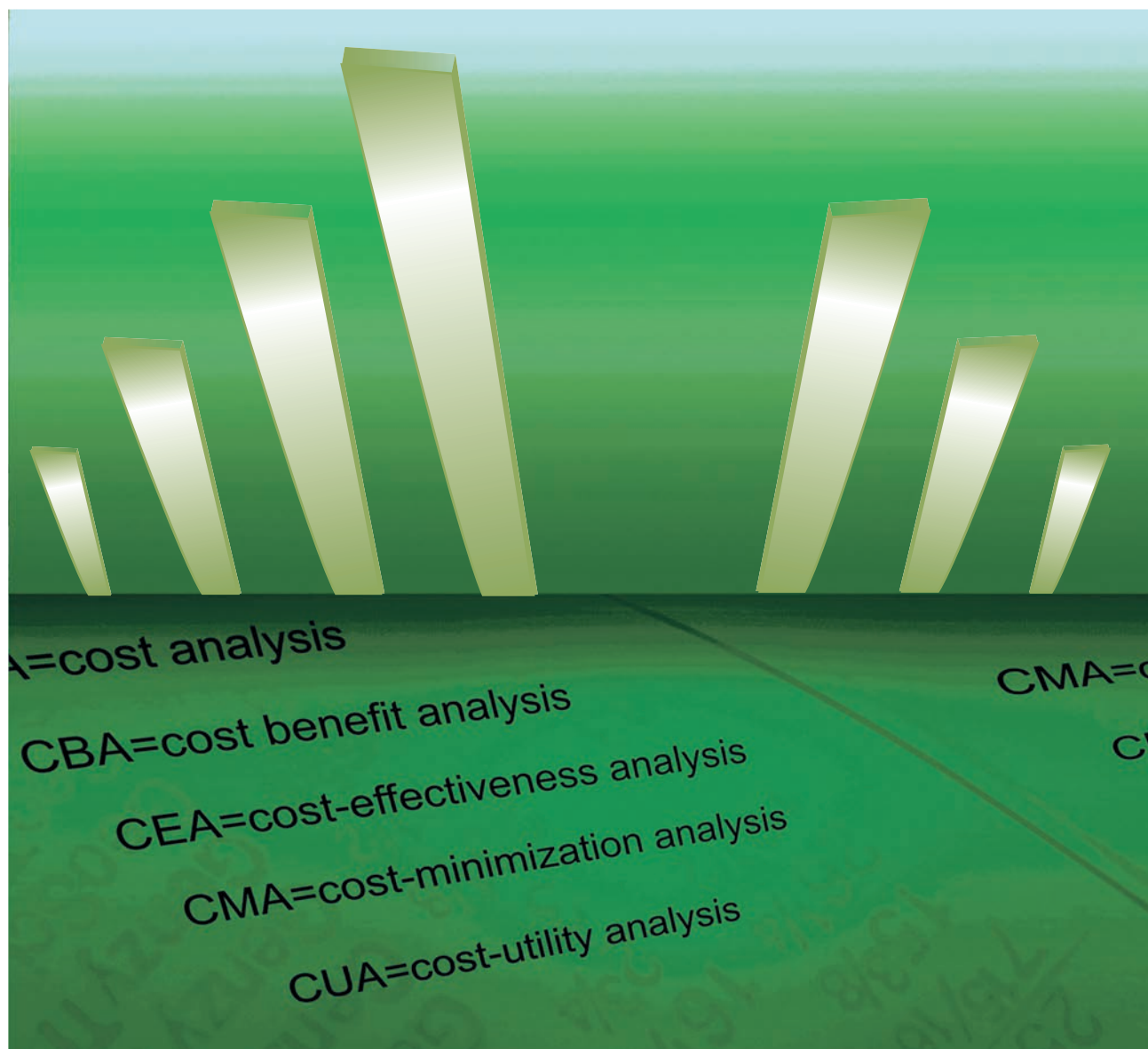


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга
- Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

№2

Том 10

2017

Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга

Гомон Ю. М.^{1,2}, Колбин А. С.^{1,3}, Сидоренко С. В.⁴, Кужель А. М.⁵,
Репина А. В.⁵, Лобзин Ю. В.⁴, Балыкина Ю. Е.³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург

⁵ ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург

Резюме

Целью исследования является клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики назначения периоперационной антибиотикопрофилактики. **Материалы и методы.** На основании данных фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в четырех многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга, оценена реальная практика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), которая в абсолютном большинстве случаев (88%) не соответствовала клиническим рекомендациям. Построена модель анализа решений относительно эффективности и безопасности ПАП в реальной практике в сравнении с ПАП в соответствии с клиническими рекомендациями. В качестве критериев эффективности выбраны частота ИОХВ и число случаев предотвращенной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Проведен анализ «затраты-эффективность». **Результаты.** Стоимость одного случая ПАП, проведенной по протоколу, с учетом прямых и косвенных затрат меньше таковой, используемой в реальной практике, более чем в 3,5 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб., соответственно). Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия применения ПАП по протоколу доминировала перед стратегией проведения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности. **Выводы.** Для оптимизации потребления АМП с целью ПАП в каждом стационаре необходим периодический фармакоэпидемиологический мониторинг существующей практики проведения ПАП. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Ключевые слова

Периоперационная антибиотикопрофилактика, инфекции области хирургического вмешательства, антибиотик-ассоциированная диарея, анализ «затраты-эффективность».

