

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, М.Ш. Шамхалова², А.С. Саласюк¹, В.О. Лутова¹, И.Н. Барыкина¹, Е.А. Попова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
salasyukas@outlook.com

Аннотация

Обоснование. Экономические затраты, ассоциированные с хронической болезнью почек (ХБП), являются существенным бременем для системы здравоохранения. Применение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), позволяющей замедлить прогрессирование заболевания и снизить затраты системы здравоохранения.

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и ХБП в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ затраты-эффективность/полезность. Расчет прямых затрат проводился в модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ, путем использования российских стоимостных показателей и характеристик популяции пациентов.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении с ней позволит дополнительно получить в среднем 0,253 и 0,219 года жизни, скорректированных по качеству, на 1 пациента с ХБП стадии 2–4 и СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению только со стандартной терапией составило 49 350 руб. на пациента. Назначение в дополнение к стандартной терапии дапаглифлозина пациентам с ХБП стадии 2–4 и СД 2 на горизонте моделирования в 10 лет позволяет продлить пребывание в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес для каждого пациента. Применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (NNT – number need to treat – число пациентов, которое нужно пролечить для предотвращения одного события – 39), а также предотвратить 44 случая развития острого повреждения почек (NNT – 23) и 51 случай смерти по всем причинам (NNT – 20).

Заключение. Интенсификация стандартной терапии ХБП дапаглифлозином у пациентов с СД 2 является клинически и экономически обоснованной.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, дапаглифлозин, анализ затраты-эффективность, анализ затрат, фармакоэкономическое моделирование.

Для цитирования: Недогода С.В., Шамхалова М.Ш., Саласюк А.С., Лутова В.О., Барыкина И.Н., Попова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 33–43. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00128

Pharmacoeconomic analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Minara S. Shamkhalova², Alla S. Salasyuk¹, Viktoriya O. Lutova¹, Irina N. Barykina¹, Ekaterina A. Popova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
salasyukas@outlook.com

Abstract

Background. The economic costs associated with chronic kidney disease (CKD) are a significant burden on the health care system. The use of dapagliflozin is a breakthrough strategy in the management of patients with CKD and type 2 diabetes mellitus (T2DM) to slow the progression of the disease and reduce healthcare costs.

Aim. To evaluate the clinical and economic efficiency of dapagliflozin in patients with T2DM and CKD in the Russian Federation.

Materials and methods. A cost-effectiveness/utility analysis was carried out. The calculation of direct costs was carried out in a model adapted to the conditions of healthcare in the Russian Federation by using Russian cost indicators and characteristics of the patient population.

Results. Dapagliflozin in addition to standard therapy compared with standard therapy will provide an additional average of 0.253 life years and 0.219 quality-adjusted life years per patient with stage 2–4 CKD and T2DM during 10 years of therapy. Cost reduction in case of using dapagliflozin and standard therapy compared with standard therapy alone amounted to an average of 49,350 rubles per patient. Dapagliflozin and standard therapy compared with standard therapy alone on the modeling horizon of 10 years allows to extend the stay in the pre-dialysis stages of CKD by an average of 7 months per patient. The use of dapagliflozin in 1000 targeted patients for 10 years will help to avoid 26 hospitalizations for heart failure (NNT – 39), as well as prevent 44 cases of acute kidney injury (NNT – 23) and 51 deaths from all causes (NNT – 20). Probabilistic sensitivity analysis showed the robustness of the results to changes in parameters of cost of therapy, clinical efficacy and usefulness of the studied medical interventions.

Conclusion. Intensification of standard CKD therapy with dapagliflozin in patients with T2DM is clinically and economically justified.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, dapagliflozin, cost-effectiveness analysis, cost analysis, pharmacoeconomic modeling.

For citation: Nedogoda S.V., Shamkhalova M.S., Salasyuk A.S., Lutova V.O., Barykina I.N., Popova E.A. Pharmacoeconomic analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in the Russian Federation. Clinical review for general practice. 2022; 2: 33–43. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00128

Обоснование

Хроническая болезнь почек (ХБП) – надэпидемиологическое понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 мес и имеющее последствия для здоровья [1]. Ожидается, что к 2040 г. ХБП займет пятое место в списке основных причин смерти в мире [2]. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции [3].

В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН); снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста – в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота возрастает до 26% [4]. По данным ретроспективного когортного исследования Эпидемиология ХБП, в одном из городов РФ установлена встречаемость ХБП по обращаемости в выборке амбулаторных пациентов на уровне 8,7% с низкой степенью выявляемости на ранних стадиях и широкой распространенностью артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний и сахарного диабета (СД) [5]. Согласно данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества на 31.12.2019 в РФ все виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получали суммарно 59 153 пациента. Темп прироста пациентов в 2019 г. по отношению к предыдущему составил 7,6% [6]. Средний возраст больных, начавших ЗПТ в России (в абсолютном большинстве – диализные методы ЗПТ) в 2018 г., был ниже, чем в среднем в странах Европы, и составил 56,3 года ($\pm 11,7$). Средний возраст пациентов, получавших в целом ЗПТ на конец 2018 г. в РФ, был также ниже, чем в среднем в странах Европы [7].

