зарегистрировано более 600 млн случаев инфицирования и более 6,6 млн летальных исходов от SARS-CoV-2 [203]. Пандемия COVID-19 привела к следующим демографическим изменениям – уменьшению средней продолжительности жизни и доли пожилого населения и относительному омоложению мировой популяции [204]. Это обусловлено тем, что риск инфицирования и летального исхода при SARS-CoV-2 выше в популяции людей в возрасте старше 65 лет. При этом вероятность неблагоприятного исхода SARS-CoV-2 в мужской популяции выше, так как она характеризуется большим числом индивидов приверженных курению и имеющих в анамнезе ХНИЗ [205].

В многочисленных обсервационных исследованиях было продемонстрировано негативное влияние ХНИЗ на течение COVID-19 за счет декомпенсации этих заболеваний, обусловленной нарушением функции эндотелия, гипоксией, прокоагулянтного состояния, повышения провоспалительной активности, развивающихся при инфекционном процессе [206]. Ряд факторов таких, как ожирение, гиподинамия, курение, высокий уровень глюкозы крови и др. идентифицированы как предикторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 [207, 208].

Безусловно, резко возросшая нагрузка на национальные системы здравоохранения на фоне быстрого роста заболевших ограничила их способность реагировать на текущие проблемы. Снижение количества плановых операций, скрининговых обследований, изменение характера работы амбулаторного звена, перегруженность бригад скорой медицинской помощи, перепрофилирование больниц в респираторные госпитали отрицательно повлияли на доступность оказания своевременных медицинских

услуг, что отрицательно повлияло на исходы не только для ХНИЗ, но и для остро возникшего патологического состояния.

Разработанные противоэпидемические меры: физическое дистанцирование, гигиеническая обработка рук, масочный режим и режим самоизоляции, безусловно, снизили темпы распространения COVID-19, однако, также повлияли на эпидемиологические особенности других инфекционных заболеваний. В перекрестном исследовании продемонстрировали снижение распространенности инфекций верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта среди взрослого и детского населения Германии [209]. Изменения коснулись и сферы психического благосостояния граждан. Режим самоизоляции, способствующий уменьшению социальных контактов, повысил риск развития депрессивных и тревожных состояний, самоубийств среди населения. Результаты систематического обзора продемонстрировали увеличение распространенности клинической депрессии и тревожных расстройств во всем мире на 53,2 млн (27,6%) и 76,2 млн случаев (25,6%) в 2020 г. [14]. Данное обстоятельство обуславливает потребность в укреплении систем охраны психического здоровья во время пандемии COVID-19.

Пандемия COVID-19 стала особенной для истории вакцинологии, так как характеризовалась беспрецедентно быстрыми сроками создания вакцин против SARS-CoV-2 [210]. Например, отечественная вакцина «Спутник V» стала первой в мире зарегистрированной вакциной против SARS-CoV-2 на основе вектора аденовируса человека. Первые две фазы КИ были завершены уже 1 августа 2020 г., а третьей фазы были опубликованы в журнале Lancet 2 февраля 2021 г. [211, 212]. Быстрота создания вакцины обусловлена огромными возможностями современных биотехнологий, а также высокой заболеваемостью COVID-19, способствующей ускоренному достижению конечных точек эпидемиологических исследований. Кроме того, ранее ни одно инфекционное заболевание не сопровождалось созданием такого огромного количества вакцин – более 100 вакцин было создано для профилактики SARS-CoV-2 [213]. Вакцины, прошедшие клинические испытания, продемонстрировали отличную защиту от тяжелого течения COVID-19 и приводили к снижению госпитализаций и летальных исходов [210]. Однако, в будущих исследованиях еще предстоит выяснить длительность иммунизации, оптимальные сроки для повторной ревакцинации, отсроченные эффекты для здоровья населения, эффективность против новых штаммов SARS-CoV-2.

В заключение, нужно особо отметить, что пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на эпидемиологические характеристики ряда заболеваний из-за изменения образа жизни населения и уменьшения доступности своевременной медицинской помощи. Это обстоятельство открывает широкое поле для будущих эпидемиологических исследований результаты, которых позволят определить возможные стратегии развития систем здравоохранения для улучшения оказания медицинской помощи во время текущей пандемии и в будущих чрезвычайных ситуациях.

5.5. Проблемы кадрового обеспечения

Риск формирования надлежащих компетенций

Для достижения целей в области устойчивого развития в России реализуется ряд долгосрочных федеральных инициатив. Одной из них является принятая в 2016 г. «Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации» до 2035 г.,

направленная на повышение эффективности деятельности российских исследователей, увеличения доли инновационных отечественных разработок как на внутреннем, так и на внешнем рынке [214, 215]. Согласно стратегии, важнейшим приоритетным направлением является персонализированная медицина, в область задач которой входит разработка новых методов диагностики, мониторинга на основе технологий геномного скрининга и высокопроизводительных технологий белкового профилирования и лечения заболеваний путем разработки таргетных препаратов. В связи с этим движение к персонализированной медицине стимулирует развитие высокопроизводительных и высокоспецифичных технологий, что ассоциировано с организацией крупных эпидемиологических исследований [216]. Это обуславливает важность соответствующей подготовки будущих эпидемиологов и делает необходимым модернизацию системы их обучения в соответствии с развитием биомедицинских технологий и постоянно изменяющимися условиями жизни людей.

В настоящее время обучение эпидемиологии осуществляют в виде отдельной дисциплины, как в рамках основных образовательных программ (ОП) высшего образования, так и в рамках программ по выбору. Кроме того, существуют отдельные ОП по эпидемиологии – образовательные курсы, магистерских программы и др. [217, 218]. Традиционно обязательными элементами учебных планов большинства ОП по эпидемиологии являются основы эпидемиологии и биостатистика. Основы эпидемиологии формируют знания и умения в области методологии эпидемиологических исследований – определение актуального исследовательского вопроса, выбор соответствующего дизайна и конечных точек исследования, оценку возможности осуществления проекта. Биостатистика вырабатывает навыки правильной статической обработки и интерпретации полученных медицинских данных. В 2006 г. рабочая группа Ассоциации школ общественного здравоохранения (Association of Schools of Public Health (ASPH)) с 2013 г. известная, как Ассоциация школ и программ общественного здравоохранения (Association of Schools and Programs of Public Health (ASPPH)) выделила основные компетенции, которыми должен обладать будущий специалист, занимающийся проведением эпидемиологических исследований:

- 1) выбор соответствующего источника данных для эпидемиологических исследований;
- 2) определение преимуществ и ограничений программ скрининга общественного здоровья;
- 3) формулировка проблемы общественного здравоохранения с учетом ее масштаба, времени и места;
- 4) способность объяснить важность эпидемиологии для решения, этических, экономических и политических аспектов проблем здравоохранения;
- 5) владение основными этическими и юридическими принципами, относящимися к сбору, хранению, использованию и распространению эпидемиологических данных;
- 6) знание и владение основными терминами и определениями эпидемиологии;
- 7) способность рассчитывать основные эпидемиологические показатели;
- 8) доведение эпидемиологической информации до широкой и профессиональной аудитории;
- 9) способность формировать соответствующие выводы из полученных эпидемиологических данных;
- 10) критическая оценка эпидемиологических отчетов [219].

