РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

2024 ТОМ 4 №1

myRWD
Реальная клиническая практика

www.myRWD.ru

ISSN 2782-3784 (Online)

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

том 4 №1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Колбин Алексей Сергеевич
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Зырянов Сергей Кенсаринович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. м. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Гомон Юлия Михайловна
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф.,г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргыстан
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, Алматы, Казахастан
Резник Виталий Анатольевич
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. н., г. Москва, Россия
Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженов Василий Вячеславович
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Беляков Николай Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
Звартау Эдвин Эдуардович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Петров Владимир Иванович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА
Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
+ 7 (916) 986-04-65 eva88@list.ru
www.Izdat-Oki.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ, ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 30.03.2024.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г., номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

САЙТЫ
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru
Patient-Oriented.ru

ЖУРНАЛЫ
Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика: данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина и фармация

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru

REAL-WORLD DATA & EVIDENCE

volume 4 no. 1, 2024

EDITOR-IN-CHIEF
Alexey Kolbin
MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
Sergey Zyryanov, MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITOR
Dmitry Belousov, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Anton Artyomov — Moscow, Russia
Yulia Balykina — PhD, St. Petersburg, Russia
Maria Borzova — Moscow, Russia
Elena Verbitskaya — MD, PhD, Associate Prof., St. Petersburg, Russia
Elena Volskaya — PhD, Moscow, Russia
Timur Galimov — St. Petersburg, Russia
Sergey Glagolev — Moscow, Russia
Alexander Gusev — PhD, Moscow, Russia
Yulia Gomon — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Yuri Zhulev — Moscow, Russia
Marina Zhuravleva — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Aida Zurdinova — MD, PhD, Associate Prof., Bishkek, Kyrgyzstan
Alexander Ivanov — Moscow, Russia
Oleg Karpov — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alexander Kostyuk — MD, PhD, Almaty, Kazakhstan
Aleksey Kurylev — PhD, St. Petersburg, Russia
Olga Loginovskaya — St. Petersburg, Russia
Vitaliy Omelyanovskiy — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Vitaly Reznik — MD, PhD, St. Petersburg, Russia
Dmitry Rozhdestvensky — PhD, Moscow, Russia
Boris Romanov — MD, PhD, Associate Prof., Moscow, Russia
Alla Rudakova — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Vasily Ryazhenov — PhD, Moscow, Russia
Mikhail Samsonov — PhD, Moscow, Russia
Maxim Frolov — PhD, Volgograd, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Nikolay Belyakov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, St. Petersburg, Russia
Edvin Zvartau — MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia
Leila Namazova-Baranova — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Roman Kozlov — MD, PhD, Prof., Corr. Member of the RAS, Smolensk, Russia
Vladimir Petrov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Volgograd, Russia
Kayrolla Rakhimov — MD, PhD, Prof., Acad. of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan
Dmitriy Sychev — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Alexander Khokhlov — MD, PhD, Prof., Acad. of the RAS, Yaroslavl, Russia

PUBLISHING GROUP
Elena Afanasyeva — CEO of Publishing House OKI, LLC
+ 7 (916) 986-04-65 eva88@list.ru
www.Izdat-Oki.ru

Design and layout: Milana Magomedova
Proofreader: Lyudmila Smirnova

Founders:
- Association of HTA Specialists
- Publishing House OKI, LLC

NEICON (laboratory Elpub) — website design and support

www.myRWD.ru on the platform PKP OJS

The issue was signed for printing: 30.03.2024.

ISSN 2782-3784 (Online)

Author's materials don`t necessarily reflect the views of the editors. The editors are not responsible for the accuracy of the information contained in advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ
Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики
Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р. 3

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Экономика контроля сахарного диабета 2 типа на основе моделирования больших данных
Светличная С. В., Попович Л. Д. 14

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ
Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути их решения
Радаева К. С., Мишинова С. А. 24

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
Практические рекомендации ESMO-GROW по составлению отчётов об RWE исследованиях в онкологии
Мотринчук А. Ш., Курылев А. А 32

ОНКОЛОГИЯ
Исследования реальной клинической практики в онкологии: анализ российских публикаций
Ачикян В. Ф., Курылев А. А., Колбин А. С. 45

КНИЖНАЯ ПОЛКА
Рецензия на книгу «Клинико-фармакологические характеристики биотехнологических лекарственных препаратов: от классификаций до нежелательных явлений»
Петров В. И. 66

CONTENTS

ACTUAL REVIEW
Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice
Motrinchuk AS, Kasimova AR 3

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
Economics of diabetes mellitus type 2 control based on big data modeling
Svetlichnaya SV, Popovich LD 14

DRUG SAFETY
Current issues related to the off-label use of drugs and their potential solutions
Radaeva KS, Mishinova SA 24

PRACTICAL RECOMMENDATIONS
ESMO Guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW)
Motrinchuk ASh, Kurylev AA 32

ONCOLOGY
Real-world data studies in oncology: analysis of the Russian publications
Vladimir F. Achikyan, Alexey A. Kurylev, Alexey S. Kolbin 45

BOOKSHELF
Review of the textbook “Clinical and pharmacological characteristics of biotechnological drugs: from classifications to adverse events”
Vladimir I. Petrov 66

CC BY 4.0

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ
CURRENT REVIEWS

УДК: 615.038:615.017
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-46
EDN: XVNITY

Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики

Мотринчук А. Ш. [1], **Касимова А. Р.** [1, 2]

[1] – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В данном обзоре описываются основы биосинтеза белка и процессы РНК-интерференции, рассматриваются полезные и уникальные свойства миРНК-терапии, её преимущества и недостатки в сравнении с другими методами сайленсинга генов, даётся краткий обзор техническим достижениям и модификациям миРНК-терапии, а также характеристика миРНК-зарегистрированных лекарственных средств и средств, находящихся на разных этапах клинических исследований.

Ключевые слова: миРНК; РНК-интерференция

Для цитирования: Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р. Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(1):3-13. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-46. EDN: XVNITY

Поступила: 25.01.2024. **В доработанном виде:** 10.02.2024. **Принята к печати:** 11.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice

Aiten S. Motrinchuk [1], **Alina R. Kasimova** [1, 2]

[1] – First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
[2] – National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

This review describes the basics of protein biosynthesis and RNA interference processes, discusses the useful and unique properties of siRNA therapy, its advantages and disadvantages in comparison with other gene silencing methods, provides a brief overview of technical advances and modifications of siRNA therapy, and characterizes siRNA-registered drugs and agents at different stages of clinical trials.

Keywords: siRNA; RNA interference

For citations: Motrinchuk AS, Kasimova AR. Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(1):3-13. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-46. EDN: XVNITY

Received: 25.01.2024. **Revision received:** 10.02.2024. **Accepted:** 11.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Процесс биосинтеза белка происходит в ядре клетки и начинается с синтеза РНК на матрице ДНК. В результате этого процесса образуется матричная РНК, которая несёт информацию о генной структуре белка из ядра в цитоплазму, где на рибосомах происходит процесс трансляции-синтез белка на информационной матрице (матричной РНК). Таким образом в норме синтезируется белок, но существуют процессы, нарушающие биосинтез белка. Процессы, изменяющие биосинтез белка, изучались с момента открытия ДНК швейцарским врачом Фридрихом Мишером в 1869 году и последующего

описания её сложной двуспиральной структуры Уотсоном и Криком [1, 2]. В 1998 году американские учёные Эндрю Файер и Крейг Мелло открыли процесс РНК-интерференции, за что в 2006 были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины [3]. РНК-интерференция (*англ.* RNA interference; RNAi) — процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации матричной РНК при помощи малых молекул РНК. Процессы РНК-интерференции обнаружены в клетках эукариот: у животных, растений и грибов. Роль РНК-интерференции — это защита клеток от вирусов, паразитирующих генов (транспозонов), а также регуляция развития, дифференцировки и экспрессии генов организма. В настоящий момент РНК-интерференция — это технология посттранскрипционного подавления генов, с помощью которой сегодня создаются эффективные лекарственные средства [4].

Малые интерферирующие молекулы РНК (*англ.* small interfering RNA; siRNA) — это лекарственные средства, способные потенциально нацеливаться на экспрессию практически любого отдельного гена или белка, представляющего интерес, и воздействовать на мишени, которые могут оказаться недоступными для традиционных мелкомолекулярных подходов. Уникальной отличительной особенностью данной технологии является то, что, зная последовательность гена-мишени, можно разработать подходящие миРНК, быстро оптимизировать и изготовить их.

Механизм, лежащий в основе лечения миРНК, включает нацеливание и инициирование прекращения транскрипции наиболее важных мРНК, которые кодируют основные патологические белки**.** Данная терапия может использоваться для лечения онкологии, многих орфанных заболеваний, наследственных болезней обмена веществ, гематологических и иммуноопосредованных, полигенных болезней, а также для лечения хронической неинфекционной патологии.