Статья поступила: 26.05.2017 г.; в доработанном виде: 19.06.2017 г.; принята к печати: 12.07.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Гомон Ю. М., Колбин А. С., Сидоренко С. В., Кужель А. М., Репина А. В., Лобзин Ю. В., Балькина Ю. Е. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 003-011. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.

ECONOMIC ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE COMMONLY PRACTICED PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS (BASED ON AN EARLIER EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF MULTIDISCIPLINARY HOSPITALS)

Gomon Yu. M.^{1,2}, Kolbin A. S.^{1,3}, Sidorenko S. V.⁴, Kuzhel' A. M.⁵, Repina A. V.⁵, Lobzin Yu. V.⁴, Balykina Yu. E.³

¹ First Pavlov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

² St. George City Hospital, Saint-Petersburg

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

⁴ Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency, Saint-Petersburg

⁵ Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance, Saint-Petersburg

Summary

A survey conducted in four hospitals located in the city of St. Petersburg revealed that the commonly used perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) did not follow (in 88% of cases) the guidelines approved for national clinical practice. **Aim.** To perform a cost-effectiveness analysis of the commonly practiced PAP among patients with clean, clean-contaminated and contaminated surgical wounds in a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** The PAP cost-effectiveness analysis was performed using the data from a multicenter epidemiological survey and previously conducted studies. The Markov model was used to compare the effectiveness and safety of the commonly used PAP with that recommended by the clinical practice guidelines. The rate of surgical site infection (SSI) and antibiotic-associated diarrhea (AAD) were chosen for the endpoints. **Results.** The costs associated with a single case of PAP according to the clinical practice guidelines was 3.5 times less than that associated with the PAP used in the common practice (RUB 4913,67 and 17837,71 respectively). The present analysis demonstrates that the PAP recommended by the clinical practice guidelines was more cost-effective as compared with the commonly practiced PAP. **Conclusion.** Regular epidemiological monitoring is required to improve effectiveness and safety of the existing PAP practice.

Key words

Perioperative prophylaxis, surgical site infection, cost-effectiveness analysis.

Received: 26.05.2017; **in the revised form:** 19.06.2017; **accepted:** 12.07.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Kuzhel' A. M., Repina A. V., Lobzin Yu. V., Balykina Yu. E. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 003-011 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.

Corresponding author

Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: gomonmd@yandex.ru (Gomon Yu. M.).

Введение

Одной из важнейших причин, приводящих к формированию и распространению антибактериальной резистентности, считается необоснованное и избыточное назначение antimicrobных препаратов (АМП). Так, по экспертным оценкам, в стационарных условиях до 20-30% назначений АМП могут быть необоснованными [1]. Для разработки эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры потребления АМП и снижение общего объема потребления, необходимы реальные исходные данные, характеризующие состояние проблемы как в области развивающейся антибактериальной резистентности, так и в области назначения и использования antimicrobных препаратов [2]. С этой целью в 2014 г. в Санкт-Петербурге под эгидой ФОМС ФГБУ НИИДИ ФМБА совместно с кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова было

проведено ретроспективное обсервационное исследование «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга», в рамках которого в том числе оценивалась реальная практика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), частным случаем которых является инфекция области оперативного вмешательства (ИОХВ) [3]. Исследование проведено в четырех стационарах: в СПб ГБУЗ «Александровская больница», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе». В исследовании была проанализирована медицинская документация 1978 пациентов, проходивших лечение в указанных стационарах в 2014 г. и получавших антибиотикотерапию. В случае указаний в истории болезни на факт проведения ПАП в инди-