Риск модернизации образовательных программ по эпидемиологии

ОП в области эпидемиологии должны непрерывно адаптироваться в связи с постоянно изменяющимися потребностями глобального здравоохранения в результате усиливающихся процессов урбанизации, миграции, старения населения и изменением экологии планеты [220]. Существенное влияние на область оказывает и революция в сфере биомедицинских технологий и технологий «больших данных», способствующих расширению возможностей современных эпидемиологических исследований [221, 222]. Это требует от учебных программ формирования дополнительных компетенций, что возможно через создание соответствующих дисциплин таких, как цифровая эпидемиология, молекулярная эпидемиология, эпидемиология окружающей среды, межатраслевая коммуникация и т.д. Однако, большое количество дополнительных дисциплин может привести к чрезмерному объему часовой нагрузки ОП, кроме того некоторые из них могут быть не востребованы специалистами, занятыми в определенной отрасли медицинского знания. В связи с этим последним образовательным трендом является профилирование учебных программ, что позволяет будущему выпускнику овладеть ключевыми компетенциями в области организации и планирования эпидемиологических исследований и получить дополнительные компетенции в соответствии со сферой будущего применения эпидемиологического метода.

Так, например в Johns Hopkins University на базе кафедры эпидемиологии реализованы 8 образовательных треков для магистерских программ: 1) эпидемиология рака; 2) сердечно-сосудистая и клиническая эпидемиология; 3) клинические испытания и синтез доказательных данных; 4) эпидемиология окружающей среды; 5) эпидемиология старения; 6) общая эпидемиология и методология эпидемиологических исследований; 7) генетическая эпидемиология; 8) эпидемиология инфекционных заболеваний [223]. Такой всесторонний подход к образованию в области эпидемиологии дает возможность получить ряд универсальных компетенций, позволяющих работать не только эпидемиологом, но и занимать следующие профессиональные должности: аналитик медицинских данных, координатор клинических исследований, специалист в области общественного здравоохранения, научный сотрудник в университете, медицинский статистик и ряда других в зависимости от выбранного профиля ОП.

Риск неэффективного внедрения результатов эпидемиологических исследований в практическую медицину

В последнее время лидеры мнений в области эпидемиологии обозначили одну проблему – чрезмерную концентрацию эпидемиологических исследований на поиске этиологии патологических процессов и разработке методов их профилактики и лечения в ущерб изучению методов интеграции достижений, показавших свою эффективность, в реальную практику [224]. По данным ряда авторов, отсутствие соответствующего внедрения результатов клинических исследований на практике привело к тому, что примерно 30–40% пациентов не получают лечения с доказанной эффективностью, а 20–25% пациентов получают лечение, которое не требуется или потенциально вредно [225–227]. Даже в случае, когда была продемонстрирована эффективность медицинского вмешательства, его применение в клинической практике может не состояться по ряду причин: 1) из-за особенностей национальной законодательной базы и системы здравоохранения; 2) в связи с неподготовленностью практикующих специалистов; 3) из-за возможности негативного влияния на другую часть популяции;

4) из-за недостаточного материально-технического обеспечения клиник и др. В связи с этим возникла тенденция к развитию трансляционной медицины и так называемой «науки внедрения» (от англ. «implementation science»), направленных на повышение эффективности использования фактических данных, полученных в ходе эпидемиологических проектов для улучшения оказания медицинской помощи населению. Наука о внедрении изучает методы, способствующие интеграции результатов исследований в политику и практику системы здравоохранения [224, 228, 229]. Вышесказанное обуславливает необходимость формирования у современного эпидемиолога компетенций по построению и тестированию эффективности стратегий, целью которых является распространение и введение в клиническую практику медицинских знаний и вмешательств, имеющих прочную доказательную базу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения эпидемиологии важны на разных уровнях оказания медицинской помощи: базовая эпидемиология является основой для разработки стратегий общественного здравоохранения, клиническая эпидемиология обуславливает принятие решений о выборе методов диагностики, лечения и профилактики в каждом отдельном клиническом случае.

Развитие клинической эпидемиологии происходит на пересечении между прорывными достижениями фундаментальной биомедицины и успехами областей клинической практики. Возможности позитивистского подхода в клинической эпидемиологии расширяются не только в связи с увеличением количества и качества методов проведения исследований (омиксные технологии, прогностические модели), но также вследствие увеличения источников знаний (данные о микроструктурных изменениях при патологических процессах, агрегируемые в международных репозиториях; RWE, RWD).

Эпидемиологические методы предназначены для количественной оценки вариаций моделей заболеваний и их причин, установления связей и проверки полученных гипотез об этиологии [230]. Ошибки в дизайнах КИ, сборе и интерпретации данных в итоге могут нанести вред здоровью человека, поэтому базовые знания по эпидемиологии и критическая оценка исследований являются важнейшими навыками практического клинициста, особенно участвующего в проведении научных исследований.

В эру доказательной медицины врачи должны понимать на основании чего делаются те или иные выводы, составляются клинические рекомендации и разрабатываются стратегии лечения, в противном случае работа специалиста будет сводиться к «фельдшеризму», что будет вести к ускоренному профессиональному и эмоциональному выгоранию, а также останавливать развитие биомедицинской отрасли [231]. Здравоохранение быстро развивается благодаря инновациям, что обуславливает разработку еще более эффективных средств диагностики, лечения, предоставления услуг и профилактических вмешательств. Способность интерпретировать КИ, мета-анализы, систематические обзоры и результаты отдельных исследований и применять полученные данные к пациентам является более сложной задачей, чем когда-либо, учитывая объем собранных доказательств. Большая часть информации, необходимой как в амбулаторно-клиническом, так и стационарном звеньях, а также в органах управления здравоохранением, поступает из КИ, и понимание таких данных требует хороших эпидемиологических навыков.

Новые методы молекулярной и цифровой эпидемиологии требуют от специалистов погружения в эти области, так как в ближайшие десятилетия фундаментальные достижения будут транслированы в реальную клиническую практику, что потребует от практикующих специалистов здравоохранения принятия клинических решений с учетом этих данных. Изучение данных фронтальных направлений поможет разработать наиболее эффективные стратегии для лечения пациентов, вовлечь лечащих врачей в процессы анализа результатов и их корректировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. 1.Clinical Trials Market Size, Growth, Trends, Report 2022-2030 // Precedence Research. – 2022. – URL: <https://www.precedenceresearch.com/clinical-trials-market> (accessed: 22.11.2022).
2. Epidemiology is a science of high importance: 1 // Nat. Commun. – 2018. – Vol. 9, No 1. – P. 1703.
3. Clinical epidemiology // Wikipedia : The Free Encyclopedia. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_epidemiology (accessed: 22.11.2022).
4. ASPHER's European List of Core Competences for the Public Health Professional // Scand. J. Public Health. – 2018. – Vol. 46, N 23, suppl. – P. 1–52.
5. Last, J.M. What Is "Clinical Epidemiology?" / J.M. Last // J. Public Health Policy. – 1988. – Vol. 9, No 2. – P. 159–163.
6. Grobbee, D.E. Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research / D.E. Grobbee, A.W. Hoes. – Jones & Bartlett Publishers, 2014. – 498 p. – ISBN 978-1449674328.
7. Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения : сборник научных трудов / под ред. М.А. Поздняковой. – Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2018. – Выпуск 5. – 309 с. – ISBN 978-5-906125-51-4.
8. Брико, Н.И. Современный взгляд на эволюцию понятия "эпидемиология". Аналитический обзор / Н.И. Брико, В.В. Шкарин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 221–230.
9. Повестка дня в области устойчивого развития // Цели в области устойчивого развития / ООН. – URL: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/about/development-agenda/> (дата обращения: 08.10.2022).
10. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (accessed: 09.10.2022).
11. The top 10 causes of death // World Health Organization. – 2020. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 09.10.2022).
12. Non communicable diseases // World Health Organization. – 2022. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed: 09.10.2022).
13. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 5–232.
14. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic / D.F. Santomauro, A.M. Mantilla Herrera, J. Shadid [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, No 10312. – P. 1700–1712.