Первым зарегистрированным лекарственным средством миРНК стал патисиран — лекарственное средство для лечения наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза. За ним последовали гивосиран для лечения острой печёночной недостаточности, лумасиран и недосиран — средства для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа и инклисиран (семейная гиперхолестеринемия), вутрисиран — новое зарегистрированное средство для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (также известного как семейная амилоидная полинейропатия). Другие средства находятся в стадии разработки по различным показаниям к применению — от орфанных заболеваний до широко распространённых хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и др.). Современные технологические достижения открывают путь к более широкому применению миРНК в клинической практике.

Механизм действия миРНК-терапии / Mechanism of action of siRNA therapy

миРНК-терапия основывается на процессе РНК-интерференции. Процесс РНК-интерференции начинается в цитоплазме с действия фермента Дайсер (эндорибонуклеаза Dicer), который разрезает длинные молекулы двуцепочечной РНК на короткие фрагменты порядка 21–25 нуклеотидов, называемые миРНК. Одна из 2 цепочек фрагмента называется «направляющей», эта одноцепочечная РНК далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC, в центре которого находится белок Аргонавт. Направляющая РНК в составе комплекса RISC комплементарно соединяется с молекулой матричной РНК и вызывает её разрезание белком Аргонавт [5]. Эти события приводят к подавлению экспрессии (сайленсингу) соответствующего гена и прекращению биосинтеза белка (см. рис. 1).

Это свойство позволяет использовать РНК-интерференцию в качестве инструмента для исследований с использованием культур клеток и живых организмов, так как синтетические двуцепочечные РНК, искусственно введённые извне в клетки, вызывают супрессию специфических целевых генов.

Преимущества и недостатки миРНК-терапии / Advantages and disadvantages of siRNA therapy

Терапия миРНК имеет преимущества перед другими терапевтическими подходами, включая способность специально разработанных миРНК потенциально воздействовать на любую матричную РНК и улучшение приверженности пациентов благодаря редкому введению лекарства, связанного с очень длительным периодом действия. После связывания с RISC миРНК защищены от деградации нуклеазой, что обеспечивает их длительное действие — пролонгированный эффект лекарственного средства [6]. миРНК не вносят необратимых изменений в геном и не вызывают привыкания к препарату. миРНК также позволяют воздействовать на редкие орфанные заболевания, для которых в настоящее время нет других методов эффективного лечения. У миРНК-терапии, как и у любого другого метода, имеются недостатки. Основными проблемами являются проблемы фармакокинетики и фармакодинамики, которые включают в себя адресное введение, плохое проникновение препарата к органу-мишени, а также быстрый метаболизм и элиминация (быстрый по-

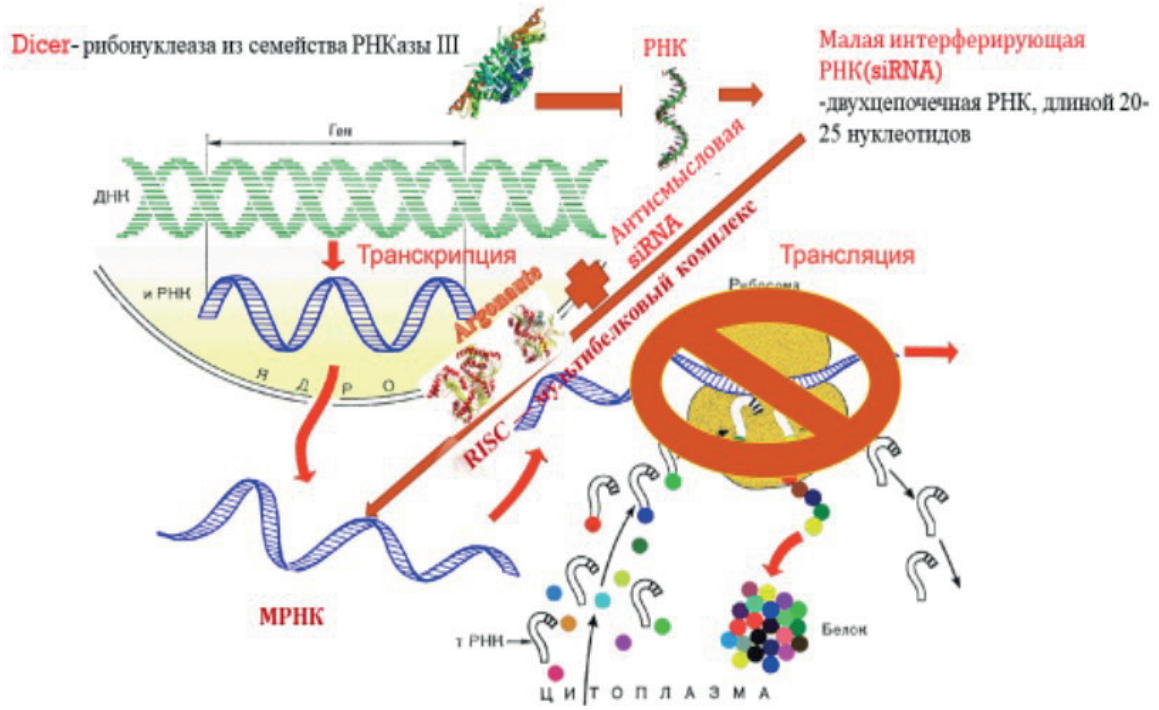

Рис. 1. Механизм РНК-интерференции
Figure 1. Mechanism of RNA interference

чечный клиренс и деградация нуклеазами), а также иммунная инактивация (стимуляция толл-подобных рецепторов и продукция цитокинов) и нецелевые эффекты (неполное сопряжение с матричной РНК). Эти проблемы были решены путём химической модификации миРНК и использованием различных систем доставки, повышающих биодоступность и стабильность, что позволило успешно внедрить препараты в клиническую практику.

На сегодняшний день большинство успешных стратегий с использованием миРНК направлено на заболевания печени и злокачественные опухоли [7, 8], так как в опухолевых участках и в печени миРНК могут накапливаться в концентрациях на 20–40% выше, чем в нормальной ткани [9]. Объясняется это тем, что после всасывания миРНК обычно быстро попадают в системный кровоток [10], их внутриклеточное место действия требует проникновения в сосудистый эндотелий, что ограничено анионным зарядом миРНК. Проникновение в эндотелий зависит от размера капиллярных пор, который является пределом максимального размера частиц. В печени имеются синусоидальные (прерывистые) капилляры, обеспечивающие обмен макромолекул и более лёгкий доступ для миРНК [11]. При этом миРНК могут накапливаться и в других местах с фенестрированными «негерметичными» капиллярами, например, в опухолях, где быстрый ангиогенез и прерывистость эндотелия способствуют проникновению. Накопление миРНК в печени и других местах с фенестрированными капиллярами также может привести к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР), когда терапевтической мишенью являются другие системные участки [12]. Опасение вызывает длительность действия лекарственного средства и сложность обратного развития НЛР. Но, если сравнивать миРНК с другими методами сайленсинга генов, например, с использованием антисмысловых олигонуклеотидов[1], преимущество миРНК становится очевидным. Антисмысловые олигонуклеотиды менее стабильны, чем миРНК, но проникают в клетки более эффективно, при этом вызывая развитие толерантности, что связано с увеличением транскрипции и продукции пре-мРНК после связывания антисмыслового олигонуклеотида с мРНК-мишенью. Это сокращает продолжительность их действия и требует более частого введения [13].

[1] **Антисмысловые олигонуклеотиды** — химически модифицированные одноцепочечные молекулы (8–50 нуклеотидов) — связываются с комплементарными специфическими мРНК посредством сопряжения оснований. Приводят к посттранскрипционному «глушению» генов либо за счёт сопряжения оснований и расщепления специфической мРНК РНКазой Н, либо за счёт захвата целевой мРНК и блокирования взаимодействия с РНК-связывающими белками и, соответственно, трансляции мРНК.

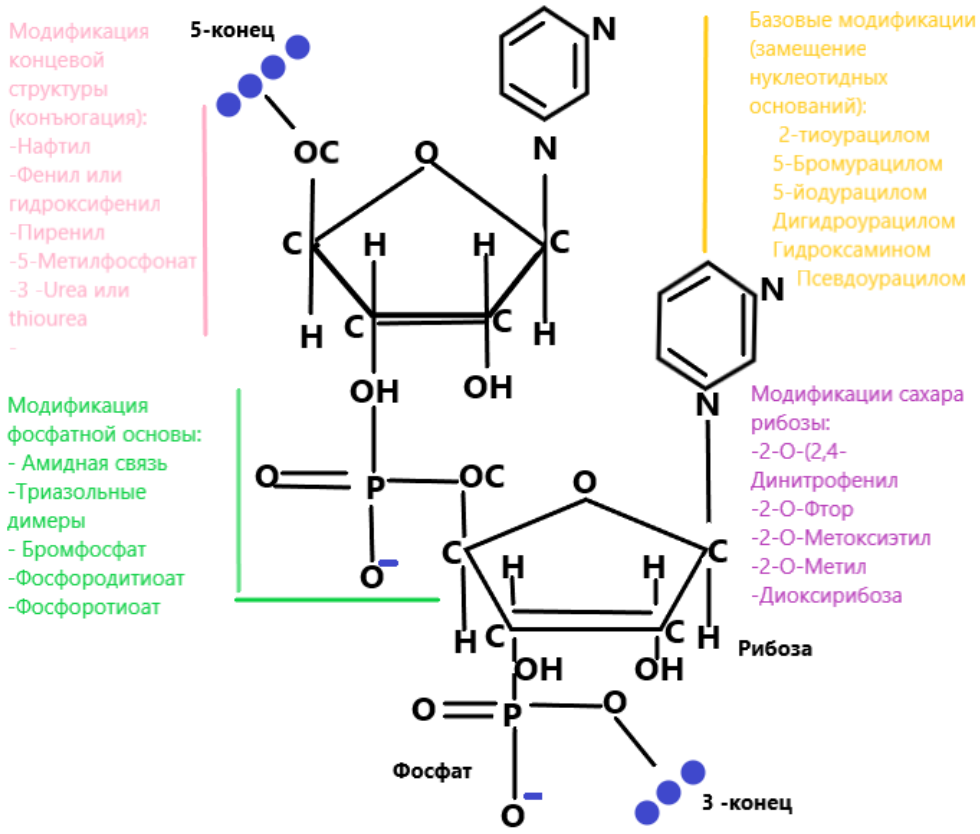

Рис. 2. Химические модификации малой интерферирующей РНК
Figure 2. Chemical modifications of small interfering RNA