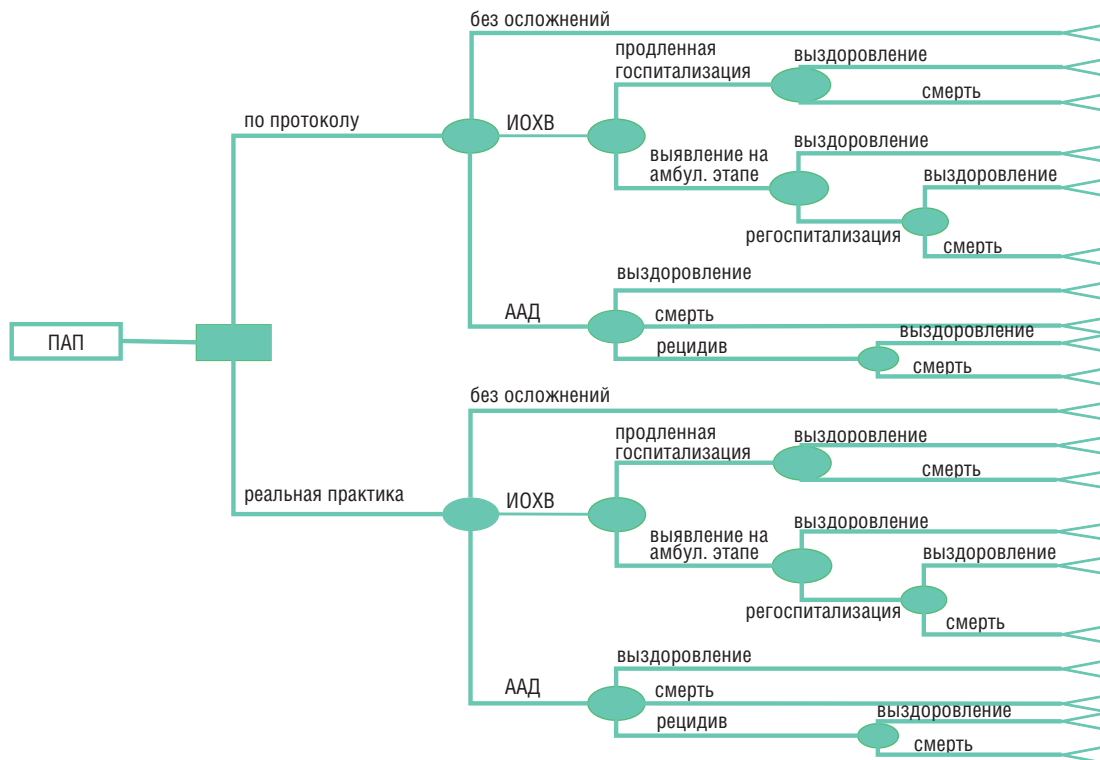


Рисунок 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности и безопасности применения ПАП в реальной практике в сравнении с применением ее по протоколу.

Примечание. Здесь и в других рисунках: ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика; ИОХВ – инфекция области оперативного вмешательства; ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

Figure 1. The mathematical model for the pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness and safety of PAP in current practice as compared with the guidelines.

Note. Here and in the following figures: ПАП – perioperative antibiotic prophylaxis; ИОХВ – infection in the area of surgical intervention; ААД – antibiotic-associated diarrhea.

видуальные регистрационные карты пациентов вносились данные касательно диагноза, названия оперативного вмешательства, его длительности, предоперационной оценки состояния пациента по шкале Американской Ассоциации анестезиологов (ASA) [4], класса операционной раны, срочности вмешательства, времени начала и окончания ПАП, названия использовавшихся препаратов и их дозировки. На основании указанных данных рассчитывался индекс риска NNIS (Национальная программа эпидемиологического наблюдения за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи) [5].

Целью исследования является клиничко-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики назначения ПАП.

Материалы и методы

При методологии клиничко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ) [6-9]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходных; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [10-12]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был использован анализ эффективности затрат с расчетом соответственного коэффициента (cost-effectiveness – CER). Данные по затратам и эффективности получены в результате применения метода моделирования по Маркову. Формула $CER = \frac{ПЗ}{ЭФ}$ (прямые затраты, деленные на эффективность – ЭФ).

Характеристика затрат и показателей эффективности. При проведении клиничко-экономической оценки ПАП при чистых оперативных вмешательствах использовали модель анализа решений. При построении модели анализа решений были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [9]. Модель анализа решений основана на Федеральных клинических рекомендациях «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г. [13], сведениях о реальной клинической практике применения ПАП при «чистых» операциях, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга» [3], а также данных литературных источников.

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость ПАП согласно стандартному режиму (далее – по протоколу); стоимость реально применяемых режимов ПАП (далее – в реальной практике); дополнительные затраты, связанные с развитием гнойно-септических осложнений на стационарном этапе; стоимость амбулаторного ведения пациентов в случае выявления инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) на амбулаторном этапе; стоимость 30-дневных регоспитализаций вследствие развития ИОХВ; дополнительные затраты, связанные с развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) на стационарном этапе; стоимость амбулаторного ведения пациентов в случае рецидива ААД (условия дневного стационара). К непрямым затратам (НПЗ) относили: выплаты по временной утрате трудоспособности; недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) вследствие развития временной нетрудоспособности.

Эффективность лечения. Был проведен анализ литературных данных по эффективности и безопасности ПАП. В качестве критерия эффективности выбраны: частота ИОХВ – кумулятивная инцидентность (заболеваемость) ИОХВ среди прооперированных пациентов за период наблюдения; число случаев предотвращенной ААД среди прооперированных пациентов за период наблюдения.

Структура модели. В исследовании включены 848 пациентов хирургического, травматологического, урологического, гинекологического профиля обоего пола (415 мужчин и 433 женщины) в возрасте 26-70 лет, которым проводилась ПАП при чистых, условно-чистых и контаминированных операциях. Из них 45,9% были прооперированы в плановом порядке, 54,1% – экстренно. Доля «чистых» операций составила – 28,25%, «условно-чистых» – 65,5%, «контаминированных» – 6,25%. Индекс рисков NNIS (Национальная программа эпидемиологического наблюдения за инфекциями области хирургического вмешательства) составил 0 баллов у 51,9%; 1 балл – у 28,6%; 2 балла – у 16,5%; 3 балла – у 4,8%. При анализе соответствия реальной практике проведения ПАП клиническим рекомендациям выявлено, что 12% случаев проведения ПАП полностью соответствовали клиническим рекомендациям, 19,8% – не соответствовали по срокам, 68,2% – не соответствовали ни по срокам проведения, ни по выбору антибактериальных препаратов (АМП). При построении модели (рис. 1) учитывались данные клинических исследований по сравнительной частоте ИОХВ, а также развитию нежелательных явлений (НЯ) в виде антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов, получавших ПАП при «чистых», «условно-чистых» и «контаминированных» операциях в виде одной дозы предоперационно (по протоколу) и продленной (более 24 часов) ПАП (в реальной практике).