ХБП при СД – лидирующая причина в структуре терминальной почечной недостаточности (ТПН), достигающая в ряде стран 60% [8, 9]. В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2021 состояли на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения) [10]. Однако эти данные недооценивают реальное число пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Данные национального эпидемиологического исследования NATION, проведенного в период 2013–2015 гг., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД 2-го типа (СД 2) превышает зарегистрированное в 1,5 [11], а по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) – в 2 раза [12]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остаются недиагностированными, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

ХБП у больных СД остается ведущим микрососудистым осложнением. Так, по данным Федерального регистра СД 2021 г. частота регистрации ХБП при СД 1-го типа (СД 1) составила 25,9%, при СД 2 – 18,4%. Основную угрозу представляет терминальная стадия ХБП. За 2016–2020 гг. отмечается снижение ее частоты при СД 1 с 147,05 до 137,65/10 тыс. взрослых пациентов; при СД 2 – с 25,83 до 20,16/10 тыс. взрослых пациентов [10]. Следует отметить, что риск развития микрососудистых осложнений начинает повышаться уже на стадии преддиабета [13]. Примерно у 20% пациентов с СД 2 уже отмечаются повышение экскреции альбумина с мочой и снижение расчетной СКФ (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² на момент установления диагноза СД [14]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) частота развития альбуминурии у больных СД 2 составляла 2% в год, а показатель распространенности через 10 лет после установления диагноза – 25% [15].

ХБП – независимый фактор риска ССЗ, которые являются основными причинами депопуляции пациентов с почечной патологией. Взаимоотношения между сердечно-сосудистой патологией и ХБП базируются на общности традиционных популяционных и нетрадиционных факторов риска (анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гипоальбуминемия, гиперфосфатемия, снижение СКФ, альбуминурия и др.), ускоряющих развитие атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и неатеросклеротических ССЗ (гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, кальцификация артерий, кальцификация клапанов и др.) [16]. Особую угрозу для лиц с ХБП представляет ХСН, частота которой превосходит сердечно-сосудистую смерть. Кроме того, большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную функцию, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором [17].

В связи с тяжестью, недостаточной эффективностью и высокой стоимостью лечения терминальных стадий ХБП с учетом повышенного сердечно-сосудистого риска актуальность изучения терапии данной патологии приобретает ключевое значение. Экономические затраты, ассоциированные с ХБП, являются существенным бременем для системы здравоохранения [18]. В первую очередь, это касается проведения ЗПТ (диализа и трансплантации почки), которая жизненно необходима пациентам с ТПН. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, значимая расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доли этих пациентов в общей структуре заболеваемости [8, 9]. По оценке отечественных исследователей, выполненной в 2021 г., годовая стоимость ХБП в РФ с позиции государства составляет от 111,9 до 200 млрд руб., при этом доля затрат на поздних стадиях, в том числе ассоциированных с проведением ЗПТ, составляет 73,2–93,4% от всех медицинских затрат [19]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить про-

грессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ.

Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2) переживают бурный период становления как препараты с высоким потенциалом нефро- и кардиопротекции. Их применение как приоритетных препаратов для нефропротекции зарегистрировано регуляторными органами в 2021 г. на основании результатов исследований CREDENCE и DAPA-CKD для канаглифлозина и дапаглифлозина [20, 21]. В 10-м дополненном выпуске (2021 г.) «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов применение ИНГЛТ2 как приоритетных препаратов (ранее ограниченных стадией ХБП С3а) расширено до стадий ХБП 3б–5 с инструкционными ограничениями по рСКФ [22]. Дополнительные преимущества препаратов (снижение госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования ХБП у лиц с высоким риском АССЗ) усиливают позиции ИНГЛТ2 в широкой популяции пациентов с СД 2.

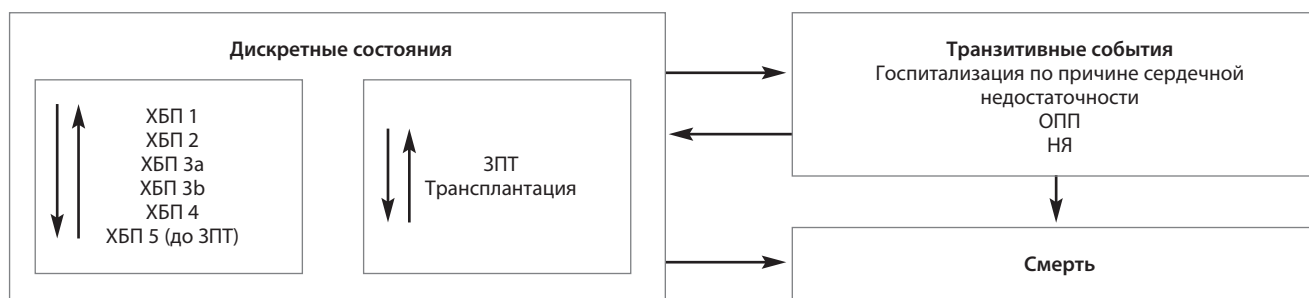
Дапаглифлозин (Форсига®) является первым одобренным к применению в России селективным ИНГЛТ2, который предназначен для приема внутрь один раз в сутки в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии для улучшения контроля гликемии в дополнение к диете и физическим упражнениям у взрослых пациентов с недостаточно контролируемым СД 2. Относительно недавно были опубликованы результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором оценивались сердечно-сосудистые эффекты приема дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и сопутствующим заболеванием, обусловленным атеросклерозом (или с высоким риском его развития) [23]. У пациентов, получавших дапаглифлозин, частота случаев вторичной почечной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины) составила 4,3% у пациентов, получавших дапаглифлозин, и 5,6% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–0,87), что представляет собой снижение ОР на 24%. Следует отметить, что эти преимущества применения дапаглифлозина наблюдались независимо от наличия или отсутствия установленного АССЗ или от степени исходного снижения почечной функции, как это было показано в субанализе данных по почечным исходам, опубликованном в журнале «Lancet» в 2019 г. [24]: 221 пациент со снижением рСКФ 40% и более от исходного значения получали плацебо и лишь 120 пациентов – дапаглифлозин, что соответствует 46% снижению риска ухудшения почечной функции (отношение шансов 0,54; $p < 0,0001$). Анало-