Технологические достижения: модификации миРНК / Technological advances: siRNA modifications

Чтобы обеспечить подходящий фармакологический профиль для системной терапии и максимальную эффективность, необходимо модифицировать «голые» миРНК. Это достигается либо химической модификацией, либо использованием различных систем доставки для повышения стабильности и биодоступности миРНК.

Химическая модификация миРНК включает модификацию сахаров, фосфатной основы и оснований олигорибонуклеотидов, а также модификацию концевых участков и структуры дуплекса [14–19] (см. рис. 2).

Системы доставки миРНК / siRNA delivery systems

миРНК должны избегать клиренса в нецелевых органах и тканях, обладать способностью проникать в нужные ткани и клетки-мишени и взаимодействовать с ними, не вызывая вредных иммунных реакций и других НЛР [20], поэтому были разработаны специальные системы доставки: вирусные и невирусные (см. рис. 3).

Вирусные системы доставки миРНК используют целый ряд вирусных векторов, таких как ретровирусы, лентивирусы и аденовирусы, и обладают неотъемлемым преимуществом — высокой эффективностью трансфекции[2] клеток-мишеней [21]. Однако их эффективность и клиническое применение ограничены существующим иммунитетом реципиента к вирусным векторам, риском инициирования иммунного ответа в организме хозяина [22], что приводит к потере эффективности при последующем дозировании и неблагоприятным исходам, возможностью нежелательного встраивания в ДНК хозяина и затратами на производство безопасных векторов для использования человеком. В связи с этими ограничениями в настоящее время всё большее внимание уделяется невирусной доставке.

В настоящее время в терапии миРНК используются два невирусных метода доставки: конъюгация с лигандами, обеспечивающими более точечную доставку в нужные ткани и клетки, и инкапсуляция миРНК в везикулы [20].

[2] **Трансфекция** — это процесс доставки экзогенной ДНК или РНК в эукариотическую клетку.

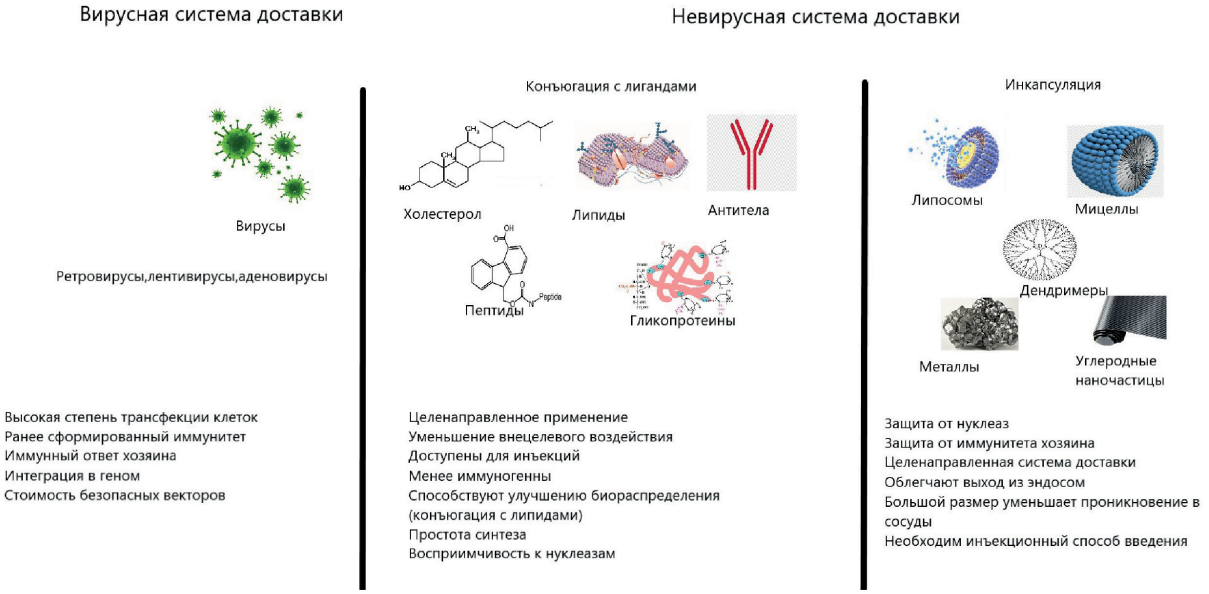

Рис. 3. Системы доставки миРНК
Figure 3. siRNA delivery systems

Лигандами для конъюгации являются: липофильные молекулы, пептиды, одноцепочечные олигонуклеотиды (аптамеры) и антитела [23]. Конъюгаты имеют естественные механизмы транспорта в клетку, усиливают фармакологические свойства миРНК, менее иммуногенны, высоко специфичны, быстро абсорбируются при внутривенном введении, имеют длительный период полураспада и низкую токсичность.

Внеклеточные везикулы являются эффективным эндогенным транспортом для переноса мРНК между клетками [24]. Этот подход успешно применяется для терапии миРНК, включая использование липосом, наноэмульсий, дендримеров и синтетических полимеров, а также наночастиц, полученных из металлов, оксидов металлов и материалов на основе углерода [21]. Наночастицы защищают миРНК от нуклеаз и воздействия иммунной системы хозяина, снижают почечный клиренс, способствуют эндоцитозу, опосредованному клеточному поглощению, обеспечивают возможность адресной доставки.

миРНК, одобренные для применения в мире / siRNAs approved for use worldwide

На данный момент в мире зарегистрированы 6 лекарственных средств миРНК терапии:

1. патисиран (2018 г.);
2. гивосиран (2019 г.);
3. лумасиран (2020 г.);
4. инклисиран (2021 г.);
5. вутрисиран (2022 г.);
6. недосиран (2023 г.).

Патисиран — первое лекарственное средство миРНК-терапии, нацеленное на транстиретин как дикого, так и мутантного типа и в настоящее время показан для внутривенного введения при полинейропатии (1 или 2 стадия) у пациентов с семейным транстиретиновым амилоидозом. Молекула патисирана представляет собой короткую двухцепную рибонуклеиновую кислоту (малую интерферирующую РНК), в которой ряд нуклеотидов модифицирован (расчётная доза: 300 мкг/кг — внутривенно 1 раз в сутки каждые 3 недели; максимальная доза — 30 мг).

Одна из цепей РНК препарата связывается с молекулой матричной РНК, считанной с гена TTR, что приводит к угнетению синтеза белка транстиретина. У пациентов, страдающих наследственной амилоидной полинейропатией в этом гене имеются мутации, которые приводят к патологической функции этого белка в печени, что и вызывает заболевание. Угнетение синтеза белка снижает его количество и имеет следствием уменьшение нарушений в нервной системе и в других органах.

Нежелательные лекарственные реакции патисирана: инфузионные реакции, снижение уровня витамина А (из-за снижения транстиретина), артралгия, диспепсия, одышка, повышенный риск инфекций, мышечные спазмы, периферические отёки и головокружение [25].

Вутрисиран — это миРНК, таргетированная против мРНК транстиретина мутантного и дикого типа, одобренная для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (также известного как семейная амилоидная полинейропатия).

Вутрисиран — двухцепочечный конъюгат, заглушающий ген миРНК — GalNAc, который вызывает деградацию мутантной мРНК TTR и мРНК дикого типа посредством РНК-интерференции путём связывания и заглушения мРНК, кодирующей белок, вызывающий заболевание (транстиретин), что приводит к снижению уровня сывороточного белка TTR и отложений белка TTR в тканях [26]. Способ введения: подкожно 1 раз в 3 месяц.

Гивосиран — это миРНК, нацеленная на синтазу 1 аминолевулиновой кислоты (ALAS1). Используется для лечения острой печёночной порфирии. При острой печёночной порфирии происходит повышение регуляции печёночной δ-аминолевулиновой кислоты синтазы 1 (ALAS1), что приводит к накоплению токсичных промежуточных продуктов гема — порфобилиногена и δ-аминолевулиновой кислоты (δ-ALA). Гивосиран ингибирует печёночный синтез ALAS1, снижая концентрацию порфобилиногена и δ-ALA [27].