15. О целях устойчивого развития // Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru/sdg> (дата обращения: 09.10.2022).
16. Курение в России: мониторинг // ВЦИОМ. Новости. – 2022. – URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenje-v-rossii-monitoring-2022?ysclid=I90430j1vl204600909> (дата обращения: 09.10.2022).
17. Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 января 2020 № 8 // Консорциум «Кодекс». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/564215449> (дата обращения: 09.10.2022).
18. НАСБИО. Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию. – URL: <http://nasbio.ru/> (дата обращения: 09.10.2022).
19. Об утверждении методики расчета показателя “Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)” : приказ Федеральной службы государственной статистики от 29 марта 2019 № 181 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов / Консорциум «Кодекс». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/554093500> (дата обращения: 09.10.2022).
20. Количество (доля) граждан, ведущих здоровый образ жизни (P4) // ЕМИСС. Государственная статистика. – URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/59457> (дата обращения: 09.10.2022).
21. SDG Target 3.3 Communicable diseases // World Health Organization. – URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/sdg-target-3_3-communicable-diseases (accessed: 11.10.2022).
22. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / T. Vos, S.S. Lim, C. Abbafati [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 396, No 10258. – P. 1204–1222.
23. Global Viral Hepatitis: Millions of People are Affected // CDC. Centers for Disease Control and Prevention. – 2021. – URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm> (accessed: 15.10.2022).
24. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections // World Health Organization. – 2021. – URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027077> (accessed: 15.10.2022).
25. World Health Statistics 2022 // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/news/item/20-05-2022-world-health-statistics-2022> (accessed: 15.10.2022).
26. To end the neglect of neglected tropical diseases // The Lancet Regional Health – Western Pacific. – 2022. – Vol. 18, No 100388. – P. 1–2.
27. Antimicrobial resistance // World Health Organization. – 2021. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed: 16.10.2022).
28. Кравченко, И.Э. Актуальность проблемы и современное положение с инфекционной заболеваемостью в Российской Федерации / И.Э. Кравченко, А.М. Галиева, А.Ю. Вафин // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 1. – С. 85–91.

29. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
30. Об институте // ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL: <https://www.crie.ru/> (дата обращения: 16.10.2022).
31. НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. – URL: <https://gamaleya.org/> (дата обращения: 18.10.2022).
32. Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. – URL: <https://www.pasteurorg.ru/> (дата обращения: 18.10.2022).
33. Precision epidemiology for infectious disease control / J.T. Ladner, N.D. Grubaugh, O.G. Pybus, K.G. Andersen // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25, No 2. – P. 206–211.
34. Riley, L.W. Advances in Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: definitions, approaches, and scope of the field / L.W. Riley, R. Blanton // *Microbiol. Spectr.* – 2018. – Vol. 6, No 6. – P. 1–18.
35. Ефимочкина, Н.Р. Перспективные молекулярно- генетические методы секвенирования микроорганизмов в системе оценки и контроля биобезопасности пищевой продукции / Н.Р. Ефимочкина, С.А. Шевелева // *Вопросы питания.* – 2022. – Т. 91, № 1. – С. 37–52.
36. Doud, M.B. Complete mapping of viral escape from neutralizing antibodies / M.B. Doud, S.E. Hensley, J.D. Bloom // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13, No 3. – P. 1–20.
37. The Evolutionary Pathway to Virulence of an RNA Virus / A. Stern, M.T. Yeh, T. Zinger [et al.] // *Cell.* – 2017. – Vol. 169, No 1. – P. 35–46.
38. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae / M. Rozwandowicz, M.S.M. Brouwer, J. Fischer [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73, No 5. – P. 1121–1137.
39. Evaluation of the potential impact of Ebola virus genomic drift on the efficacy of sequence-based candidate therapeutics / J.R. Kugelman, M. Sanchez-Lockhart, K.G. Andersen [et al.] // *mBio.* – 2015. – Vol. 6, No 1. – P. e02227–14.
40. Evaluation of Signature Erosion in Ebola Virus Due to Genomic Drift and Its Impact on the Performance of Diagnostic Assays / S. Sozhamannan, M.Y. Holland, A.T. Hall [et al.] // *Viruses.* – 2015. – Vol. 7, No 6. – P. 3130–3154.
41. The evolution of Ebola virus: Insights from the 2013–2016 epidemic / E.C. Holmes, G. Dudas, A. Rambaut, K.G. Andersen // *Nature.* – 2016. – Vol. 538, No 7624. – P. 193–200.
42. Molecular Evidence of Sexual Transmission of Ebola Virus / S.E. Mate, J.R. Kugelman, T.G. Nyenswah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, No 25. – P. 2448–2454.
43. Lynch, S.V. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease / S.V. Lynch, O. Pedersen // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, No 24. – P. 2369–2379.