Источники данных для математического моделирования. Литературные данные о частоте развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у пациентов при назначении АМП в качестве ПАП крайне ограничены. Так, в исследование Carignan A. et al. было включено 7657 пациентов, подвергшихся 8367 хирургическим вмешательствам. Было показано, что в группе пациентов, получавших только одну дозу АМП в качестве ПАП, ААД развилась в 0,73%, у пациентов, получавших продленную ПАП – в 3,41% [14]. Частота рецидивов составляет до 25% [15]. Смертность при ААД у пациентов в возрасте до 70 лет составляет 5,1% [16]. В исследовании Kreisel D. et al. (1995), было показано, что на фоне продленной ПАП при плановых вмешательствах вследствие развития ААД длительность госпитализации удлиняется с 10,2 до 16,5 дней [17]. При расчете прямых затрат на терапию ААД учитывали, что примерно в 25% случаев для купирования симптомов ААД достаточно отмены антибактериальной терапии, вызвавшей НЯ, либо смены на АМП другой группы, а также восполнение дефицита жидкости и электролитов в течение 1-2 дней [15]. В случае отсутствия ответа на проводимую терапию назначается ванкомицин внутрь. Практически у всех пациентов при таком режиме ведения симптомы диареи купируются в течение 5 дней. Альтернативой ванкомицину является прием метронидазола внутрь. Что касается расчета случаев ИОХВ, то в ряде рандомизированных исследований было показано, что введение АМП продолжительностью менее 1 сут. достаточно, и нет оснований для дальнейшего продолжения профилактического введения АМП в плане снижения рисков ИОХВ [18]. Тем не менее в реальной клинической практике часто имеет место продление профилактического введения АМП. В то же время продление профилактического введения АМП увеличивает риски ИОХВ [19-23]. В исследовании De Chiara S. et al. изучалась эффективность пролонгации ПАП у пациентов, прооперированных по поводу чистых и условно-чистых операций [24]. Было показано, что во время стационарного лечения продление ПАП более 24 часов всегда ассоциировано с более высокими рисками ИОХВ вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска (отношение шансов (ОШ) = 3,39; 95% доверительный интер-

вал (ДИ) = 1,11-10,35; P=0,032) (16,1% внутривоспитально и 10,5% после выписки в сравнении с 0,6% и 4,3% при проведении ПАП в виде одной инъекции АМП за 30 мин. до разреза, соответственно). Смертность при развитии ИОХВ составляет около 3% [25]. Расчет стоимости режима ПАП, лекарственной терапии ААД, ИОХВ производили, исходя из максимальной зарегистрированной цены АМП с учетом 10% НДС и 10% торговой надбавки. Стоимость дополнительных диагностических процедур, оперативных вмешательств, дополнительных койко-дней в случае развития ИОХВ и ААД рассчитывали, исходя из действующего прейскуранта на оказание платных медицинских услуг ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе в 2017 г. [26]. Случаи регоспитализации пациентов при выявлении глубокой ИОХВ на амбулаторном этапе, а также ведение пациентов амбулаторно (случаи рецидива ААД, а также случаи поверхностной ИОХВ) рассчитывались, исходя из тарифов ФОМС [27].

Непрямые затраты в связи с временной нетрудоспособностью. Согласно п. 1 ч. 1 ст. 7 Федерального закона от 29.12.2006 N 25-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством», пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы лицу, имеющему страховой стаж 8 и более лет, выплачивается в размере 100% среднего заработка, при этом размер среднего дневного заработка составляет 1632,88 руб. [28-30]. При учете страхового стажа 8 лет и возраста пациентов было сделано допущение о том, что выплаты по временной нетрудоспособности рассчитывались в размере 100% среднего заработка. Среднемесячная заработная плата работников предприятий, учреждений и организаций всех форм собственности в г. Москве [29] составляет 66 562,30 руб./мес.

Недополученный ВВП. При оценке недополученного ВВП исходили из того, что в течение периода временной нетрудоспособности все пациенты (28-70 лет) не вносят вклад в ВВП страны. Подушевой ВВП за 2015 г. – 1505,85 руб./день [29]. Для расчета непрямого затрат, связанных с временной утратой трудоспособности, длительность повторной госпитализации рассчитывали, исходя из средней длительности тарифа ОМС для госпитализированных пациентов с поверхностной инфекцией кожи и мягких тканей (25,8 дня) и глубокой инфекцией (20,21 дня). Длительность временной нетрудоспособности при амбулаторном лечении по поводу поверхностной инфекции кожи и мягких тканей не определена тарифом ОМС и рассчитана как половина от длительности госпитализации по тому же поводу (12,9 дня). Длительность амбулаторного лечения пациентов ААД не определена тарифом ОМС и принята равной длительности госпитализации с КСГ «Хронический колит» (12 дней) [27].

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия оказывалась более эффективной, то она становилась «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводился инкрементальный анализ.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Как видно из данных рисунка 2, при горизонте моделирования 1 год затраты на проведение ПАП в соответствии с протоколом составили 4913,67 руб., для стратегии применения в реальной практике – 17837,71 руб., что превышает расходы при проведении