гичный показатель в отношении снижения рисков ТПН или смерти от «почечных причин» составил 59% (ОР 0,41; $p = 0,012$). Важно отметить, что на этапе скрининга лишь небольшая доля пациентов имела выраженное снижение почечной функции. Столь значимые результаты, продемонстрированные у пациентов с относительно сохранной фильтрационной функцией почек, являются подтверждением тезиса о том, что применение препарата с целью профилактики развития почечной недостаточности оправдано среди пациентов не только со скомпрометированной функцией почек, но и в качестве возможной первичной профилактики почечных осложнений.

Полученные результаты инициировали проведение исследования DAPA-CKD, беспрецедентные результаты которого признаны наиболее значимым достижением в лечении ХБП более чем за 20 лет. Исследование DAPA-CKD – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 4304 пациентов, целью которого было оценить эффективность препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и показателем соотношения альбумин/креатинин в моче 200–5000 мг/г независимо от наличия СД 2 [21]. Показано, что дапаглифлозин в дополнение к стандартной нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II снижает риск событий первичной конечной точки (снижение рСКФ $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное повторным измерением в течение 28 дней по уровню креатинина сыворотки; развитие терминальной стадии болезни почек [стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в проведении диализа (оба подтверждены в течение 28 дней и более)] или трансплантация почки; почечная или сердечно-сосудистая смерть) на 39% по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Снижение абсолютного риска составило 5,3% за медиану времени в исследовании продолжительностью 2,4 года. Дапаглифлозин также значительно снижал отношение риска общей смертности на 31% (снижение абсолютного риска 2,1%; $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо. При этом факт наличия СД 2 не снижал эффективности дапаглифлозина в лечении ХБП, что было показано в запланированном субанализе результатов исследования DAPA-CKD, а именно снижение риска наступления событий первичной конечной точки (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79), вторичных конечных точек: композитная почечная конечная точка (ОР 0,57; 95% ДИ 0,45–0,73), сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине сердечной недостаточности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,92) и смерть по всем причинам (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,98) [25].

Таким образом, применение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с СД 2 и ХБП, в связи с чем проведение фармакоэкономического анализа лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в

Рис. 1. Схема аналитической модели принятия решений.
Fig. 1. Scheme of the analytical decision making model.



сравнении со стандартной терапией у пациентов с СД 2 и ХБП стадии 2–4 методом моделирования с использованием анализа затраты-эффективность (полезность) и анализа чувствительности результата исследования к переменным исходным данным, а также анализа влияния на бюджет является актуальным, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе исследования проведена адаптация аналитической модели принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ затраты-эффективность/полезность и анализ влияния на бюджет при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов с ХБП стадии 2–4 и СД 2.

При проведении клинко-экономического анализа руководствовались рекомендациями – Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели были заложены характеристики пациентов рандомизированного клинко-экономического исследования (РКИ) DAPA-CKD [26]. При адаптации модели для РФ были использованы данные ретроспективного когортного исследования Эпидемиология ХБП, цель которого: описание доступных клинко-экономических и демографических характеристик больных с ХБП, оценка ее встречаемости по обращаемости в первичное звено, а также анализ клинко-экономических исходов и текущей терапии ХБП в г. Киров [5].

Аналитическая модель принятия решений использует марковскую структуру перехода между дискретными состояниями и транзитивными событиями (рис. 1).

Прогрессирование заболевания моделируется посредством переходов между дискретными состояниями здоровья, характеризующимися стадией ХБП, и ЗПТ с уменьшением полезности и исходами в зависимости от состояния. Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу ХСН и острого повреждения почек (ОПП) с помощью обобщенных уравнений оценки. Состояния здоровья, описывающие эти события, считаются временными (транзитивными), т.е. пациенты остаются в состоянии здоровья в течение одного цикла,

при этом они несут дополнительные затраты, связанные с конкретным событием, и снижение полезности. Смертность пациентов моделируется путем применения параметрических уравнений выживаемости, описывающих смертность от всех причин, и не стратифицируется по причинам смерти. При параметризации использовалась модель Вейбулла, которая показала наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

В модель были заложены следующие параметры: численность когорты пациентов – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет; коэффициент дисконтирования для затрат – 5%; результаты модели «затраты-эффективность/полезность» показывают соотношение затрат в расчете на 1 добавленный год жизни, скорректированный по качеству (QALY – quality adjusted life years), и количество добавленных лет жизни (LYG – life years gained) при лечении больного с ХБП.