44. The genital tract and rectal microbiomes: their role in HIV susceptibility and prevention in women / S.S. Abdool Karim, C. Baxter, J.-A.S. Passmore [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2019. – Vol. 22, No 5. – P. e25300.
45. The Role of Gut and Lung Microbiota in Susceptibility to Tuberculosis / P. Comberiati, M. Di Cicco, F. Paravati [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18, No 22. – P. 12220.
46. Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review / E.Z. Gomaa // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2020. – Vol. 113, No 12. – P. 2019–2040.
47. Genetics and genomics in Brazil: a promising future / M.R. Passos-Bueno, D. Bertola, D.D. Horovitz [et al.] // Mol. Genet. Genomic Med. – 2014. – Vol. 2, No 4. – P. 280–291.
48. Ferreira, C.R. The burden of rare diseases / C.R. Ferreira // Am. J. Med. Genet. A. – 2019. – Vol. 179, No 6. – P. 885–892.
49. Herder, M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? / M. Herder // PLoS Med. – 2017. – Vol. 14, No 1. – P. e1002191.
50. Bruckner-Tuderman, L. Epidemiology of rare diseases is important / L. Bruckner-Tuderman // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2021. – Vol. 35, No 4. – P. 783–784.
51. How many rare diseases are there? / M. Haendel, N. Vasilevsky, D. Unni [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2020. – Vol. 19, No 2. – P. 77–78.
52. Перечень редких (орфанных) заболеваний // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9700-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (дата обращения: 13.10.2022).
53. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации / Т.П. Васильева, Р.А. Зинченко, И.А. Комаров [и др.] // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 229–237.
54. Features of the organization of the provision of medicines for the treatment of orphan diseases in the Russian Federation / R.U. Khabriev, A.V. Grechko, V.S. Malichenko [et al.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 15–22.
55. Минздрав РФ: потребность по 14 ВЗН в первой половине 2022 года законтрактована полностью // ТАСС. – 2022. – 26 апреля. – URL: <https://tass.ru/obschestvo/14470689> (Дата обращения: 27.11.2022).
56. Чичерин, Л.П. Современные проблемы орфанных заболеваний / Л.П. Чичерин, Я.А. Прокофьева // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2019. – № 1. – С. 118–123.
57. Новые подходы к диагностике болезни Ниманна-Пика типа С: 4 / А.В. Дегтярева, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 16–24.
58. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann–Pick C1: 7364 / J.E. Carette, M. Raaben, A.C. Wong [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 477, No 7364. – P. 340–343.
59. Molecular epidemiology // Wikipedia : The Free Encyclopedia. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_epidemiology (accessed: 17.10.2022).

60. Kilbourne, E.D. The molecular epidemiology of influenza / E.D. Kilbourne // J. Infect. Dis. – 1973. – Vol. 127, № 4. – P. 478–487.
61. Wang, X. A Phylogenetic Perspective on Molecular Epidemiology / X. Wang, I.K. Jordan, L.W. Mayer // Molecular Medical Microbiology / ed. Y.-W. Tang [et al.]. – 2nd ed. – Boston : Academic Press, 2015. – Chapter 29. – P. 517–536.
62. Systems biology as a comparative approach to understand complex gene expression in neurological diseases / L. Diaz-Beltran, C. Cano, D.P. Wall, F.J. Esteban // Behav. Sci. – Basel, 2013. – Vol. 3, No 2. – P. 253–272.
63. A Phylogenetic Perspective on Molecular Epidemiology // Mol. Med. Microbiol. Academic Press, 2015. P. 517–536.
64. Precision epidemiology for infectious disease control / J.T. Ladner, N.D. Grubaugh, O.G. Pybus, K.G. Andersen // Nat. Med. – 2019. – Vol. 25, No 2. – P. 206–211.
65. Kulikowski, C.A. Pandemics: Historically Slow “Learning Curve” Leading to Biomedical Informatics and Vaccine Breakthroughs / C.A. Kulikowski // Yearb. Med. Inform. – 2021. – Vol. 30, No 1. – P. 290–301.
66. Application of Genomic Epidemiology in Previous Infectious Disease Outbreaks // Genomic Epidemiology Data Infrastructure Needs for SARS-CoV-2 : Modernizing Pandemic Response Strategies / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine [et al.]. – Washington : National Academies Press, 2020. – ISBN 0-309-68091-3. – P. 19-32.
67. A benchmarking study of SARS-CoV-2 whole-genome sequencing protocols using COVID-19 patient samples / T. Liu, Z. Chen, W. Chen [et al.] // iScience. – 2021. – Vol. 24, No 8. – P. 102892.
68. Новые тренды и вызовы популяционной кардиологии / Я.Д. Анфиногенова, И.А. Трубачева, В.Н. Серебрякова, С.В. Попов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 34, № 4. – С. 24–38.
69. Clinical Integration of Digital Solutions in Health Care: An Overview of the Current Landscape of Digital Technologies in Cancer Care / S. Garg, N.L. Williams, A. Ip, A.P. Dicker // JCO Clin. Cancer Inform. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–9.
70. Field Application of Digital Technologies for Health Assessment in the 10,000 Families Study / B. Thyagarajan, H.H. Nelson, J.N. Poynter [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2020. – Vol. 29, No 4. – P. 744–751.
71. Using digital technologies to engage with medical research: views of myotonic dystrophy patients in Japan / V. Coathup, H.J.A. Teare, J. Minari [et al.] // BMC Med. Ethics. – 2016. – Vol. 17, No 1. – P. 51.
72. Briko, N.I. Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present / N.I. Briko // Epidemiol. Vaccinal Prev. – 2018. – Vol. 17, No 5. – P. 5–16.
73. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study / A. Jagodzinski, C. Johansen, U. Koch-Gromus [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2020. – Vol. 35, No 2. – P. 169–181.
74. Digital Information Technology Use and Transnational Healthcare: A Population-Based Study on Older Russian-Speaking Migrants in Finland / Y.-K. Shin, V. Koskinen, A. Kouvonen [et al.] // J. Immigr. Minor. Health. – 2022. – Vol. 24, No 1. – P. 125–135.

75. Biobanking in health care: evolution and future directions / L. Coppola, A. Cianflone, A.M. Grimaldi [et al.] // J. Transl. Med. – 2019. – Vol. 17. – P. 172.
76. Performances of a Solution to Semi-Automatically Fill eCRF with Data from the Electronic Health Record: Protocol for a Prospective Individual Participant Data Meta-Analysis / N. Griffon, H. Pereira, J. Djadi-Prat [et al.] // Stud. Health Technol. Inform. – 2020. – Vol. 270. – P. 367–371.
77. Electronic case report forms and electronic data capture within clinical trials and pharmacoepidemiology / D.A. Rorie, R.W.V. Flynn, K. Grieve [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2017. – Vol. 83, No 9. – P. 1880–1895.
78. Introduction to Radiomics / M.E. Mayerhoefer, A. Materka, G. Langs [et al.] // J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. – 2020. – Vol. 61, No 4. – P. 488–495.
79. What You Need to Know Before Implementing a Clinical Research Data Warehouse: Comparative Review of Integrated Data Repositories in Health Care Institutions / K.K. Galalova, M.A.L. Elizalde, E. Portales-Casamar, M. Görges // JMIR Form. Res. – 2020. – Vol. 4, No 8. – P. e17687.
80. Methods for examining data quality in healthcare integrated data repositories / V. Huser, M.G. Kahn, J.S. Brown, R. Gouripeddi // Pac. Symp. Biocomput. – 2018. – Vol. 23. – P. 628–633.
81. Online community collaborative map: A geospatial and data visualization tool for cancer data / W.-Y. Ku, O.N. Nfor, W.-H. Liu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, No 20. – P. e15521.
82. The Vivax Surveyor: Online mapping database for Plasmodium vivax clinical trials / R.J. Commons, K. Thriemer, G. Humphreys [et al.] // Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist. – 2017. – Vol. 7, No 2. – P. 181–190.
83. Dong, E. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time / E. Dong, H. Du, L. Gardner // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, No 5. – P. 533–534.
84. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia / A.Y. Kuzmenkov, I.V. Trushin, A.G. Vinogradova [et al.] // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 620002.
85. EpiGraphDB: a database and data mining platform for health data science / Y. Liu, B. Elsworth, P. Erola [et al.] // Bioinformatics. – 2021. – Vol. 37, No 9. – P. 1304–1311.
86. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype / G. Hemani, J. Zheng, B. Elsworth [et al.] // eLife. – 2018. – Vol. 7. – P. e34408.
87. WikiPathways: a multifaceted pathway database bridging metabolomics to other omics research / D.N. Slenter, M. Kutmon, K. Hanspers [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2018. – Vol. 46, No D1. – P. D661–D667.
88. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible / D. Szklarczyk, J.H. Morris, H. Cook [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2017. – Vol. 45, No D1. – P. D362–D368.
89. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners / P.A. Harris, R. Taylor, B.L. Minor [et al.] // Journal of Biomedical Informatics. – 2019. – Vol. 95. – P. 1–10.