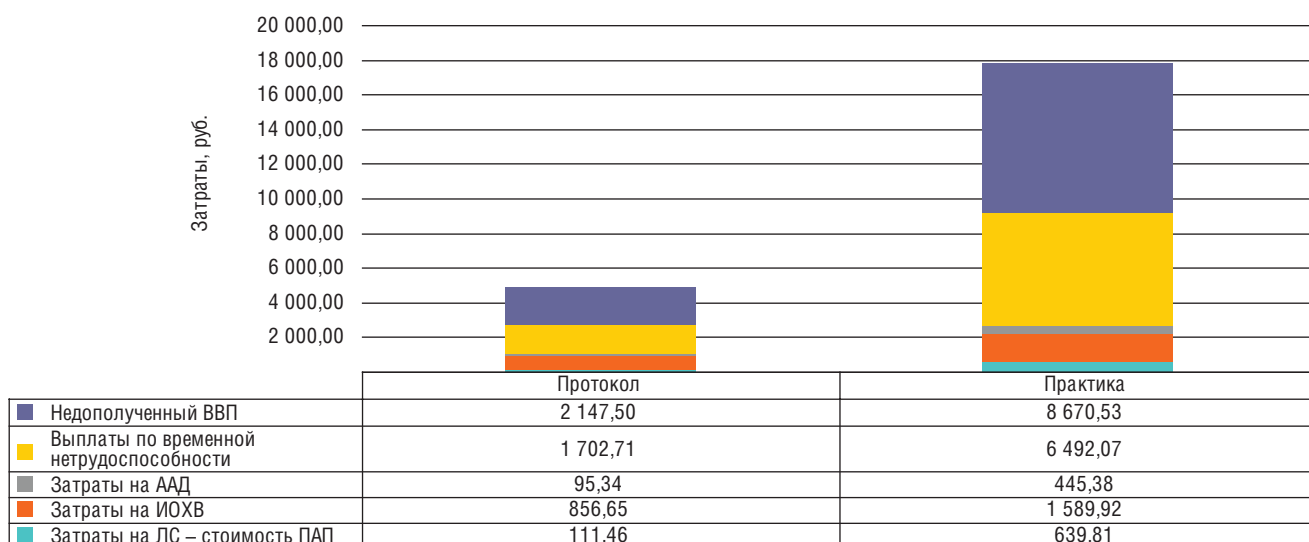


Рисунок 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на один случай ПАП в год.

Figure 2. Total treatment costs (per case of PAP per year) of using either of the two compared strategies.

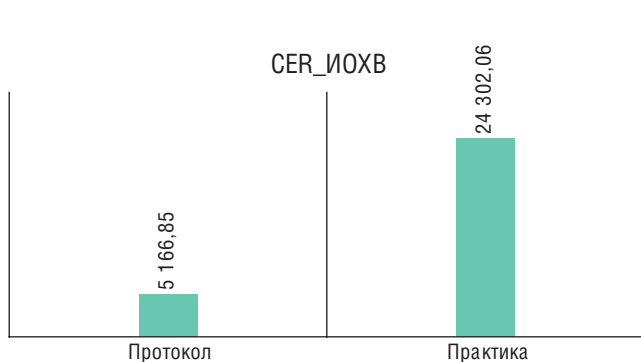


Рисунок 3. Показатель CER (вероятность развития ИОХВ) в группах сравнения, горизонт моделирования – 1 год.

Figure 3. The CER (the probability of SSI) in the compared groups, the modeling horizon is 1 year.

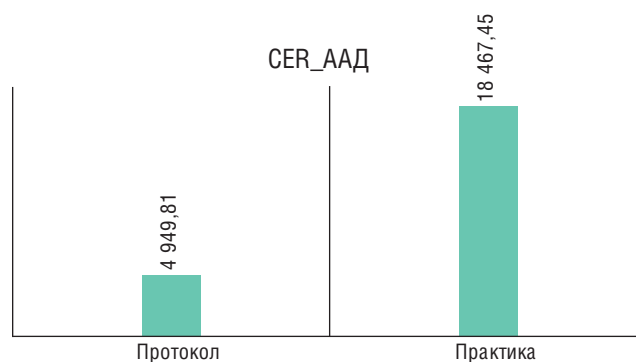


Рисунок 4. Показатель CER (число случаев предотвращенной ААД) в группах сравнения, горизонт моделирования – 1 год.

Figure 4. The CER (the cases of prevented antibiotic-associated diarrhea) in the compared groups, the modeling horizon is 1 year.

ПАП по протоколу. При этом разница возникала вследствие различных затрат на АМП для проведения ПАП, затрат на лечение случаев ИОХВ и ААД, а также выплат по временной утрате трудоспособности и недополученному ВВП. Прямые затраты при проведении ПАП в реальной практике превышали затраты при проведении ПАП по протоколу в 2,5 раза. Следует также отметить разницу в непрямах затратах в группах сравнения. Непрямые затраты при проведении ПАП в реальной практике превышали затраты при проведении ПАП по протоколу в 3,9 раза. В качестве критерия эффективности рассматривали частоту развития ИОХВ и ААД на один случай ПАП. При оценке эффективности относительно показателя «частота ИОХВ» наибольшей эффективностью обладала стратегия проведения ПАП по протоколу: соответствующий показатель эффективности при использовании данной стратегии составлял 4,9% в сравнении со стратегией ПАП в реальной практике 26,6%. Что касается оценки эффективности относительно показателя «число случаев предотвращенной ААД», наибольшей эффективностью также обладала стратегия проведения ПАП по протоколу: количество предотвращенных случаев ААД составляет 22,7 случая (2,68% от всех проведенных ПАП) в сравнении со стратегией применения ПАП в клинической практике. При оценке эффективности, оцениваемой как вероятность развития ИОХВ на один случай ПАП, коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегии назначения ПАП по протоколу и в реаль-

ной практике составили 5166,85 и 24302,06, соответственно (рис. 3). При оценке эффективности как предотвращения случая ААД на один случай ПАП коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегии назначения ПАП по протоколу и в реальной практике составили 4949,81 и 18467,45, соответственно (рис. 4).