В модели были учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХБП (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры и стоимости стандартной лекарственной терапии, а также стоимости прямых медицинских затрат на ведение пациентов в каждой из стадий ХБП при СД 2 использовались данные фармакоэпидемиологического исследования Стоимость хронической болезни почек в РФ (2021 г.) [19]. Стоимость ведения пациентов с различными стадиями ХБП была рассчитана авторами с использованием методики анализа «стоимости болезни» [включая прямые медицинские затраты на лекарственную терапию, диализ и госпитализации (помимо диализа), а также амбулаторные посещения] в расчете на 1 пациента. При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и МНН в реальной клинко-экономической практике [5].

Стоимость терапии дапаглифлозином определялась по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2022 г. [27]. Среднегодовой процент прекращения терапии дапаглифлозином соответствовал таковому в исследовании DAPA-CKD – 6,17% [26].

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным с ХБП при плановой и экстренной госпитализации (для купирования НЯ), а также по поводу госпитализаций по причине ХСН и развития ОПП были использованы коэффициенты затратно-емкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)¹, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 39 385 руб. или в дневной стационар (ДС) – 23 885,9 руб. в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. N 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов»².

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на один случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭККМП

Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од³, использовались поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно:

$$C = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times \text{КЗ},$$

где С – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях/условиях дневного стационара за счет средств ОМС; $N_{\text{КС}}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях/условиях дневного стационара за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат (соответственно 0,65/0,60 для круглосуточного/дневного стационара); КЗ – коэффициент затратно-емкости КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования. Вследствие отсутствия данных о распределении госпитализаций

Таблица 1. Показатели затрат, использованные в модели
Table 1. Costs used in the model

Виды затрат/состояния	Стоимость, руб.	Источник
Годовые затраты на лекарственную терапию		
Дапаглифлозин	27 637	[27]
Стандартная терапия	9324	[19]
Стоимость амбулаторного визита для контроля терапии при назначении дапаглифлозина (впервые и через 12 мес)	1600	ПГГ 2022 г.
Ежегодные расходы на состояние здоровья +		
ХБП 1	6388	[19]
ХБП 2	7811	[19]
ХБП 3а	12 584	[19]
ХБП 3б	18 233	[19]
ХБП 4	45 852	[19]
ХБП 5 (до ЗПТ)	539 745	[19]
Диализ	1 089 016	[19]
Трансплантация почки (первый год)	1 886 719	[19]
Трансплантация почки (последующие года)	125 008	[19]
Стоимость событий		
Госпитализация по поводу ХСН	29 870	ПГГ 2022 г.
Развитие ОПП	32 034	ПГГ 2022 г.
Стоимость лечения НЯ		
Дегидратация	23 470	ПГГ 2022 г.
Тяжелая гипогликемия	25 715	ПГГ 2022 г.
Перелом	35 547	ПГГ 2022 г.
Диабетический кетоацидоз	25 989	ПГГ 2022 г.
Ампутация	32 312	ПГГ 2022 г.
Примечание. ПГГ 2022 г. – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год.		

¹Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 2 февраля 2022 г. NN 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). URL: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>

²Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. N 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <http://government.ru/docs/all/138945/>

³Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

Таблица 2. Результаты анализа затрат и анализа затраты-эффективность (полезность) на 1 пациента при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии ХБП в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

Table 2. Analysis of costs and cost-effectiveness (utility) per patient when using dapagliflozin to supplement standard therapy of CKD versus standard therapy, cohort of 1000 patients, 10-year modelling time horizon.

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХБП	Плацебо + стандартная терапия ХБП	Разница
LYGs	8,906	8,654	0,253
QALYs	6,757	6,539	0,219
Прямые затраты, руб., из них:	1 044 594	1 093 944	-49 350
Стоимость ведения пациентов			
Лекарственная терапия	226 445	66 413	160 032
Стоимость ведения ХБП (за исключением ЗПП)	291 034	310 112	-19 078
Стоимость событий			
Диализ	443 879	614 014	-170 134
Трансплантация почки	65 864	86 113	-20 248
Госпитализация по поводу ХСН	1152	1798	-646
ОПП	3266	4409	-1143
НЯ	12 954	11 086	1868

Примечание. LYGs – добавленные годы жизни, QALYs – годы жизни с поправкой на качество.

между круглосуточным и дневным стационарами оно допускалось равным между типами стационаров. Показатели, использованные для расчета затрат, представлены в табл. 1.

Анализ затраты-эффективность/полезность

Поскольку при проведении анализа эффективности была выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, при проведении собственно фармакоэкономического анализа применен анализ затраты-эффективность/полезность (критерий эффективности – LYG, эффективности/полезности – QALY).