90. An open-source, integrated pedigree data management and visualization tool for genetic epidemiology / T. Ranaweera, E. Makalic, J.L. Hopper, A. Bickerstaffe // *Int. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, No 4. – P. 1034–1039.
91. Djenno, M. From paper to pixels: using Google Forms for collaboration and assessment / M. Djenno, G.M. Insua, A. Pho // *Libr. Hi Tech News.* – 2015. – Vol. 32, No 4. – P. 9–13.
92. Wang, X. Establishment of an Internet-Based Epidemiological Survey Data Collection Customized System Model / X. Wang // *Front. Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – P. 761031.
93. Adoption of Digital Technologies in Health Care During the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of Early Scientific Literature / D. Golinelli, E. Boetto, G. Carullo [et al.] // *J. Med. Internet Res.* – 2020. – Vol. 22, No 11. – P. e22280.
94. Digital technologies in the public-health response to COVID-19 / J. Budd, B.S. Miller, E.M. Manning [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, No 8. – P. 1183–1192.
95. A New Era of Epidemiology: Digital Epidemiology for Investigating the COVID-19 Outbreak in China / H. Zonglin, C.J.P. Zhang, J. Huang [et al.] // *J. Med. Internet Res.* – 2020. – Vol. 22, No 9. – P. e21685.
96. Demographic and Psychographic Factors of Social Isolation During the COVID-19 Pandemic: The Importance of Technology Confidence / B.R. Horst, A. Sixsmith, D. Simeonov, A. Mihailidis // *Front. Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1656.
97. Addendum: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship / M.D. Wilkinson, M. Dumontier, I.J. Aalbersberg [et al.] // *Sci. Data.* – 2019. – Vol. 6, No 1. – P. 6.
98. Munafò, M.R. Open science prevents mindless science / M.R. Munafò, G.J. Hollands, T.M. Marteau // *BMJ.* – 2018. – Vol. 363. – P. k4309.
99. Sanjana, N.E. Voices of the new generation: open science is good for science (and for you) / N.E. Sanjana // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2021. – Vol. 22, No 11. – P. 709.
100. Suhre, K. Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies / K. Suhre, M.I. McCarthy, J.M. Schwenk // *Nat. Rev. Genet.* – 2021. – Vol. 22, No 1. – P. 19–37.
101. Assessing the practice of data quality evaluation in a national clinical data research network through a systematic scoping review in the era of real-world data / J. Bian, T. Lyu, A. Loiacono [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2020. – Vol. 27, No 12. – P. 1999–2010.
102. Surveillance Sans Frontières: Internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project / J.S. Brownstein, C.C. Freifeld, B.Y. Reis, K.D. Mandl // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, No 7. – P. e151.
103. Motivation and learning impact of Dutch flu-trackers / A.M. Land-Zandstra, M. van Beusekom, C. Koppeschaar, J. van den Broek // *J. Sci. Commun.* – 2016. – Vol. 15, No 1. – P. A04.
104. Web-based participatory surveillance of infectious diseases: the Influenzanet participatory surveillance experience / D. Paolotti, A. Carnahan, V. Colizza [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, No 1. – P. 17–21.

105. Challenges and Solutions for Collecting and Analyzing Real World Data: The Eric CLL Database as an Illustrative Example / A. Chatzidimitriou, E. Minga, T. Chatzikonstantinou [et al.] // HemaSphere. – 2020. – Vol. 4, No 5. – P. e425.
106. Salathé, M. Digital epidemiology: what is it, and where is it going? / M. Salathé // Life Sci. Soc. Policy. – 2018. – Vol. 14, No 1. – P. 1.
107. Detecting influenza epidemics using search engine query data / J. Ginsberg, M.H. Mohebbi, R.S. Patel [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457, No 7232. – P. 1012–1014.
108. Lippi, G. Is Digital Epidemiology the Future of Clinical Epidemiology? / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin // J. Epidemiol. Glob. Health. – 2019. – Vol. 9, No 2. – P. 146.
109. Cervellin, G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings / G. Cervellin, I. Comelli, G. Lippi // J. Epidemiol. Glob. Health. – 2017. – Vol. 7, No 3. – P. 185–189.
110. Introduction to Machine Learning in Digital Healthcare Epidemiology / J.A. Roth, M. Battagay, F. Juchler [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2018. – Vol. 39, No 12. – P. 1457–1462.
111. Assessing the Gold Standard--Lessons from the History of RCTs / L.E. Bothwell, J.A. Greene, S.H. Podolsky, D.S. Jones // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374, No 22. – P. 2175–2181.
112. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov / L.E. Bothwell, J. Avorn, N.F. Khan, A.S. Kesselheim // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, No 2. – P. e018320.
113. Freidlin, B. Adaptive signature design: an adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients / B. Freidlin, R. Simon // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, No 21. – P. 7872–7878.
114. Li, A. Clinical trial design: Past, present, and future in the context of big data and precision medicine / A. Li, R.C. Bergan // Cancer. – 2020. – Vol. 126, No 22. – P. 4838–4846.
115. Kumar-Sinha, C. Precision oncology in the age of integrative genomics / C. Kumar-Sinha, A.M. Chinnaiyan // Nat. Biotechnol. – 2018. – Vol. 36, No 1. – P. 46–60.
116. Catenacci, D.V.T. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity / D.V.T. Catenacci // Mol. Oncol. – 2015. – Vol. 9, No 5. – P. 967–996.
117. Bossuyt, P.M.M. The thin line between hope and hype in biomarker research / P.M.M. Bossuyt // JAMA. – 2011. – Vol. 305, No 21. – P. 2229–2230.
118. Menis, J. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response / J. Menis, B. Hasan, B. Besse // Eur. Respir. Rev. – 2014. – Vol. 23, No 133. – P. 367–378.
119. Risk and benefit for umbrella trials in oncology: a systematic review and meta-analysis / K. Strzebonska, M. Blukacz, M.T. Wasylewski [et al.] // BMC Med. – 2022. – Vol. 20. – P. 219.
120. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians / J.J.H. Park, G. Hsu, E.G. Siden [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2020. – Vol. 70, No 2. – P. 125–137.