Нежелательные лекарственные реакции: тошнота, реакции в месте введения.

Способ введения: подкожно.

Лумасиран — это миРНК, нацеленная на ген гидроксикислой оксидазы 1 (HAO1). Препарат показан для лечения первичной гипероксалурии 1 типа. Первичная гипероксалурия 1-го типа характеризуется повышенным образованием оксалата в печени, который откладывается в виде кристаллов в почках и других органах, вызывая их повреждение и дисфункцию, вследствие мутации в гене AGT, кодирующем фермент гликолят-оксидазы, метаболизирующей глиоксилат до пирувата и глицина, что приводит к накоплению глиоксилата. Лумасиран снижает синтез печёночного фермента гликолят-оксидазы с последующим уменьшением синтеза оксалата уменьшением синтеза оксалата [28].

Нежелательные лекарственные реакции: реакции в месте введения.

Способ введения: подкожно.

Недосиран — это миРНК, нацеленная на ген лактатдегидрогеназы A (LDHA), предназначенная для лечения первичной гипероксалурии 1 типа у пациентов с относительно сохранной функцией почек [28].

Способ введения: подкожно.

Инклисиран — это миРНК, таргетированная против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), назначаемая в дополнение к диете и максимально переносимой дозе статинов с целью дополнительного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или клиническим атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [29].

Рекомендуемая доза инклисирана составляет 284 мг в виде 1-кратной подкожной инъекции 1 раз в 3 месяц, затем 1 раз в 6 месяцев.

Способ введения: подкожно в область живота.

Ещё 3 лекарственных средства миРНК находятся на III фазе клинических исследований (см. табл. 1), 14 — на II фазе (см. табл. 2), ещё 5 проходят I фазу (см. табл. 3) испытаний в сумме по 12 нозологиям.

Таблица 1. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки III фаза
Table 1. Drugs using siRNA: in phase III development

Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
Фитусиран (ALN-AT3, Alnylam Pharmaceuticals / Sanofi)	Гемофилия A/B	Антитромбин; печень	Фаза III / продолжается	Остов (PsT [6]), сахар (2'-OMe [23], 2'-OF [21]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT03549871; NCT03417102; NCT03417245
Тиванизиран (SYL1001, Sylentis Pharmaceuticals)	Синдром сухого глаза	Рецептор TRPV1; глаз	Фаза III / продолжается	Отсутствует; голая миРНК; глазные капли для местного применения	NCT03108664; NCT04819269
Тепразиран (QPI-1002, Quark Pharmaceuticals)	Профилактика острого повреждения почек	p53; почки	Фаза III/ прекращена	Сахар (2'-OMэ [19]); голая миРНК; внутривенная инфузия	NCT03510897

Таблица 2. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки II фаза
Table 2. Drugs using siRNA: in phase II development

Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
ARO-AAT (Arrowhead Pharmaceuticals)	Дефицит альфа-1 антитрипсина	Альфа-1 антитрипсин; печень	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [6]), сахар (2'-OMe [31], 2'-OF [11]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT03362242; NCT03946449; NCT03945292
Белчесиран (Dicerna Pharmaceuticals)	Дефицит альфа-1 антитрипсина	Альфа-1 антитрипсин; печень	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [6], MeP [1]), сахар (2'-OMe [39], 2'-OF [15]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT04174118; NCT04764448; NCT05146882
Олпасиран (AMG 890, Amgen Biopharmaceuticals)	Гиперхолестеринемия	Аполипопротеины (A); печень	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [7]), сахар (2'-OMe [30], 2'-OF [11]), основание (дезоксиаденозин [1]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT04987320; NCT04270760
Зилебезиран (ALN-AGT01, Alnylam Pharmaceuticals)	Гипертония	Ангиотензиноген; печень	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [6]), сахар (2'-OMe [36], 2'-OF [7]); основание (тимидин [1]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT03934307; NCT04936035; NCT05103332
siG12D (Silenseed)	Рак поджелудочной железы	Онкоген KRAS G12D; опухоль	Фаза II / продолжается	Отсутствует; мини-биоразлагаемая полимерная матрица (LODER™); Доставка IL по рекомендациям США	NCT01188785; NCT01676259
Atu027 (Silence Therapeutics)	Распространённые солидные опухоли	Протеинкиназа N3; эндотелий сосудов	Фаза II / завершена	Сахар (2'-OMэ [нераскрыто]); липосомальные частицы; внутривенная инфузия	NCT00938574; NCT01808638
TKM-PLK1 (TKM 080301, Arbutus Biopharma)	Распространённые солидные опухоли	Белок поло-подобной киназы; опухоль	Фаза II / завершена	Сахар (2'-OMэ [нераскрыто]); LNP; внутривенная инфузия	NCT01437007; NCT02191878; NCT01262235
Бамосиран (SYL040012, Sylentis Pharmaceuticals)	Глаукома	2-адренергический рецептор; глаз	Фаза II / завершена	Термини (5'-тимидин [4]); голая миРНК; глазные капли для местного применения	NCT02250612
Цемдисиран (ALN-CC5, Alnylam Pharmaceuticals)	Заболевания, опосредованные комплементом	Комплемент C5; печень	Фаза II / продолжается	Остов (PsT [6]), сахар (2'-OMe [27], 2'-OF [17]), окончания (5'-тимидин [2]); конъюгат GalNAc; внутривенные инъекции	NCT03841448; NCT03303313
ND–L02-s0201 (BMS-986263, Бристоль-Майерс Сквибб)	Идиопатический лёгочный фиброз и фиброз печени	HSP47; лёгкие и печень	Фаза II / продолжается	Нераскрыто; липидные наночастицы, конъюгированные с ретиноидами; внутривенная инфузия	NCT01858935; NCT02227459; NCT03241264; NCT03538301
Кокираниб (STP705, мирнаомика)	Гипертрофические рубцы / келоиды	TGF 1 и COX-2; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / завершена	нераскрыто; сополимер гистидина и лизина в наночастицах; инъекция IL	NCT02956317

Таблица 2. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки II фаза
Table 2. Drugs using siRNA: in phase II development

Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
RXI-109 (RXi Pharmaceuticals)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / завершена	Нераскрыто; соединение с самоотправляющейся миРНК; инъекция IL	NCT01780077; NCT01640912; NCT02079168; NCT02030275
BMT101 (Hugel Pharma)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / продолжается	Нераскрыто; соединение миРНК, модифицированное холестерином; инъекция IL	NCT03133130; NCT04012099
OLX10010 (Olix Pharmaceuticals)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [4]), сахар (2'-O MoE [25]); соединение миРНК, модифицированное холестерином; инъекция IL	NCT03569267; NCT04877756

Таблица 3. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки I фаза
Table 3. Drugs using siRNA: in phase I development

Название ЛС	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
ALN-VSP02 (Alnylam Pharmaceuticals)	Распространённые солидные опухоли	VEGF-A и KSP; опухоль	Фаза I / завершена	миРНК1 (VEGF-A): Остов (PsT [2]), сахар (2'-OMe [9]); миРНК 2 (KSP): Остов (PsT [2]), сахар (2'-OMe [11]); основание (тимидин [4]); LNP; внутривенная инфузия	NCT01158079; NCT00882180
миРНК EphA2 (EPHARNA, онкологический центр доктора медицинских наук Андерсона)	Распространённые или рецидивирующие солидные опухоли	ТК рецептора EphA2; опухоль	Фаза I / продолжается	нераскрыто; LNP; внутривенная инфузия	NCT01591356
CEQ508 (Adhera Therapeutics)	Семейный аденоматозный полипоз	-катенин; слизистая оболочка кишечника	Фаза I / завершена	Нераскрытый; живой носитель Escherichia coli; вводимый перорально	-
SLN124 (Silence Therapeutics)	Железонасыщенные анемии	TMPRSS6; печень	Фаза I / продолжается	Сахар (2'-OMe [нераскрыто], 2'-ОФ [нераскрыто]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT04559971; NCT04718844
ALN-HSD (Alnylam Pharmaceuticals)	Неалкогольный стеатогепатит	HSD17B13; печень	Фаза I / продолжается	нераскрыто; конъюгат GalNAc; пероральная инъекция	NCT04565717

Выводы / Conclusions

Открытие РНК-интерференции в 1998 г. позволило разработать миРНК-лекарственные средства, способные нацеливаться на экспрессию практически любого отдельного гена или белка. Первоначально разработанные миРНК сталкивались с проблемами доставки лекарственного средства из-за технологических проблем и фармакологических барьеров внутренней биологической среды человека. Сейчас достижения в области молекулярной биотехнологии позволили разработать химически модифицированные миРНК с новыми стратегиями доставки.