Анализ затраты-эффективность/полезность с расчетом соответствующего коэффициента [cost-effectiveness (utility) ratio – CE(U)R] проводили с помощью следующей формулы:

$$CE(U)R_i = \text{Cost}_i^t / \text{Eff (Utility)}_i^t,$$

где CE(U)R_i – соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i; Cost_i^t – средние расходы на 1 пациента за t-период при применении соответствующего варианта терапии i; Eff (Utility) – значение критерия эффективности (полезности), измеренного за t-период при применении варианта терапии i.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности (полезности), т.е. дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равной 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_i \times (1+i)^{-t},$$

где Costs_{disc} – дисконтированные затраты (руб.); Costs_i – недисконтированные затраты; i – ставка дис-

континирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен вероятностный анализ чувствительности:

- к изменению цены дапаглифлозина и стоимости стандартной терапии ХБП в рамках +/-15%;
- к изменению значений показателей клинической эффективности и полезности дапаглифлозина в составе стандартной терапии и стандартной терапии ХБП в пределах стандартной ошибки среднего значения.

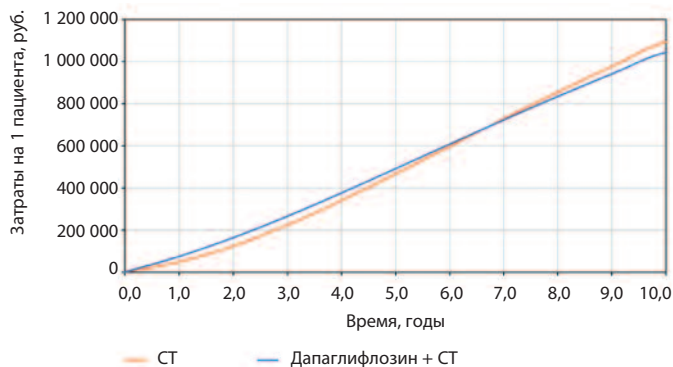
Результаты

Анализ эффективности (полезности) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией показал, что применение дапаглифлозина позволит дополнительно получить 0,253 и 0,219 добавленного года жизни с поправкой на качество у каждого пациента с ХБП в сочетании с СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией составило 49 350 руб. на пациента. Таким образом, интенсификация терапии дапаглифлозином у пациентов с ХБП и СД 2 является строго предпочтительной – характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами (табл. 2).

Стоит отметить, что при анализе общих затрат на 1 пациента, начиная с 6-летнего периода, терапия, включающая дапаглифлозин, начинает быть предпочтительной в плане экономической выгоды над только стандартной терапией (рис. 2).

Рис. 2. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования.

Fig. 2. Costs per patient, 10-year modelling time horizon, rubles.



Примечание. СТ – стандартная терапия.

При анализе вклада отдельных стадий ХБП в прирост показателя QALY отмечено, что более длительное нахождение пациента в преддиализных стадиях ХБП ожидаемо приводит к выраженному улучшению качества их жизни (рис. 3).

Анализ вклада отдельных компонентов ведения ХБП в общие затраты на ведение 1 пациента еще раз продемонстрировал, что ЗПТ – наиболее дорогостоящий компонент. Терапия, приводящая к отсрочке необходимости ЗПТ, является одновременно и наиболее ресурсосберегающей (рис. 4).

Показано, что при назначении дапаглифлозина пациентам с ХБП стадии 2–4 на горизонте моделирования в 10 лет возможно продление пребывания пациента в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес для каждого пациента (табл. 3).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу ХСН, предотвратить 44 случая развития ОПП и 51 случай смерти по всем причинам. Показатель NNT (number need to treat – число пациентов, которое нужно пролечить для предотвращения одного события) для предотвращения госпитализации по поводу ХСН при использовании дапаглифлозина составил 39 пациентов, для развития ОПП – 23, смерти по всем причинам – 20 (табл. 4).

Кривые моделирования общей смертности расходятся уже через 1 год терапии, что говорит об устойчи-

Рис. 3. QALY на 1 пациента в зависимости от стадии ХБП на 10-летнем горизонте моделирования.

Fig. 3. QALY per patient based on the CKD stage, 10-year modelling time horizon.

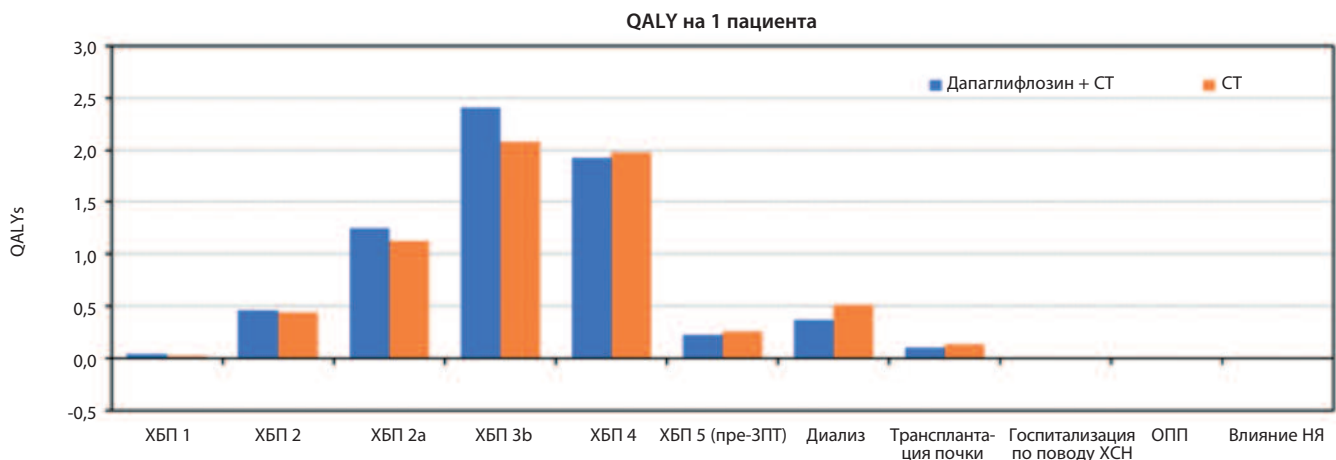


Рис. 4. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования.