121. Biobanks-A Platform for Scientific and Biomedical Research / K. Malsagova, A. Kopylov, A. Stepanov [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, No 7. – P. 485.
122. Dollé, L. High-Quality Biobanks: Pivotal Assets for Reproducibility of OMICS-Data in Biomedical Translational Research / L. Dollé, S. Bekaert // *Proteomics*. – 2019. – Vol. 19, No 21-22. – P. e1800485.
123. Драпкина, О.М. Российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” - инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований / О.М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 131–133.
124. Zohouri, M. The Significance of Biobanking in the Sustainability of Biomedical Research: A Review / M. Zohouri, A. Ghaderi // *Iran. Biomed. J.* – 2020. – Vol. 24, No 4. – P. 206–213.
125. Biobanking for Translational Diabetes Research in India / C. Gangadharan, S. Wills, R.K. Vangala, A. Sigamani // *BioResearch Open Access*. – 2020. – Vol. 9, No 1. – P. 183–189.
126. The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands / E. van't Riet, M.T. Schram, E.J. Abbink [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 949.
127. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) project cohort of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a cohort profile / D.H. Christensen¹, S.K. Nicolaisen, K. Berencsi [et al.] // *BMJ. Open*. – 2018. – Vol. 8, No 4. – P. e017273.
128. The NIH NeuroBioBank: creating opportunities for human brain research / M. Freund, A. Taylor, C. Ng, A.R. Little // *Handb. Clin. Neurol.* – 2018. – Vol. 150. – P. 41–48.
129. Lee, J.-E. Impact of Preanalytical Variations in Blood-Derived Biospecimens on Omics Studies: Toward Precision Biobanking? / J.-E. Lee, Y.Y. Kim // *Omics J. Integr. Biol.* – 2017. – Vol. 21, No 9. – P. 499–508.
130. United Kingdom Biobank (UK Biobank): JACC Focus Seminar 6/8 / R. Caleyachetty, T. Littlejohns, B. Lacey [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, No 1. – P. 56–65.
131. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank / G. McInnes, A. Lavertu, K. Sangkuhl [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 109, No 6. – P. 1528–1537.
132. Isabl Platform, a digital biobank for processing multimodal patient data / J.S. Medina-Martínez, J.E. Arango-Ossa, M.F. Levine [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – 2020. – Vol. 21. – P. 549.
133. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach / H. Aboulkheyr, L. Montazeri, A.R. Aref [et al.] // *Trends Biotechnol.* – 2018. – Vol. 36, No 4. – P. 358–371.
134. Simeon-Dubach, D. Biobanking 3.0: evidence based and customer focused biobanking / D. Simeon-Dubach, P. Watson // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47, No 4-5. – P. 300–308.
135. “As Long as You Ask”: A Qualitative Study of Biobanking Consent—Oncology Patients’ and Health Care Professionals’ Attitudes, Motivations, and Experiences—the B-PPAE Study / S. Yip, J. Fleming, H.L. Shepherd [et al.] // *The Oncologist*. – 2019. – Vol. 24, No 6. – P. 844–856.

136. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement / M.D. Cabana, C.S. Rand, N.R. Powe [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 282, No 15. – P. 1458–1465.
137. Why are clinical practice guidelines not followed? / J.H. Barth, S. Misra, K. Moberg Aakre [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2016. – Vol. 54, No 7. – P. 1133–1139.
138. Making Clinical Practice Guidelines Pragmatic: How Big Data and Real World Evidence Can Close the Gap / S.Y. Chew, M.S. Koh, C.M. Loo [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2018. – Vol. 47, No 12. – P. 523–527.
139. Diagnostic and prognostic prediction models / J.M. Hendriksen, G.J. Geersing, K.G. Moons, J.A. de Groot // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 129–141.
140. Власов, В.В. Оценка популяционной эффективности медицинских технологий / В.В. Власов, О.Ю. Реброва // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – №3 (9). – С. 33–41.
141. Brodersen, J. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography / J. Brodersen, V.D. Siersma // Ann. Fam. Med. – 2013. – Vol. 11, No 2. – P. 106–115.
142. Segel, J.E. The Effect of False-positive Mammograms on Antidepressant and Anxiolytic Initiation / J.E. Segel, R. Balkrishnan, R.A. Hirth // Med. Care. – 2017. – Vol. 55, No 8. – P. 752–758.
143. International evaluation of an AI system for breast cancer screening / S.M. McKinney, M. Sieniek, V. Godbole [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 577, No 7788. – P. 89–94.
144. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis / M. van Smeden, J.B. Reitsma, R.D. Riley [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2021. – Vol. 132. – P. 142–145.
145. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis / G.J. Geersing, N.P. Zuithoff, C. Kearon [et al.] // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 1340.
146. [Cost-effectiveness of the deep vein thrombosis diagnosis process in primary care] / E.F. Camps, J.L. del Val García, S.B. Montoya [et al.] // Aten. Primaria. – 2016. – Vol. 48, No 4. – P. 251–257.
147. The Nottingham Prognostic Index: five- and ten-year data for all-cause Survival within a Screened Population / Y. Fong, J. Evans, D. Brook [et al.] // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2015. – Vol. 97, No 2. – P. 137–139.
148. Prognostic Modeling and Prevention of Diabetes Using Machine Learning Technique / S. Perveen, M. Shahbaz, K. Keshavjee, A. Guergachi // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, No 1. – P. 13805.
149. Бодрова, Т.Н. Михаил Георгиевич Курлов - основоположник сибирской школы терапевтов (к 145-летию со дня рождения) / Т.Н. Бодрова, А.И. Карзилов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2004. – Т. 46, № 5. – С. 86–89.
150. Quality of life and risk factors for chronic non-communicable diseases among physicians in Tomsk Oblast / E.S. Kulikov, A.A. Almikeeva, O.S. Kobyakova [et al.] // Russ. Open Med. J. – 2021. – Vol. 10, No 4. – P. 1–10.

151. Число потерянных лет жизни (DALY) в результате преждевременной смертности населения Томской области в 2012 г / О.С. Кобякова, И.А. Деев, Н.Я. Несветайло [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 11. – С. 60–64.
152. Динамика числа потерянных лет жизни (DALY) в результате преждевременной смертности детей в возрасте 0-17 лет в Томской области в 2008-2012 гг. / О.С. Кобякова, И.А. Деев, Н.Я. Несветайло [и др.]. // Вопросы современной педиатрии – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 30–34.
153. Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области / О.С. Кобякова, И.А. Деев, Е.С. Куликов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 32–39.
154. Иванова, А.Ю. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования / А.Ю. Иванова, И.В. Долгалёв // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 40–45.
155. *Opisthorchis felinus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics / O.S. Fedorova, Y.V. Kovshirina, A.E. Kovshirina [et al.] // *Parasitol. Int.* – 2017. – Vol. 66, No 4. – P. 365–371.
156. *Opisthorchiasis: an overlooked danger* / L.M. Ogorodova, O.S. Fedorova, B. Sripa [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2015. – Vol. 9, No 4. – P. e0003563.
157. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation / O.S. Fedorova, M.M. Fedotova, O.I. Zvonareva [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2020. – Vol. 14, No 6. – P. e0008421.
158. *Opisthorchis felinus* infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: a hospital-based case-control study / O.S. Fedorova, A.E. Kovshirina, Y.V. Kovshirina [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 76, No 3. – P. e1392–e1398
159. Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза / Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова, М.Б. Фрейдин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 37–44.
160. Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области / Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдин, А.Э. Сазонов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 48–51.
161. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза: планирование и методология эпидемиологического исследования EuroPrevall / О.С. Федорова, Л.М. Огородова, М.М. Федотова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 4. – С. 18–24.
162. Федорова, О.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза / О.С. Федорова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 102–107.