В случае рассмотрения стратегий применения ПАП по протоколу и в реальной практике разница в затратах составила 12924,04 руб. в пользу ПАП в соответствии с клиническими рекомендациями, при этом данная стратегия показала и более высокую эффективность (прирост эффективности был равен 21,7%). При сравнении данных стратегий относительно показателя «частота развития ИОХВ на один случай ПАП», а также показателя «число предотвращенных случаев ААД» можно заключить, что применение в качестве профилактики режима ПАП по протоколу является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Обсуждение

В российских экономических условиях был проведен фармакоэкономический анализ существующей практики применения ПАП в сравнении со стандартами, описанными в федеральных клинических рекомендациях (МАКМАХ, НАСКИ, 2014) [13]. В качестве критерия эффективности использовали частоту развития

ИОХВ, а также число случаев предотвращенной ААД. В расчет входили как прямые, так и непрямые затраты. Проведенный анализ «затраты-эффективность» показал, что с учетом всех затрат стоимость одного случая ПАП по протоколу меньше стоимости ПАП, проводимой в реальной практике в 3,6 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб., соответственно). При этом стратегия применения ПАП по протоколу доминировала над стратегией применения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности. Сопоставление данных о ФЭ оценке стратегий применения ПАП в ранее проведенных исследованиях (Беденков А. В., 2005; Писаренко Д. В., 2013; Елисеев А. В., 2016) затруднительно, так как, во-первых, они включали стратегии ПАП только при определенных видах вмешательств (абдоминальная хирургия, урология, офтальмология), во-вторых, на момент проведения двух из трех исследований отсутствовали российские клинические рекомендации по политике применения ПАП (Беденков А. В., 2005; Писаренко Д. В., 2013) [31-33]. Тем не менее общие выводы проведенных исследований сходны: широко распространенная практика проведения prolonged ПАП приводит к значимому повышению как минимум прямых медицинских затрат в аспекте дополнительных расходов на АМП для проведения ПАП.

Что касается зарубежных исследований, посвященных экономическим последствиям развития ИОХВ, сопоставимые данные получены в исследовании Coello R. et al. (Великобритания, 2005), включавшем 67410 оперативных вмешательств. При этом было зарегистрировано 2832 ИОХВ (4,2%), преимущественно за счет поверхностных инфекций. Пролонгация госпитализации достигала 21 дня. Дополнительные расходы в связи с развитием ИОХВ составляли от 959 фунтов (68041,05 руб.) при гистерэктомии до 6103 фунта (433007,85 руб.) при ампутации конечности [34]. В исследовании Janks P. J. et al. (Великобритания, 2014) показано, что каждый случай развития ИОХВ обуславливает дополнительные расходы в размере £5239 (385695 руб.), а койко-день удлинялся с 5 до 17 дней. Предполагаемая финансовая выгода от полной элиминации ИОХВ для всех категорий оперативных вмешательств в 1200-кочном стационаре за 2 года могла бы составить £694007 (51092795,30 руб.) [35].

Особое место в структуре ИОХВ занимают инфекции в травматологической практике. По разным данным, развитие ИОХВ в этой группе пациентов связано с увеличением койко-дня в среднем на две недели, практически вдвое большей частотой регоспитализаций и увеличением прямых медицинских затрат более чем на 300%. Более того, пациенты травматологического профиля имеют большие нарушения двигательной активности в сравнении с пациентами других профилей, что влечет значимое снижение качества жизни этих пациентов [36].

Таким образом, экономические последствия нерационального применения ПАП являются огромным бременем для систем здравоохранения во всем мире. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Выводы:

1. Реальная практика проведения ПАП не соответствует описанной таковой в Федеральных клинических рекомендациях «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г.) в 88% случаев, по крайней мере, по критерию длительности.

2. Стоимость одного случая ПАП, проведенной по протоколу, с учетом прямых и не прямых затрат меньше таковой, используемой в реальной практике, более чем в 3,5 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб. соответственно).

3. Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия применения ПАП по протоколу доминировала стратегию проведения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности.

4. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Рекомендации:

1. Выявленные отклонения от федеральных рекомендаций в части выбора АМП для проведения ПАП, а также длительности ПАП требуют проведения дополнительных образовательных программ для хирургов стационаров.

2. Для оптимизации потребления АМП с целью ПАП в каждом стационаре необходим периодический фармакоэпидемиологический мониторинг существующей практики проведения ПАП.

Литература:

1. Насер Н. Р. Принципы оптимизации эмпирической антибактериальной терапии больных с неотложной хирургической патологией в многопрофильном стационаре. Дисс. ... докт. мед. наук, 2015.
2. Голуб А. В., Козлов Р. С. Рациональная антибиотикотерапия – путь к сохранению активности антибиотиков. Врач. Спецвыпуск «Инфекционные болезни». 2015; 1: 4-9.
3. Сидоренко С. В., Колбин А. С., Шляпников С. А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильном стационаре. Антибиотики и химиотерапия. 2017; 5 (6).
4. Culver et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med. 1991; 91: (3B).
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control. 2003; 31: 481-498.
6. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
7. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы Государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. М. 2016.
8. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки Лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. М. 2016.
9. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под. ред. А. С. Колбина, С. К., Зырянова, Д. Ю., Белоусова. М. 2013; 42 с.
10. Авксентьев М. А., Герасимов Б. В., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под общ. ред. П. А. Воробьева. М. 2004; 404 с.
11. Белоусов Ю. Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных Средств. М. 2000; 579 с.
12. Walley T., Naucsox A., Boland A. Pharmacoconomics. 2004; 216.
13. Федеральные клинические рекомендации «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г.) URL: http://nasci.ru/_resources/directory/198/common/2014_9_PAP_new.pdf (дата обращения 22.05.2017)
14. Carignan A., Allard C., Pépin J. et al. Risk of Clostridium difficile Infection after Perioperative Antibacterial Prophylaxis before and during an Outbreak of Infection due to a Hypervirulent Strain. Clinical Infectious Diseases. 2008; 46: 1838-43.