Fig. 4. Costs per patient, 10-year modelling time horizon, rubles.

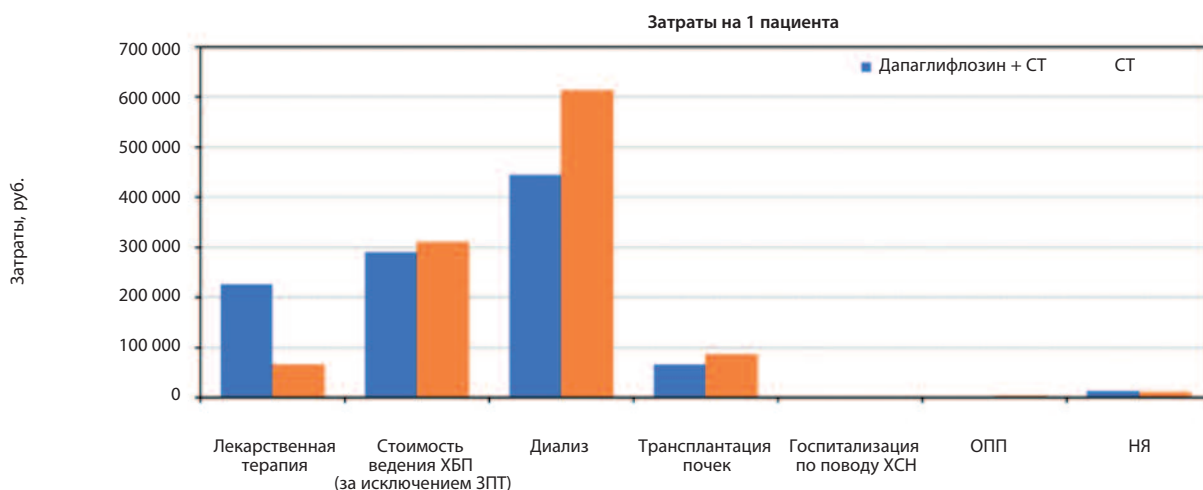


Таблица 3. Время нахождения пациента в каждой стадии (годы) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, горизонт моделирования 10 лет
Table 3. Amount of time spent by patient in each stage when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, 10-year modelling time horizon

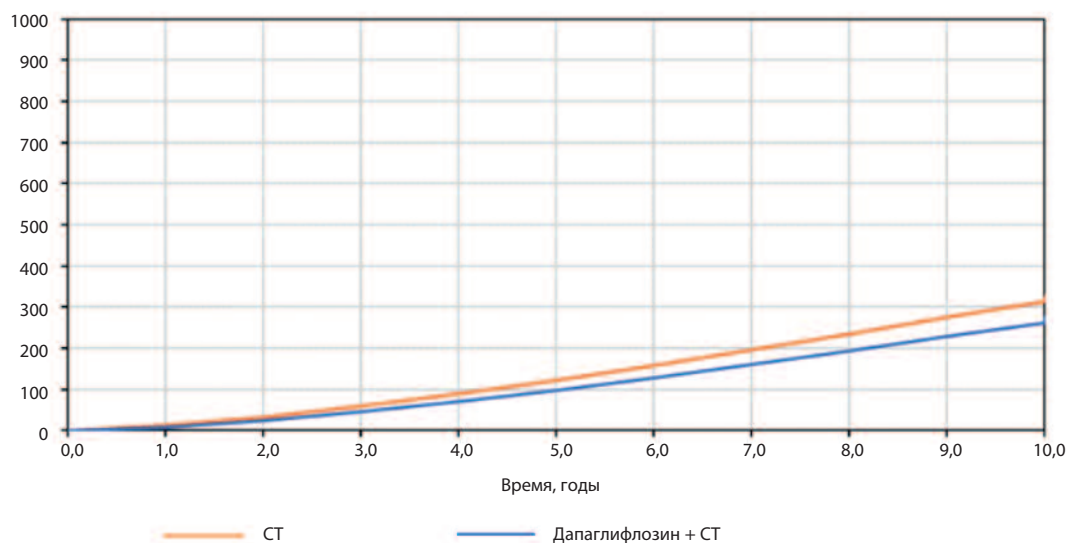
	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
ХБП 1	0,04	0,03	0,01
ХБП 2	0,60	0,56	0,04
ХБП 3а	1,63	1,46	0,16
ХБП 3б	3,12	2,70	0,42
ХБП 4	2,52	2,60	-0,08
ХБП 5 (пре-ЭПТ)	0,30	0,35	-0,05
Диализ	0,54	0,75	-0,21
Трансплантат почки	0,15	0,19	-0,04

Таблица 4. Количество предотвращенных конечных точек при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет
Table 4. Number of prevented health outcomes when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, cohort of 1000 patients, 10-year modelling time horizon

	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	NNT
Госпитализация по поводу ХСН	48	74	-26	39
ОПП	129	174	-44	23
Смерть по всем причинам	261	312	-51	20

Рис. 5. Кривые выживаемости (количество смертей) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет.