На данный момент миРНК-терапия является самым перспективным и широко используемым методом «глушения» генов. Одобрены для применения 6 лекарственных средств для 4 нозологий: патисиран, гивосиран, лумасиран, инклисиран, вутрисиран, недосиран. 3 лекарственных средства находятся на III фазе клинических исследований, 14 — на II фазе, ещё 5 проходят I фазу испытаний в сумме по 12 нозологиям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.
Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование
Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Касимова А. Р. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.
The author declares no conflict of interest.

Financing
The work was carried out without sponsorship.

Participation of authors. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Motrinchuk ASh — text writing; Kasimova AR — text writing, editing, article design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку
e-mail: aitesha555@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-2863-792X

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6284-7133
РИНЦ SPIN-код: 3131–4385

ABOUT THE AUTHORS

Aiten S. Motrinchuk — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author
e-mail: aitesha555@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-2863-792X

Alina R. Kasimova — PhD, associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6284-7133
RSCI SPIN-code: 3131–4385

Литература / References

1. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol*. 2005 Feb 15;278(2):274-88. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.11.028.
2. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953 Apr 25;171(4356):737-8. doi: 10.1038/171737a0.
3. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. *Nature*. 1998 Feb 19;391(6669): 806-11. doi: 10.1038/35888.
4. Liu Y, Liu J, Quimbo A, Xia F, Yao J, Clamme JP, Zabludoff S, Zhang J, Ying W. Anti-HSP47 siRNA lipid nanoparticle ND-L02-s0201 reverses interstitial pulmonary fibrosis in preclinical rat models. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 7;7(2):00733-2020. doi: 10.1183/23120541.00733-2020.
5. Sheu-Gruttadauria J, MacRae IJ. Structural Foundations of RNA Silencing by Argonaute. *J Mol Biol*. 2017 Aug 18;429(17):2619-2639. doi: 10.1016/j.jmb.2017.07.018.
6. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnaw A, Simon A. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoa1609243.
7. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J, Anderson KE, Parker C, Silver SM, Keel SB, Wang JD, Stein PE, Harper P, Vassiliou D, Wang B, Phillips J, Ivanova A, Langendonk JG, Kauppinen R, Minder E, Horie Y, Penz C, Chen J, Liu S, Ko JJ, Sweetser MT, Garg P, Vaishnaw A, Kim JB, Simon AR, Gouya L; ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147.
8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa 1913805.
9. Leng Q, Woodle MC, Mixson AJ. Targeted Delivery of siRNA Therapeutics to Malignant Tumors. *J Drug Deliv*. 2017;2017:6971297. doi: 10.1155/2017/6971297.
10. Huang Y, Hong J, Zheng S, Ding Y, Guo S, Zhang H, Zhang X, Du Q, Liang Z. Elimination pathways of systemically delivered siRNA. *Mol Ther*. 2011 Feb;19(2):381-5. doi: 10.1038/mt. 2010.266.
11. Lau S, Graham B, Cao N, Boyd BJ, Pouton CW, White PJ. Enhanced extravasation, stability and in vivo cardiac gene silencing via in situ siRNA-albumin conjugation. *Molecular Pharmaceutics*. 2012;9(1):71-80. doi: 10.1021/mp2002522.
12. Sun Y, Zhao Y, Zhao X, Lee RJ, Teng L, Zhou C. Enhancing the Therapeutic Delivery of Oligonucleotides by Chemical Modification and Nanoparticle Encapsulation. *Molecules*. 2017; 22(10):1724. https://doi.org/10.3390/molecules22101724.
13. Cedillo I, Chreng D, Engle E, Chen L, McPherson AK, Rodriguez AA. Synthesis of 5'-GalNAc-Conjugated Oligonucleotides: A Comparison of Solid and Solution-Phase Conjugation Strategies. *Molecules*. 2017 Aug 15;22(8):1356. doi: 10.3390/ molecules22081356.
14. Selvam C, Mutisya D, Prakash S, Ranganna K, Thilagavathi R. Therapeutic potential of chemically modified siRNA: Recent trends. *Chem Biol Drug Des*. 2017 Nov;90(5):665-678. doi: 10.1111/ cbdd.12993.
15. Amarzguioui M, Holen T, Babaie E, Prydz H. Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA. *Nucleic Acids Res*. 2003 Jan 15;31(2):589-95. doi: 10.1093/nar/gkg147.
16. Wu J, Yang J, Cho WC, Zheng Y. Argonaute proteins: Structural features, functions and emerging roles. *J Adv Res*. 2020 Apr 29;24:317-324. doi: 10.1016/j.jare.2020.04.017.
17. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, Karikó K. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res*. 2010 Sep;38(17):5884-92. doi: 10.1093/nar/gkq347.
18. Selvam C, Mutisya D, Prakash S, Ranganna K, Thilagavathi R. Therapeutic potential of chemically modified siRNA: Recent trends. *Chem Biol Drug Des*. 2017 Nov;90(5):665-678. doi: 10.1111/ cbdd.12993.
19. Bramsen JB, Laursen MB, Damgaard CK, Lena SW, Babu BR, Wengel J et al. Improved silencing properties using small internally segmented interfering RNAs. *Nucleic Acids Research*. 2007;35(17):5886-5897. doi: 10.1093/nar/gkm548.
20. Cheng CJ, Tietjen GT, Saucier-Sawyer JK, Saltzman WM. A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Apr;14(4):239-47. doi: 10.1038/nrd4503.
21. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials* (Basel). 2017 Apr 5;7(4):77. doi: 10.3390/nano7040077.

22. Bryson TE, Anglin CM, Bridges PH, Cottle RN. Nuclease-Mediated Gene Therapies for Inherited Metabolic Diseases of the Liver. *Yale J Biol Med*. 2017 Dec 19;90(4):553-566.
23. Chernikov IV, Vlassov VV, Chernolovskaya EL. Current Development of siRNA Bioconjugates: From Research to the Clinic. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 26;10:444. doi: 10.3389/fphar.2019.00444.
24. Buck AH. Cells choose their words wisely. *Cell*. 2022 Mar 31;185(7):1114-1116. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.010.
25. Urits I, Swanson D, Swett MC, Patel A, Berardino K, Amgalan A, Berger AA, Kassem H, Kaye AD, Viswanath O. A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2020 Dec;9(2):301-315. doi: 10.1007/s40120-020-00208-1.
26. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, Garg P, Vaishnaw AK, Sweetser MT, Robbie GJ, Vest J. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Feb;109(2):372-382. doi: 10.1002/cpt.1974.
27. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs*. 2021 May;81(7):841-848. doi: 10.1007/s40265-021-01511-3.
28. Forbes TA, Brown BD, Lai C. Therapeutic RNA interference: A novel approach to the treatment of primary hyperoxaluria. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;88(6):2525-2538. doi: 10.1111/bcp.14925.
29. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong XB. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol*. 2021 Jul;189:114432. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114432.

УДК: 616.43
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-47
EDN: KPDTMA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

CC BY 4.0

Экономика контроля сахарного диабета 2типа на основе моделирования больших данных

Светличная С. В. [1], **Попович Л. Д.** [2]

[1] – Независимый Институт социальных инноваций (НИСИ), Москва, Российская Федерация
[2] – ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Ранее было установлено, что основные затраты при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) приходятся не на лекарственную коррекцию гликемии, а на лечение возникающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и непрямые расходы, особенно у лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования. Целью исследования являлось моделирование потенциальных клинических результатов реализации эффективных программ контроля СД 2 типа в связи с его влиянием на ССЗ и смертность при достижении целевого уровня HbA_{1c} и оценка экономических последствий в монетарном выражении.

Материалы и методы. Применена Оксфордская модель исследования UKPDS. Выполнено моделирование потенциальных эпидемиологических и экономических выгод при предотвращении случаев ССЗ и преждевременных смертей при прогнозируемом «переходе» пациентов из текущего состояния (уровень HbA_{1c} более 7,0%) в состояние с целевым уровнем HbA_{1c}. С помощью кластерного анализа с учётом трёх возрастных групп (до 40 лет, 40–59 лет, 60 лет и старше) и четырёх групп по уровням HbA_{1c}, с учётом информации о наличии ССЗ сформированы 48 кластерных групп. Для каждой из этих групп рассчитывались вероятности развития ССЗ в горизонте прогнозирования 10 лет. Рассчитывались DALY, YLL, YLD с учётом параметров, отражённых в глобальном бремени болезни. Учитывались средняя заработная плата, подушевой внутренний валовый продукт (ВВП) и другие показатели.

Результаты. Успешный контроль заболевания позволит в течение 10 лет сохранить 1,69 млн. лет жизни, что соответствует 115,93 годам на 100 тыс. населения в год. Анализ структуры DALY показывает, что потери при ССЗ в наибольшей степени вызваны смертью: показатель YLL составляет 97,6%. Прогнозируемое снижение заболеваемости и смертности от ССЗ может обеспечить ежегодное снижение на 17% общих потерь DALY. С учётом средней заработной платы и лет активного трудового периода для разных групп трудоспособного возраста сумма дополнительного вклада в экономику РФ оценивается в 197,8 млрд рублей за 10 лет. В метриках ВВП на душу населения выгода от применения эффективных программ контроля СД 2 типа составит 213,6 млрд руб. в год.