15. Vaishnavi C. Established and potential riskfactors for Clostridium difficile infection. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27 (4): 289-300.
16. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2442-9.
17. Kreisel D., Savel T.G., Silver A.L. et al. Surgical antibiotic prophylaxis and Clostridium difficile toxin positivity. *Arch Surg.* 1995; 130: 989-993.
18. McDonald A.H., Cleland H.J., Leung M. et al. Slattery PG. Ring avulsion injuries. *Aust N Z J Surg.* 1999; 69: 514-6.
19. Castella A., Charrier L., Di Legami V. et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 835-40.
20. Tourmousoglou C.E., Yiannakopoulou E.Ch., Kalapothaki V. et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 214-8.
21. Heineck I., Ferreira M.B., Schenkel E.P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999; 27: 296-300.
22. Hosoglu S., Sunbul M., Erol S. et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 758-61.
23. van Kasteren M.E., Manniën J., Ott A. et al. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44: 921-7.
24. Chiara S. et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anestesiologica.* 2010; 76 (6): 413-19.
25. Klevens R.M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122 (2): 160-6.
26. Прейскурант цен на оказание платных медицинских услуг, НИИ СП, 2017. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price/> (дата обращения: 22.05.2017).
27. Генеральное тарифное соглашение, СПб, 2017. URL: <http://www.spboms.ru/> (дата обращения 22.05.2017).
28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (дата обращения 22.05.2017).
29. Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gsk.ru/> (дата обращения 22.05.2017).
30. Постановление Правительства РФ от 04.12.2014 №1316 «О предельной величине базы для начисления страховых взносов в Фонд социального страхования Российской Федерации и Пенсионный фонд Российской Федерации с 01 января 2015 года». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171922/ (дата обращения 22.05.2017).
31. Беденков А.В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной ПАП в абдоминальной хирургии. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2005.
32. Писаренко Д.В. с соавт. Экономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов урологического профиля. *Медицинский альманах.* 2013; 2 (26): 191-194.
33. Елисеев А.В. с соавт. Сравнительный фармакоэкономический анализ и качественная оценка способов ПАП при проведении хирургического лечения катаракты. *Качественная клиническая практика.* 2016; 2: 24-28.
34. Coello R., Charlett A., Wilson J. et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect.* 2005; 60 (2): 93-103.
35. Janks P.J. et al. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *The journal of hospital infection.* Jan 2014; 86 (1): 24-33.
36. Whitehouse J.D. et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23 (4):183-9.

References:

- Naser N.R. Principles of optimization of empirical antibiotic therapy in patients with urgent surgical pathology in a multidisciplinary hospital. MD diss. [*Printsipy optimizatsii empiricheskoi antibakterial'noi terapii bol'nykh s neotlozhnoi khirurgicheskoi patologiei v mnogoprofil'nom stacionare. Diss. ... dokt. med. nauk. (in Russian)*]. 2015.
- Golub A.V., Kozlov R.S. *Vrach. Spetsvyпуск «Infektsionnye bolezni».* 2015; 1: 4-9.
- Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie ispol'zovaniya antibakterial'nykh sredstv v mnogoprofil'nom stacionare. *Antibiot Khimioter.* 2017; 5 (6).
- Culver et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med.* 1991; 91: (3B).
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control.* 2003; 31: 481-498.
- On approval of the branch standard "Clinico-economic studies. General provisions". Order No. 163 Of The Ministry Of Health Of The Russian Federation of 27.05.2011 [*Ob utverzhenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya Obshchie polozeniya».* Prikaz №163 Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 27.05.2011 (in Russian)].
- Guidelines for the assessment of the impact of the budget in the framework of the program of State guarantees of free rendering to citizens of medical aid. FSBI "ZECKE" Ministry of health of Russia. Approved by order of the fgbi "ZECKE" Ministry of health of Russia from 23 December 2016 No 145-od. [*Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzh et v ramkakh realizatsii programmy Gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi.* FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii. Utverzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. No 145-od (in Russian)]. Moscow. 2016.
- Methodological recommendations for comparative clinical and economic evaluation of a drug. FSBI "ZECKE" Ministry of health of Russia. Approved by order of the fgbi "ZECKE" Ministry of health of Russia from 23 December 2016 No 145-od. [*Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki Lekarstvennogo preparata.* FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii. Utverzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. No 145-od (in Russian)]. Moscow. 2016.
- Basic concepts in health technology assessment: method. allowance. Under. edited by A. S. Kolbin, S. K. Zyryanov, D. Yu. Belousov [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie. Pod. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova (in Russian)*]. Moscow. 2013; 42 s.
- Avksent'ev M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Clinical and economic analysis (assessment of the choice of medical technologies and quality management of medical care). Under the General editorship of P.A. Vorobyov [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka vybor meditsinskikh tekhnologii i upravleniya kachestvom meditsinskoj pomoshchi).* Pod obshch. red. P.A. Vorob'eva (in Russian)]. Moscow. 2004; 404 s.
- Belousov Yu.B. Planning and conduct of clinical trials of medicines [*Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian)*]. Moscow. 2000; 579 s.

12. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. 2004; 216.
13. Federal clinical recommendations "the Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in health care", МАККАН, NAZCA, 2014. URL: http://nasci.ru/_resources/directory/198/common/2014_9_PAP_new.pdf/ (Accessed: 22.05.2017)
14. Carignan A., Allard C., Pépin J. et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection after Perioperative Antibacterial Prophylaxis before and during an Outbreak of Infection due to a Hypervirulent Strain. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 1838-43.
15. Vaishnavi C. Established and potential riskfactors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27 (4): 289-300.
16. Loo V. G., Poirier L., Miller M. A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2442-9.
17. Kreisel D., Savel T.G., Silver A.L. et al. Surgical antibiotic prophylaxis and *Clostridium difficile* toxin positivity. *Arch Surg*. 1995; 130: 989-993.
18. McDonald A. H., Cleland H. J., Leung M. et al. Slattery PG. Ring avulsion injuries. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69: 514-6.
19. Castella A., Charrier L., Di Legami V. et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 835-40.
20. Tourmousoglou C. E., Yiannakopoulou E. Ch., Kalapothaki V. et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 214-8.
21. Heineck I., Ferreira M. B., Schenkel E. P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 296-300.
22. Hosoglu S., Sunbul M., Erol S., et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 758-61.
23. van Kasteren M. E., Manniën J., Ott A. et al. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 921-7.
24. Chiara S. et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anestesiologica*. 2010; 76 (6): 413-19.
25. Klevens R. M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007; 122 (2): 160-6.
26. Price list for the provision of paid medical services, research institutes SP, 2017. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price/> (Accessed: 22.05.2017).
27. The General tariff agreement, SPb, 2017. URL: <http://www.spboms.ru/> (Accessed: 22.05.2017).
28. Federal law of 29.12.2006 N 255-FZ (as amended on 03.12.2011) "On compulsory social insurance against temporary disability and in connection with motherhood" URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (Accessed: 22.05.2017).
29. Federal state statistics service URL: <http://www.gsk.ru/> (Accessed: 22.05.2017).
30. The decree of the RF Government dated 04.12.2014 No. 1316 "On the limit value base for calculating insurance contributions to the social insurance Fund of the Russian Federation and the Pension Fund of the Russian Federation from January 01, 2015." URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171922/ (Accessed: 22.05.2017).
31. Bedenkov A. V. Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic evaluation of perioperative DAD in abdominal surgery. PhD diss. [*Farmakoepidemiologicheskaya i farmakoekonomicheskaya otsenka perioperatsionnoi PAP v abdominal'noi khirurgii. Diss. ...kand. med. Nauk (in Russian)*]. Moscow. 2005.
32. Pisarenko D. V. et al. *Meditsinskii al'manakh*. 2013; 2 (26): 191-194.
33. Eliseev A. V. et al. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016; 2: 24-28.
34. Coello R., Charlett A., Wilson J. et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*. 2005; 60 (2): 93-103.
35. Janks P. J. et al. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *The journal of hospital infection*. Jan 2014; 86 (1): 24-33.
36. Whitehouse J. D. et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23 (4):183-9.

Сведения об авторах:

Гомон Юлия Михайловна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ; врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Колбин Алексей Сергеевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ». Адрес: 21-я линия, д. 8, В. О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Сидоренко Сергей Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9. Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел./Факс: +7 (812) 2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Кужель Александр Михайлович – директор ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга». Адрес: ул. Коли Томчака, д. 9, лит. А. Санкт-Петербург, Россия, 196084. Тел.: +7(812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Репина Александра Валерьевна – заместитель директора ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга». Адрес: ул. Коли Томчака, д. 9, лит. А. Санкт-Петербург, Россия, 196084. Тел.: +7 (812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Лобзин Юрий Владимирович – Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9. Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел./Факс: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Балькина Юлия Ефимовна – к. м. н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем ФГБОУ ВО «СПбГУ». Адрес: Университетский пр., 35, Петергоф, Санкт-Петербург, Россия, 198504. Тел.: +7 (812)4287159. E-mail: j.balykina@spbu.ru.

About the authors:

Gomon Yuliya Mikhailovna – PhD, Assistant Professor, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University; clinical pharmacologist, St. George City Hospital. Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University. Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Address: 21-Line, 8, VO, Saint-Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Sidorenko Sergei Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of molecular microbiology and epidemiology, Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Kuzhel Alexandr Mikhailovich – Head of Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance. Address: ul. Koli Tomchaka, 9 A, Saint-Petersburg, Russia, 196084. Phone: +7(812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Repina Alexandra Valerievna – Assistant Director, Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance. Address: ul. Koli Tomchaka, 9 A, Saint-Petersburg, Russia, 196084. Phone: (812) 703-73-10. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Lobzin Yuri Vladimirovich – MD, Member of the Russian Academy of Science, Professor, Head of Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Balykina Yulia Efimovna – PhD, Associate Professor, Department of mathematic simulation, Saint-Petersburg State University. Address: Universitetskiy pr., 35, Peterhof, Saint-Petersburg, Russia, 198504. Tel.: +7(812)4287159. E-mail: j.balykina@spbu.ru.