Fig. 5. Survival curves (number of deaths) when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, cohort of 1000 people, 10-year modelling time horizon.



вом и продолжительном эффекте дапаглифлозина (рис. 5).

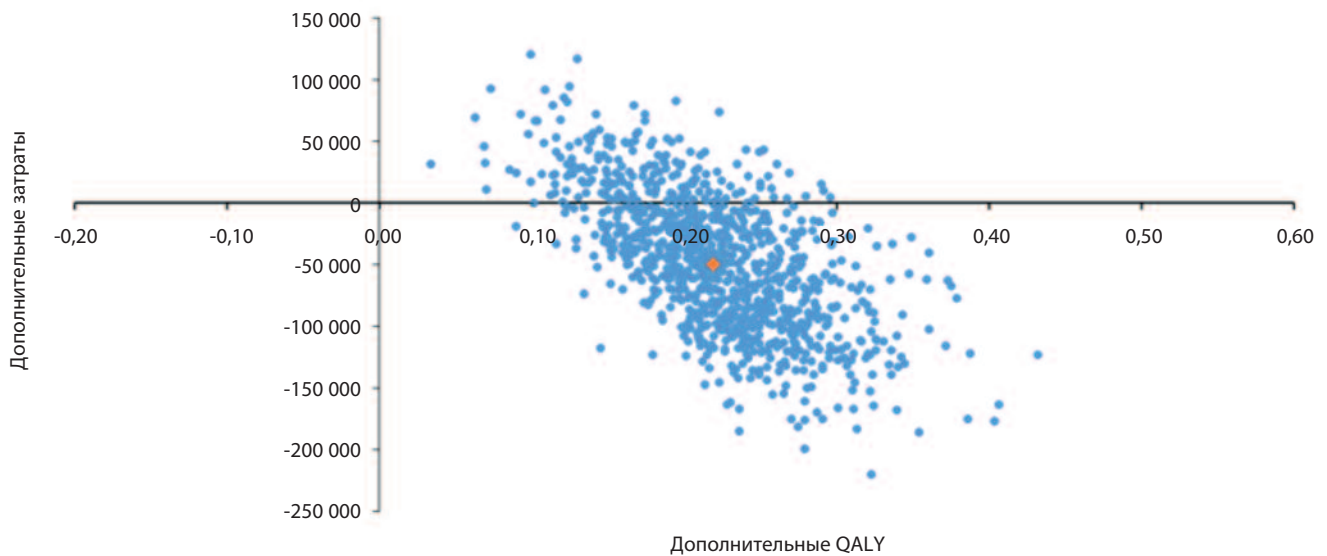
Анализ чувствительности результатов к изменениям исходных параметров

Результаты вероятностного (1 тыс. симуляций) анализа чувствительности показаны на рис. 6. В результате проведенного анализа чувствительности были получены средние значения добавленных LYG и QALY на 1 пациента, которые составили 0,255 и 0,221 соответственно (см. рис. 6). Среднее снижение затрат на 1 пациента в случае применения дапаглифлозина в

дополнение к стандартной терапии ХБП составило 47 250 руб. На плоскости затратной эффективности (полезности) [cost-effectiveness plane – CEP] большинство результатов симуляций (796 из 1000) расположено в нижнем правом квадрате плоскости. Таким образом, большинство результатов симуляций вероятностного анализа чувствительности характеризуется дополнительной эффективностью (полезностью), а именно большим значением – количество лет жизни, скорректированных по качеству (QALY), и меньшим – затратами в случае применения дапаглифлозина в составе стандартной терапии ХБП. При

Рис. 6. Плоскость затратной эффективности (полезности) для терапии дапаглифлозином в составе стандартной терапии по сравнению с только стандартной терапией ХБП.

Fig. 6. Cost-effectiveness plane (utility) when using dapagliflozin as a part of the standard therapy versus standard therapy of CKD only.



этом все результаты симуляций расположены в правой полуплоскости от оси ординат (оси дополнительных затрат) и характеризуются добавленными QALY.

Обсуждение

1. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит дополнительно получить в среднем 0,253 и 0,219 года жизни, скорректированных по качеству, на 1 пациента с ХБП стадии 2–4 и СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению только со стандартной терапией составило 49 350 руб. на 1 пациента.

2. Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии пациентов с ХБП стадии 2–4 на горизонте моделирования в 10 лет позволит продлить пребывание пациента на преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес.

3. Применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу ХСН (NNT – 39), а также предотвратить 44 случая развития ОПП (NNT – 23) и 51 случай смерти от всех причин (NNT – 20).

4. Вероятностный анализ чувствительности показал устойчивость результатов к изменению параметров стоимости терапии, клинической эффективности и полезности исследуемых медицинских вмешательств.