Заключение. Эффективные методы контроля СД 2 типа снижают риск возникновения и прогрессирования ССЗ и потому являются экономически оправданными, и могут рассматриваться как дополнительный источник бюджетных выгод, приводящий к снижению затрат на оказание медицинской помощи.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистых заболевания; оценка технологии здравоохранения; экономика здравоохранения; бремя болезни; непрямые расходы; лица трудоспособного возраста; большие данные

Для цитирования: Светличная С. В., Попович Л. Д. Экономика контроля сахарного диабета 2 типа на основе моделирования больших данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(1):14-23. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-47. EDN: KPDTMA

Поступила: 07.02.2024. **В доработанном виде:** 25.02.2024. **Принята к печати:** 12.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Economics of diabetes mellitus type 2control based on big data modeling

Svetlana V. Svetlichnaya [1], **Larissa D. Popovich** [2]

[1] – Independent Institute for Social Innovations (IISI), Moscow, Russian Federation
[2] – National Research University "Higher Scholl of Economics", Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. It has been done previously that the main expenditures in diabetes mellitus type 2 (DM2T) not related with glycemia correction, but they are spending on the cardiovascular diseases (CVDs) of DM2T and indirect costs of CVDs in work-aged patients.

Objective. Modelling of potential clinical and economic results of effective programs for DM2T control realizations and their influence on CVDs and mortality in case of HbA_{1c} targets reached.

Materials and methods. The Oxford UKPDS model has been used for epidemiologic and economic benefits in cases of decreased CVDs and premature deaths due to more effective control of DM2T. We created 48 cluster groups of patients based on age (less 40 y. o., 40–60 y. o., 60+ y. o.) and HbA_{1c} levels and CVDs anamnesis. The probability of CVDs over 10 years was calculated for each cluster. Subsequently, DALY, YLL, and YLD have also been defined. Average salary, GDP per capita, etc. were used for the analysis.

Results. Successful control of DM2T can lead to saving 1.69 billion YLL, or 115.93 years per 100th of people annually. The prognosis for CVD morbidity and mortality decreasing due to more effective DM2T control can decrease DALY loss by 17%. The effect on the Russian economy in this case can be evaluated as 197,8 billion RUR over 10 years (based on salary level). The benefit in the GDP per capita metric is higher — 213.6 billion RUR annually.

Conclusion. Effective methods of DM2T control can reduce the risk of CVD occurrence and progression; therefore, they are economically justified and can be considered as an additional source of budgetary benefits, leading to lower medical care costs.

Keywords: diabetes mellitus type 2; cardiovascular diseases; health technology assessment; health care system economics; burden of diseases; indirect costs; work-aged patients; big data

For citations: Svetlichnaya SV, Popovich LD. Economics of diabetes mellitus type 2 control based on big data modeling. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(1):14-23. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-47. EDN: KPDTMA

Received: 07.02.2024. **Revision received:** 25.02.2024. **Accepted:** 12.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с эпидемическими темпами роста распространённости. Распространённость СД 2 типа в нашей стране была не менее 5,4%, а ещё более 19% населения находилось в состоянии «предиабета» в 2015 г. [1]. В 2021 г. распространённость СД 2 типа по сравнению с 2016 г. увеличилась с 2 709 до 3 022 на 100 тыс. населения, смертность у этих больных также возросла с 87,7 до 93,9 на 100 тыс. населения, главным образом, за счёт сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выступающих в качестве осложнений болезни (52% смертей при СД 2 типа связаны с ССЗ) [2]. Несмотря на внедрение в лечебную практику современных технологий лечения, контроль заболеваний был недостаточен, с чем и связана такая статистика осложнений. Доля больных с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7,0% (что считается хорошим показателем контроля) составляла не более 53%, а ещё более 8% находились в зоне повышенного риска ССЗ с уровнем HbA_{1c} более 9,0%. При этом показано, что снижение повышенного уровня HbA_{1c} на 1% уменьшает риск развития острого инфаркта миокарда на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43% и ишемического инсульта на 12% [3].

Диабет — основной фактор риска развития ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, которые являются первой и второй по значимости причиной глобального бремени болезней [4, 5]. Основные затраты при СД 2 типа приходятся не на лекарственную коррекцию гликемии, а на лечение возникающих ССЗ и непрямых расходов, связанных с ними, особенно у лиц трудоспособного возраста. Так, расходы на одного пациента с контролируемым СД 2 типа (HbA_{1c} 6,5%) в 3 раза меньше, чем в случае высокого риска ССЗ (HbA_{1c} 9,5% и выше) [6]. Авторами настоящего исследования ранее было показано, что за 10-летний период расходы на здравоохранение, связанные с необходимостью лечения сердечно-сосудистых осложнений, могут быть снижены на 14,7 млрд руб. Экономия на выплате социальных трансфертов при инвалидизации за этот период может составить 53 млрд руб. Снижение производственных потерь, обусловленных преждевременной смертностью и ранним выходом на пенсию по инвалидности, может составить 138,5 млрд руб. Таким образом, общий объём получаемых государством экономических выгод от достижения целевых показателей контроля СД 2 типа может составить за рассматриваемый период 206,2 млрд руб. [7].

Вместе с тем, существенные изменения последнего времени диктуют необходимость обновления подходов к оценке экономических последствий контроля заболевания, тем более что появились как современные способы лекарственного лечения, так и технологии эффективного контроля, позволяющие без увеличения дозировок, например, аналогов инсулина, снизить уровень HbA_{1c} до целевых значений, тем самым, вероятность возникновения или прогрессирования ССЗ [8].

Цель исследования / Objective

Целью настоящего исследования являлось моделирование потенциальных клинических результатов реализации эффективных программ контроля СД 2 типа в связи с его влиянием на ССЗ и смертность при достижении целевого уровня HbA_{1c} и оценка экономических последствий в монетарном выражении.

Материалы и методы / Materials and methods

Работа выполнена на основе аналитического отчёта по Федеральному регистру сахарного диабета (ФРСД) (https://diaregistry.ru/), реализуемого ГНЦ

РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с ЗАО «Астон Консалтинг». Данный отчёт подготовлен техническим оператором работ ЗАО «Астон Консалтинг» на основании обезличенных агрегированных данных. Проведены анализ распределения больных в зависимости от степени компенсации СД 2 типа (по уровням HbA_{1c}), а также оценка рисков возникновения ССЗ (по состоянию на 2022 г.). С этой целью использована модель «Проспективного исследования сахарного диабета в Великобритании» (*англ.* The UK Prospective Diabetes Study; UKPDS) [9]. Оценивались потенциальные эпидемиологические выгоды, которыми считались предотвращённые случаи ССЗ и преждевременных смертей при прогнозируемом «переходе» пациентов из текущего состояния (уровень HbA_{1c} более 7,0%) в состояние с целевым уровнем HbA_{1c}.

Итоговые эпидемиологические выгоды, которые можно ожидать в реальной когорте больных, зависят от сочетания факторов риска. При этом результаты, полученные на модельных выборках могут быть использованы для экстраполяции результатов на реальную когорту любой величины.

Регистровые данные ФРСД, использованные в Модели: доля женщин составила 67,2%, из них в трудоспособном возрасте — 18,2%; доля мужчин — 32,8%, из них в трудоспособном возрасте — 37,8%. Среди женщин доля лиц с компенсированным СД 2 типа 52,0%, среди мужчин — 44,3%. Среди женщин доля лиц с ССЗ составила 67,5%, среди мужчин — 64,7%. Характеристика когорты, по которой проводилась экстраполяция моделирования, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по обезличенным данным Федерального регистра сахарного диабета для Модели
Table 1. Distribution of patients according to anonymized Diabetes mellitus registry data for the Model

Возрастные группы	HbA_{1c} до 6,9%		HbA_{1c} 7–7,9%		HbA_{1c} 8–8,9%		HbA_{1c} 9+%		Всего
	без ССЗ	с ССЗ	без ССЗ	с ССЗ	без ССЗ	с ССЗ	без ССЗ	с ССЗ	
Женщины									
до 40 лет	5958	3585	2810	1669	839	629	933	778	17201
40–60 лет	59983	80967	35654	47283	9008	16180	9178	18920	277173
60+ лет	215153	476694	137717	293117	28723	85638	19430	68195	1324667
Всего женщин	281094	561246	176181	342069	38570	102447	29541	87893	1619041
Соотношение	1,00	1,99	1,00	1,94	1,00	2,66	1,00	2,96	
Мужчины									
до 40 лет	4833	3328	2965	1978	936	807	1315	1187	17349
40–60 лет	45347	54211	30895	104626	8471	12986	9633	15012	281181
60+ лет	87154	154289	61318	104626	14284	31736	10796	26100	490303
Всего мужчин	137334	211828	95178	211230	23691	45529	21744	42299	788833
Соотношение	1,00	1,54	1,00	2,22	1,00	1,92	1,00	1,95	
ИТОГО оба пола	418428	831467	271359	553299	62261	147976	51285	130192	2407874
Соотношение	1,0	1,99	1,00	2,04	1,00	2,38	1,00	2,54	

Примечания: HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.
Notes: HbA_{1c} – glycated hemoglobin; CVD – cardiovascular diseases.