163. Распространенность и факторы риска пищевой аллергии: предварительные результаты когортного проспективного исследования / В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, У.В. Коновалова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 248.
164. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry / A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Y.A. Rodina [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1491.
165. Шахова, Н.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей / Н.В. Шахова, Т.С. Кашинская, Е.М. Камалтынова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2 (69). – С. 5–12.
166. Алифирова, В.М. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет / В.М. Алифирова, М.А. Титова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 132–134.
167. Краева, Л.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии у детей и подростков Томской области / Л.С. Краева, В.М. Алифирова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 73–76.
168. Николаева, Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсультов в городе Томске / Т.Н. Николаева, В.М. Алифирова, М.А. Титова // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 87–92.
169. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта / Е.С. Королева, Н.Г. Бразовская, Л.А. Левчук [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8-2. – С. 30–36.
170. Прогностические маркеры рассеянного склероза / В.М. Алифирова, Е.М. Каменских, Е.С. Королева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 22–27.
171. Роль аллелей с промежуточным количеством тринуклеотидных повторов при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях / М.А. Никитина, Е.Ю. Брагина, М.С. Назаренко, В.М. Алифирова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 42–50.
172. Клинико-эпидемиологические аспекты микст- и моно-инфекций, вызванных эрлихиями человека и иксодовым клещевым боррелиозом в Томской области / Е.Н. Ильинских, Л.В. Лукашова, А.В. Лепехин [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5-2. – С. 377–380.
173. Ильинских, Е.Н. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири / Е.Н. Ильинских // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 63–70.
174. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения / О.В. Филинюк, А.С. Аллилуев, Д.Э. Амичба [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45–51.
175. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А.С. Аллилуев, О.В. Филинюк, Е.Е. Шнайдер [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 21–26.

176. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) / И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 67–76.
177. Метаболический импринтинг в формировании ожирения у детей / М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Е.В. Саган [и др.] // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 115–116.
178. Распространенность висцерального ожирения у детей младшего школьного возраста / А.А. Тарабрина, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 302.
179. Precision medicine: In need of guidance and surveillance / J.-Z. Lin, J.-Y. Long, A.-Q. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, No 28. – P. 5045–5050.
180. Wafi, A. Translational –omics: Future potential and current challenges in precision medicine / A. Wafi, R. Mirnezami // Methods. – 2018. – Vol. 151. – P. 3–11.
181. Rapid evaporative ionization mass spectrometry (intelligent knife) for point-of-care testing in acute aortic dissection surgery / H.A. Davies, E. Caamano-Gutierrez, J. Sarsby [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2022. – Vol. 34, No 5. – P. 833–840.
182. Human OMICs and Computational Biology Research in Africa: Current Challenges and Prospects / Y. Hamdi, L. Zass, H. Othman [et al.] // OMICS J. Integr. Biol. – 2021. – Vol. 25, No 4. – P. 213–233.
183. What is precision medicine? / I.R. König, O. Fuchs, G. Hansen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, No 4. – P. 1700391.
184. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth / H.-G. Eichler, F. Pignatti, B. Schwarzer-Daum [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2021. – Vol. 109, No 5. – P. 1212–1218.
185. Marselis, D. From blockbuster to “nichebuster”: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry / D. Marselis, L. Hordijk // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. m2983.
186. Digital clinical trials: creating a vision for the future / S.R. Steinhubl, D.L. Wolff-Hughes, W. Nilsen [et al.] // NPJ Digit. Med. – 2019. – Vol. 2. – P. 126.
187. Using digital technologies in clinical trials: Current and future applications / C. Rosa, L.A. Marsch, E.L. Winstanley [et al.] // Contemp. Clin. Trials. – 2021. – Vol. 100. – P. 106219.
188. Solomon, D.H. Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology / D.H. Solomon, R.S. Rudin // Nat. Rev. Rheumatol. – 2020. – Vol. 16, No 9. – P. 525–535.
189. Juengst, E.T. Transparency, trust, and community welfare: towards a precision public health ethics framework for the genomics era / E.T. Juengst, A. Van Rie // Genome Med. – 2020. – Vol. 12, No 1. – P. 98.

190. Aiello, A.E. Social media- and internet-based disease surveillance for public health / A.E. Aiello, A. Renson, P. Zivich // *Annu. Rev. Public Health.* – 2020. – Vol. 41. – P. 101–118.
191. Up-to-the-Minute Privacy Policies via Gossips in Participatory Epidemiological Studies / A. Sharma, T. B. Nilsen, K.P. Czerwinska [et al.] // *Front. Big Data.* – 2021. – Vol. 4. – P. 14.
192. Enhancing Reuse of Data and Biological Material in Medical Research: From FAIR to FAIR-Health / P. Holub, F. Kohlmayer, F. Prasser [et al.] // *Biopreservation Biobanking.* – 2018. – Vol. 16, No 2. – P. 97–105.
193. Toom, K. The applicability of web-based solutions in headache epidemiology research / K. Toom, A. Raidvee, M. Braschinsky // *J. Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21, No 1. – P. 60.
194. Web versus paper-based completion of the epidemiology of prolapse and incontinence questionnaire / M.J. Egger, E. Lukacz, M. Newhouse [et al.] // *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 19, No 1. – P. 17–22.
195. Web-Based Data Collection for Older Adults Living With HIV in a Clinical Research Setting: Pilot Observational Study / K. Tassiopoulos, C. Roberts-Toler, C.J. Fichtenbaum, S.L. Koletar // *J. Med. Internet Res.* – 2020. – Vol. 22, No 11. – P. e18588.
196. Comparing web-based versus face-to-face and paper-and-pencil questionnaire data collected through two Belgian health surveys / E. Braekman, R. Charafeddine, S. Demarest [et al.] // *Int. J. Public Health.* – 2020. – Vol. 65, No 1. – P. 5–16.
197. Early Implementation and Evaluation of StepUp for Dementia Research: An Australia-Wide Dementia Research Participation and Public Engagement Platform / Y.-H. Jeon, M. Shin, A. Smith [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2021. – Vol. 18, No 21. – P. 11353.
198. GeneMatch: A novel recruitment registry using at-home APOE genotyping to enhance referrals to Alzheimer's prevention studies / J.B. Langbaum, J. Karlawish, J.S. Roberts [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2019. – Vol. 15, No 4. – P. 515–524.
199. The Brain Health Registry: An internet-based platform for recruitment, assessment, and longitudinal monitoring of participants for neuroscience studies / M.W. Weiner, R. Nosheny, M. Camacho [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2018. – Vol. 14, No 8. – P. 1063–1076.
200. Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR / M. Benelli, A. Barucci, N. Zoppetti [et al.] // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80, No 15. – P. 3170–3174.
201. A deep look into radiomics / C. Scapicchio, M. Gabelloni, A. Barucci [et al.] // *Radiol. Med. (Torino).* – 2021. – Vol. 126, No 10. – P. 1296–1311.
202. Going Viral: Researching Safely on Social Media / K.D. Vallury, B. Baird, E. Miller, P. Ward // *J. Med. Internet Res.* – 2021. – Vol. 23, No 12. – P. e29737.
203. COVID-19 Map // Johns Hopkins Coronavirus Resource Center / Johns Hopkins University. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed: 30.09.2022).
204. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries / J.M. Aburto, J. Schöley, I. Kashnitsky [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2022. – Vol. 51, No 1. – P. 63–74.