Ограничения исследования

Проведенный анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Анализ основан на ре-

зультатах зарубежного РКИ DAPA-CKD [21], результаты которого могут отличаться от клинической практики в РФ в силу различия исходных характеристик пациентов и стратегий их терапии. Вместе с тем, основываясь на данных отечественных эпидемиологических исследований [5], можно заключить, что пациенты с ХБП обладают характеристиками, схожими с рассмотренной в РКИ популяцией.

Заключение

Интенсификация стандартной терапии ХБП дапаглифлозином у пациентов с СД 2 является клинически и экономически обоснованной.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Конфликт интересов. Данное клинико-экономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Участие авторов. Недогода С.В. – идея, концепция, редакция статьи; Шамхалова М.Ш. – концепция, редакция статьи, формирование выводов; Саласюк А.С. – разработка концепции, сбор и обработка материала, написание рукописи; Барыкина И.Н. – идея, концепция, редакция статьи; Лутова В.О. – редакция, обработка материала, формирование выводов; Попова Е.А. – редакция, обработка материала, формирование выводов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Литература / References

1. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes mellitus management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2020; 98: s1-s115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
2. Foreman KJ et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392 (10159): 2052–90.
3. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Ссылка активна на 26.05.2022. [Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]
4. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (3): 144–233. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2007 gg. (Analitycheskii otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologiia i dializ*. 2009; 11 (3): 144–233 (in Russian).]
5. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ*. 2021; 23 (2): 192–200. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202 [Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi boleznii pochek po dannym retrospektivnogo kogortnogo issledovaniia "epidemiologiia KhBP" (gorod Kirou). *Nefrologiia i dializ*. 2021; 23 (2): 192–200. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202 (in Russian).]
6. Томила Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4): 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society, Part One. *Nephrology and dialysis*. 2017; 19 (4): 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 (in Russian).]
7. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2020. Available at: <https://www.era-edta.org/en/registry/>. Accessed: 26.05.2022.
8. Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. GBD chronic kidney disease collaboration. *Lancet* 2020; 395: 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
9. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020. Available at: <https://adr.usrds.org/>. Accessed: 26.05.2022.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–21. DOI: 10.14341/DM12759 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24 (3): 204–21. DOI: 10.14341/DM12759 (in Russian).]
11. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010
12. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition Available at: www.idf.org. Accessed: 26.05.2022.
13. Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes across the Glycemic Spectrum: Insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78 (5): 453–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.004
14. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8:e001549. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001549
15. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabetic Medicine* 2008; 25 (s2): 25–9.
16. Sarnak M, Amann K, Bagalore S et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *JACC STATE-OF-THE-ART REVIEW*. *JACC* 2019; 74 (14): 1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
17. House AA, Wanner C, Sarnak MJ et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney International* 2019; 95: 1304–17. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.022
18. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
19. Котенко О.Н., Омеляновский В.В., Игнатъева В.И. и др. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология*. 2021; 4. [Kotenko ON, Omel'ianovskii VV, Ignat'eva VI et al. Stoimost' khronicheskoi boleznii pochek v RF. *Klinicheskaya nefrologiia*. 2021; 4 (in Russian).]
20. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, Including those with HbA1c <7%: results, from the CRE-DENCE trial. *Circulation* 2020; 141: 407–10. DOI: 10/1161/CIRCULATIONAHA.1119.044359
21. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). 2021 г. Ссылка активна на https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithm_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnenny.pdf. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th edition (updated). 2021. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithm_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnenny.pdf. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]
23. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380 (4): 347–57.
24. Mosenson O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (8): 606–17.
25. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis, from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (1): 22–31. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7
26. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1436–46.
27. IQVIA Информационно-аналитическая система IQVIA. Available at: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> Ссылка активна на 26.05.2022. [IQVIA Information and analytical system IQVIA. Available at: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> Accessed: 05/26/2022. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; Researcher ID: O-4656-2014; Scopus Author ID: 6507198479; eLibrary SPIN: 7005-7846
Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; ResearcherID: O-4656-2014; Scopus Author ID: 6507198479; eLibrary SPIN: 7005-7846

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; eLibrary SPIN: 4942-5481
Minara S. Shamkhalova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; eLibrary SPIN: 4942-5481

Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; Researcher ID: D-1795-2016; Scopus Author ID: 55807712600; eLibrary SPIN: 2651-2916
Alla S. Salasyuk – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; Researcher ID: D-1795-2016; Scopus Author ID: 55807712600; eLibrary SPIN: 2651-2916

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; Researcher ID: D-1884-2016; Scopus Author ID: 57189647005; eLibrary SPIN: 4601-9910
Viktoriya O. Lutova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; Researcher ID: D-1884-2016; Scopus Author ID: 57189647005; eLibrary SPIN: 4601-9910

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: irinbarykin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-7061-6164; Researcher ID: E-2791-2016; Scopus Author ID: 55673000500; eLibrary SPIN: 5894-7499
Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Assistant Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: irinbarykin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-7061-6164; Researcher ID: E-2791-2016; Scopus Author ID: 55673000500; eLibrary SPIN: 5894-7499

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ст. преподаватель ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; Researcher ID: AAE-7003-2020; Scopus Author ID: 57194330452; eLibrary SPIN: 6983-1086
Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; Researcher ID: AAE-7003-2020; Scopus Author ID: 57194330452; eLibrary SPIN: 6983-1086

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2022