Модель оценивает вероятность возникновения событий ССЗ на основе таких исходных параметров как пол, возраст, уровень холестерина, липиды, систолическое давление, индекс массы тела, статус по курению, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Их сочетание позволяет сформировать несколько тысяч «портретов». В настоящем исследовании в качестве исходных параметров рассматривались сочетания ограниченного числа характеристик: пол, возраст, уровень HbA_{1c}, наличие или отсутствие ССЗ. Агрегация данных с помощью кластерного анализа отдельно для женщин и мужчин с учётом трёх возрастных групп (до 40 лет, 40–59 лет и 60 лет и старше) и четырёх групп, различающихся по уровням HbA_{1c}, а также с учётом информации о наличии ССЗ позволила сформировать 48 кластерных групп.

Для каждой из этих групп рассчитывались вероятности развития сердечно-сосудистых событий в горизонте прогнозирования 10 лет. Эпидемио-

логический эффект успешного контроля по HbA_{1c} у разных категорий больных СД 2 типа выражался в показателях предотвращённых ССЗ и не произошедших случаев смерти. Интегральным показателем сохранённых лет жизни и лет, проведённых без болезни, был параметр DALYs (*англ*. Disability-Adjusted Life Years), рассчитанный как сумма лет жизни, утраченных в результате преждевременной смерти YLL (*англ*. Years of Life Lost) и количества лет, прожитых в состоянии болезни и/или инвалидности YLD (*англ*. Years of healthy Life lost due to Disability) [10, 11]. Для расчёта показателя YLL оценивалось количество недожитых лет относительно величины продолжительности жизни. В проекте «Глобальное бремя болезней» (*англ*. Global Burden of Disease; GBD) [11] в качестве показателя продолжительности жизни принято значение 87,1 год [11]. Для внутрироссийских расчётов в рамках настоящего исследования было использовано целевое значение ожидаемой продолжительности жизни в 2030 году — 80 лет. Для использованных в Модели возрастных групп было принято три варианта показателя недожитых лет: 40 лет для возрастной группы «до 40 лет», 30 лет для группы «от 40 до 59 лет» и 10 лет для группы «60 лет и старше» без разделения по полу.

Показатель YLD представляет собой произведение количества заболеваний, величины временно́го периода нездоровья в метриках лет жизни и величины весового коэффициента болезни (*англ*. Disease Weight; DW), отражающего степень утраты здоровья и тяжесть течения той или иной болезни. Если речь идёт о заболевании, то DW принимает значения меньше нуля, и единицы, если заболевание завершилось смертью. Для оценки тяжести потерь здоровой жизни при ССЗ были использованы DW трёх ССЗ из проекта GBD: инфаркта миокарда, ишемического инсульта и хронической сердечной недостаточности. В Модели, где больные с СД 2 типа сгруппированы по возрасту и наличию или ССЗ (но тяжесть заболевания неизвестна), была принята следующая гипотеза:

- для лиц в возрасте менее 40 лет применяются коэффициенты лёгкой степени тяжести;
- для лиц в возрасте 40–59 лет — средней степени тяжести;
- для старших возрастов — тяжёлой степени тяжести.

Величины временны́х потерь лет жизни и здоровья в связи с ССЗ различаются для разных нозологий. Так, по данным GBD, в России в среднем временны́е потери здоровья в связи с ишемическим инсультом составляют 484 дня (1,325 года), для инфаркта миокарда минимальный показатель составляет 65 дней (0,18 года), для хронической сердечной недостаточности 174 дня (0,48 года). Учитывая, что информация, представленная в ФРСД, не даёт возможности оценить нозологическую структуру ССЗ, в Модели для упрощения расчётов принята гипотеза о том, что средняя величина временно́й «стоимости» сердечно-сосудистой патологии для больных диабетом составляет 1 год.

На первом этапе расчёты эпидемиологического эффекта от улучшения контроля заболевания проводились в условных когортах из 1000 больных в каждой группе. Далее полученные результаты экстраполировались на данные ФРСД. В Модели проводилось сравнение двух сценариев:

1. реализация программы, позволяющей достичь целевых показателей управления СД 2 типа (показатели состояния здоровья больных соответствуют целевым значениям);
2. сценария сложившейся реальной клинической практики (обезличенные показатели отчёта по ФРСД на 01.01.2023 г.).

Целевые показатели формировались на основе российских рекомендаций [12].

Для расчёта экономических выгод от улучшения контроля СД 2 типа в группе больных трудоспособного возраста использовался показатель средней заработной платы. Для расчёта величины заработной платы, сохранённой за счёт предотвращённых смертей, использованы данные о количестве спасённых лет жизни, средняя величина заработной платы в РФ в 2019 году, число сохранённых активных[1] лет трудоспособного периода. Расчёт средней заработной платы в горизонте 10 лет производился с учётом ежегодной инфляции 4% отдельно мужчин и женщин в возрасте от 30 до 60 лет, по группе «специалистов среднего уровня» [13].

Дополнительно определялись экономические выгоды в метриках подушевого ВВП и подушевого дохода. Этот расчёт позволял охватить анализом все категории больных, а не только лиц трудоспособного возраста, и оценить макроэкономические выгоды общества в целом при улучшении контроля СД 2 типа.

Результаты / Results

В среднем при условии достижения больными с СД 2 типа целевого значения HbA_{1c} число предотвращённых новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний составляет 30 на 1000 человек у женщин и 33 на 1000 мужчин. Кроме того, чем выше изначальный уровень HbA_{1c}, а затем в результате лечения достигнуты целевые значения, тем выше

[1] При условии, что активный возраст для женщин — до 60 лет, для мужчин — до 65 лет.

количество предотвращённых случаев ССЗ. Наличие хотя бы одного ССЗ у больного СД 2 типа, достигшего целевого значения HbA_{1c}, также увеличивает число предотвращённых новых случаев заболеваний.

Число предотвращённых случаев смерти у женщин, не имеющих целевой уровень HbA_{1c} (недостаточный контроль СД 2 типа), может быть выше, чем у мужчин, особенно это касается старших возрастов. Однако, наибольшее различие наблюдается между группами больных, имеющих и не имеющих в анамнезе ССЗ. Эффективный контроль СД 2 типа существенно снижает смертность у больных СД 2 типа, уже имеющих ССЗ. При этом у женщин этот фактор играет даже бóльшую роль. Вместе с тем, моделирование показало, что среди мужчин трудоспособного возраста, до 60% предотвращённых смертей прогнозируется на первые 5 лет эффективного контроля заболевания (!).

Таким образом, очевидна важность мер по контролю СД 2 типа, в том числе с помощью современных технологий лечения, именно у категорий больных с дополнительными факторами риска, таких как наличие ССЗ.

Представленные прогнозные данные получены на условной модели, в которой каждая из 48 групп состояла из 1000 человек. Результаты моделирования на основе данных ФРСД (см. табл. 1) отвечают тем же трендам, но показывают несколько иные соотношения (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Число предотвращённых случаев ССЗ в течение 10 лет (моделирование)
Table 2. Number of CVD cases averted over 10 years (simulation)

Группы больных сахарным диабетом 2 типа	Кол-во случаев ССЗ, всего	В том числе		Доля в общем количестве случаев, %	В том числе	
		Среди мужчин	Среди женщин		Среди мужчин	Среди женщин
Все	99948	32150	67798	100	100	100
Имеющие ССЗ	84056	27286	56770	84,1	84,9	83,7
Не имеющие ССЗ	15892	4865	11027	15,9	15,1	16,3
Трудоспособного возраста	20797	10856	9941	20,8	33,8	14,7
Старше трудоспособного возраста	79151	21294	57857	79,2	66,2	85,3
С компенсированным HbA_{1c}	46904	12623	34281	46,9	39,3	50,6
С некомпенсированным HbA_{1c}	53044	19527	33517	53,1	60,7	49,4

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.
Notes: CVD – cardiovascular disease; HbA_{1c} – glycated hemoglobin.

Таблица 3. Количество предотвращённых случаев смерти в течение 10 лет (моделирование)
Table 3. Number of deaths averted over 10 years (simulation)

Группы больных сахарным диабетом 2 типа	Кол-во случаев смерти всего	В том числе		Доля в общем количестве случаев, %	В том числе%	
		мужчины	женщины		Среди мужчин	Среди женщин
Все больные	124871	36365	88506	100	100	100
Больные, имеющие ССЗ	109662	31370	78292	87,8	86,3	88,5
Больные, не имеющие ССЗ	15209	4995	10214	12,2	13,7	11,5
Больные трудоспособного возраста	20275	10850	9425	16,2	29,8	10,6
Больные старше трудоспособного возраста	104596	25515	79081	83,8	70,2	89,4
Больные с целевым уровнем HbA_{1c}	60721	15535	45186	48,6	42,7	51,0
Больные с HbA_{1c} выше целевых значения	64150	20830	43320	51,4	57,3	49,0

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.
Notes: CVD – cardiovascular disease; HbA_{1c} – glycated hemoglobin.