205. Nanda, M. Review of COVID-19 epidemiology and public health response in Europe in 2020 / M. Nanda, Aashima, R. Sharma // Clin. Epidemiol. Glob. Health. – 2021. – Vol. 12. – P. 100882.
206. The impact of novel coronavirus COVID-19 on noncommunicable disease patients and health systems: a review / A.Y. Chang, M.R. Cullen, R.A. Harrington [et al.] // J. Intern. Med. – 2021. – Vol. 289, No 4. – P. 450–462.
207. Interrelations between COVID-19 and other disorders / A. Gasmi, M. Peana, L. Pivina [et al.] // Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 224. – P. 108651.
208. Analysing the impact of global demographic characteristics over the COVID-19 spread using class rule mining and pattern matching / W. Khan, A. Hussain, S. Ahmed Khan [et al.] // R. Soc. Open Sci. Royal Society. – 2021. – Vol. 8, No 1. – P. 201823.
209. Tanislav, C. Investigation of the prevalence of non-COVID-19 infectious diseases during the COVID-19 pandemic / C. Tanislav, K. Kostev // Public Health. – 2022. – Vol. 203. – P. 53–57.
210. The changing epidemiology of SARS-CoV-2 / K. Koelle, M.A. Martin, R. Antia [et al.] // Science. – 2022. – Vol. 375, No 6585. – P. 1116–1121.
211. О Спутник V // Спутник V / НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. – URL: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/> (accessed: 30.09.2022).
212. Jones, I. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective / I. Jones, P. Roy // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, No 10275. – P. 642–643.
213. Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi // Expert Rev. Vaccines. – 2021. – Vol. 20, No 1. – P. 23–44.
214. Куракова, Н.Г. Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации до 2035 года / Н.Г. Куракова // Экономика науки. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 151–154.
215. О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации : указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. № 642 // Президент России / Администрация Президента России. – Москва, 2022. – URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/41449> (accessed: 18.10.2022).
216. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение / под. ред. Л.М. Гохберга, Л.М. Огородовой ; Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». – Москва, 2014. – 48 с.
217. Концепция преподавания клинической эпидемиологии в медицинских вузах / Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин, В.И. Покровский // Сеченовский вестник. – 2013. – № 1 (11). – С. 4–9.
218. McClamroch, K.J. Epidemiology for High School Students: Improving the Public Health Pipeline / K.J. McClamroch, J.P. Montgomery // Public Health Rep. – 2009. – Vol. 124, No 6. – P. 898–904.
219. Development of a Core Competency Model for the Master of Public Health Degree / J.G. Calhoun, K. Ramiah, E. McGean Weist, S.M. Shortell // Am. J. Public Health. – 2008. – Vol. 98, No 9. – P. 1598–1607.

220. What is the future of epidemiology? / R. Bhopal, G.J. Macfarlane, W.C. Smith, R. West // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378, No 9790. – P. 464–465.
221. Charting a Future for Epidemiologic Training / R.C. Brownson, J.M. Samet, G.F. Chavez [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25, No 6. – P. 458–465.
222. Khoury, M.J. Planning for the Future of Epidemiology in the Era of Big Data and Precision Medicine / M.J. Khoury // *Am. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 182, No 12. – P. 977–979.
223. Tracks // Johns Hopkins / Johns Hopkins University [et al.]. – URL: <https://publichealth.jhu.edu/departments/epidemiology/programs/tracks> (accessed: 06.10.2022).
224. Neta, G. Opportunities for Epidemiologists in Implementation Science: A Primer / G. Neta, R.C. Brownson, D.A. Chambers // *Am. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 187, No 5. – P. 899–910.
225. The quality of health care delivered to adults in the United States / E.A. McGlynn S.M. Asch, J. Adams [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, No 26. – P. 2635–2645.
226. Levine, D.M. The Quality of Outpatient Care Delivered to Adults in the United States, 2002 to 2013 / D.M. Levine, J.A. Linder, B.E. Landon // *JAMA Intern. Med.* – 2016. – Vol. 176, No 12. – P. 1778–1790.
227. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century / Institute of Medicine (US). – Washington : National Academies Press, 2001. – 360 p. – ISBN 0-309-51193-3.
228. Kraemer, K. Translational and Implementation Research to Bridge Evidence and Implementation / K. Kraemer, K.G. van Zutphen // *Ann. Nutr. Metab.* – 2019. – Vol. 75, No 2. – P. 144–148.
229. Lane-Fall, M.B. Scoping implementation science for the beginner: locating yourself on the “subway line” of translational research / M.B. Lane-Fall, G.M. Curran, R.S. Beidas // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2019. – Vol. 19, No 1. – P. 133.
230. Bhopal, R.S. Epidemiology in the future: Theory, ethics, context, and critical appraisal // *Concepts of Epidemiology: Integrating the ideas, theories, principles and methods of epidemiology* / ed. R.S. Bhopal. – Oxford University Press, 2008. – P. 347–380.
231. Epidemiology of diseases // *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians* / eds. H. Ward, M.B. Toledano [et al.]. – Oxford University Press, 2012. – URL: <https://global.oup.com/academic/product/oxford-handbook-of-epidemiology-for-clinicians-9780198529880?cc=us&lang=en&>.

Сведения об авторах

Федорова Ольга Сергеевна — руководитель стратегического проекта «Прецизионная медицина», проректор по научной работе и последипломной подготовке, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, доктор медицинских наук

Каменских Екатерина Михайловна — руководитель научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», врач-невролог

Соколова Татьяна Сергеевна — ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, врач-педиатр, кандидат медицинских наук

Казаков Станислав Дмитриевич — ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», врач-невролог

Рязанцева Ульяна Вячеславовна — аналитик научного управления, врач-биофизик

Чубакова Ксения Андреевна — лаборант-исследователь научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований»

Крыгина Александра Юрьевна — лаборант-исследователь научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований»

Научное издание

**Федорова О.С., Каменских Е.М., Соколова Т.С.,
Казаков С.Д., Рязанцева У.В., Чубакова К.А., Крыгина А.Ю.**

ТРЕНДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Аналитический доклад

Электронное издание
Гарнитура «Tahoma». Уч.-изд. листов 4,3

Редактор Е.М. Харитонова
Обложка Е.М. Поломошнова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: izdatelstvo@ssmu.ru