Экстраполяция результатов моделирования на общие данные ФРСД (2,4 млн. пациентов) показала, что контроль СД 2 типа чаще всего может предотвратить развитие смерти и дополнительного ССЗ у больных, уже имеющих один из видов сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин и у мужчин старше трудоспособного возраста, а также у мужчин с HbA_{1c} выше целевого значения (табл. 2 и 3).

Прогнозируемое потенциальное число предотвращённых ССЗ составило 99948 случаев. Это означает, что в среднем у 4,2% больных с СД 2 типа не разовьётся осложнение в виде ССЗ в горизонте 10 лет прогнозирования при условии достижения целевых значений HbA_{1c}. Число же предотвращённых смертей среди лиц, в отношении которых проводилась экстраполяция, оценивается в 124871 случаев. Это означает, что в среднем 5,2% больных с СД 2 типа сможет избежать преждевременной смерти от ССЗ в перспективе 10 лет.

Расчётный интегральный показатель сохранённых лет жизни (DALY) и его составляющие приведены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели сохранённых лет жизни за счёт предотвращения случаев ССЗ и случаев преждевременной смерти в горизонте 10 лет (расчёт на 2,407 млн. чел.)
Table 4. Indicators of years of life saved due to the prevention of CVD cases and cases of premature death over a 10–year horizon (calculated for 2.407 million people)

Возрастные группы	DALY, лет	В том числе, лет	
		YLL	YLD
до 40 лет	11934,8	11913,5	21,3
40-59лет	600811,0	599329,2	1481,8
60+лет	1085023,5	1045958,8	39064,6
Сумма сохранённых лет жизни	1697769,3	1657201,5	40567,7

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.
Note: CVD – cardiovascular disease.

Как видно из полученных расчётов, успешный контроль заболевания позволит в течение 10 лет сохранить 1,69 млн. лет жизни. Анализ структуры DALY показывает, что потери при ССЗ в наибольшей степени вызваны смертью: показатель YLL составляет 97,6%. По данным GBD, в мире при общих потерях в связи с ССЗ, оцениваемых в 393 млн. лет, величина YLL составляет 359 млн. лет или 91,3% [14]. Таким образом, максимальные общественные выгоды при борьбе с ССЗ связаны, прежде всего, со снижением смертности.

По результатам моделирования, при сложившейся структуре больных СД 2 типа, в которой доля больных старших возрастов превалирует и составляет 75%, наибольшие выгоды при улучшении контроля заболевания возможно получить за счет этой группы (показатель достигает 63,9%). Моделирование также показало, что 65% величины YLL атрибутировано к женщинам; 46,2% величины YLL обеспечивают компенсированные группы больных; 88,5% величины YLL может быть получено за счёт улучшения контроля среди больных, уже имеющих как минимум одно ССЗ.

Всего было отобрано 12 регионов Российской Федерации (2022 г.) с учётом качества информации (см. табл. 5). Наибольший показатель сохранённых лет на 1000 больных рассчитан нами для Архангельской области — 849,78 лет, низкий — для Воронежской области — 661,20 лет (средний по стране — 705,09 лет на 1000 больных). Анализ показал, что практически во всех рассмотренных регионах от трети и выше потерь DALY (от 34,2% в Алтайском крае до 38,7% в Тюменской области) приходится на лиц трудоспособного возраста. При этом общие экономические выгоды от сокращения ССЗ и числа смертей, оценённые с помощью метрик ВРП или величины среднего дохода на душу населения, зависят от региональных экономик. Так, наибольшие выгоды в метрике ВРП подсчитаны для Тюменской области — 274,6 млн. рублей на 1000 больных с СД 2 типа в год, что выше среднероссийского показателя в 3 раза. Меньше экономические выгоды определены в Саратовской области, как в метриках ВРП — 35,7 млн. рублей на 1000 больных в год, так и в метриках подушевого дохода — 29,2 млн. рублей.

В Пензенской области при сходных с Саратовской областью экономических показателях ВРП и доходов населения выгода несколько выше (37,5 млн. рублей в метриках ВРП и 32,4 млн. рублей в метрике доходов населения) за счет несколько лучшего контроля заболевания (по HbA_{1c} данным). Ещё один регион — Алтайский край — имеет невысокие показатели ВРП и доходов населения, но

за счёт неплохого управления СД 2 типа[2] показал потенциальные выгоды в метрике ВРП на уровне 37 млн. рублей в год на 1000 больных.

Интересно отметить, что при анализе структуры лекарственной терапии среди представленных в табл. 5 регионов наблюдается устойчивая тенденция к тому, что там, где при инсулинотерапии преобладают аналоги инсулина, доля компенсированных пациентов выше вне зависимости от наличия ССЗ. Так, например, в субъекте федерации, где отмечено преобладание аналогов инсулина различной продолжительности действия (83,9%) в структуре лечения СД 2 типа, отмечается высокий уровень компенсации (по HbA_{1c}) — таргетные показатели достигнуты у 77,3% больных без ССЗ и почти у половины больных с уже имеющимися ССЗ. Также важно, что в этом регионе высока доля пациентов, получающих современную сахароснижающую терапию в виде комбинации аналогов инсулина с препаратами аГПП-1. В этом регионе экономическая выгода будет определена в 1,4 млн руб. в год. Данное наблюдение демонстрирует важность успешного контроля заболевания с точки зрения влияния современных методов сахароснижающей терапии на количество компенсированных по уровню HbA_{1c} пациентов.

Таблица 5. DALY и экономические выгоды от снижения ССЗ и смертности при прогнозировании улучшения контроля СД 2 типа в отдельных регионах РФ
Table 5. DALYs and economic benefits from reducing CVD and mortality when predicting improved control of diabetes mellitus type 2 in selected regions of the Russian Federation

Регионы	DALY, предотвращённые потери лет			Экономические выгода на 1000 больных в год, млн. руб.	
	на 1000 больных, лет	всего, лет	доля для лиц трудоспособного возраста, %	в метрике — ВРП на душу	в метрике — доход на душу
Архангельская область	849,78	36448,09	35,3%	96,08	59,16
Алтайский край	833,30	59787,38	34,2%	37,06	37,39
Ярославская область	800,56	38936,93	34,8%	53,75	43,87
Новосибирская область	800,40	60684,52	34,0	55,83	45,95
Тюменская область	764,19	46096,54	38,7	274,58	64,76
Карелия Республика	758,44	11927,97	38,4	67,18	48,67
Пензенская область	745,93	39073,91	35,3	37,52	32,36
Курская область	742,57	27120,18	36,3	55,93	40,23
Вологодская область	713,64	19836,39	34,7	75,55	36,41
Саратовская область	703,66	52931,49	35,0	35,73	29,19
Амурская область	673,47	16935,86	35,5	55,24	43,56
Воронежская область	661,20	50472,33	34,9	43,37	37,44
РФ, среднее	705,09	1697769,25	36,1	88,69	45,73

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ВРП — валовый региональный продукт.
Notes: CVD — cardiovascular disease; GRP — gross regional product.

Моделирование показало, что за 10 лет в РФ можно сократить потери DALY на 1697769,25 лет, что соответствует 115,93 годам на 100 тыс. населения в год. Для сравнения: в 2021 году в России показатель DALY по причине СД 2 типа составил 671,3 года на 100 тыс. населения [14]. Таким образом, прогнозируемое снижение заболеваемости и смертности от ССЗ может обеспечить ежегодное снижение на 17% общих потерь DALY при СД 2 типа.

С учетом средней заработной платы и лет активного трудового периода для разных групп трудоспособного возраста сумма дополнительного вклада в экономику РФ оценивается в 197,8 млрд. рублей за 10 лет. Таким образом, средний ежегодный вклад в экономику может составить 19,8 млрд. рублей.

[2] В Алтайском крае доля компенсированных больных — 57%, в Пензенской области — 37%.

Дополнительно проводилась оценка экономических выгод в метриках подушевого ВВП (при величине ВВП в 2022 году в 1,534 трлн. рублей, и численности населения на 01.01.2023 г. в 146447424 человек), величина ВВП на душу населения в 2022 г составила 1,047 млн. руб. Расчёт потенциальной экономической выгоды от эффективного контроля заболевания у 2,4 млн. больных трудоспособного возраста, включённых в ФРСД, показывает, что она от сохранённых лет жизни в связи с предотвращёнными сердечно-сосудистыми событиями в метрике ВВП на душу населения может составить 2,135 трлн. руб. за 10 лет или 213,6 млрд. руб. в среднем в год.

Обсуждение / Discussion

Пять проспективных рандомизированных контролируемых исследований [15] с участием 33040 человек, проводившихся для оценки влияния эффективного контроля СД 2 типа на смертность и сердечно-сосудистые исходы по сравнению со стандартным режимом, показали, что интенсивный гликемический контроль снижает частоту нефатальных инфарктов миокарда на 17% (отношение шансов 0,83, 95% ДИ 0,75–0,93) и случаев ишемической болезни сердца на 15% (0,85, 0,77–0,93). Метаанализ двадцати шести исследований [16] со средним периодом наблюдения 2,2–16 лет показал, что объединенный относительный риск, связанный с повышением уровня HbA_{1c} на 1% при СД 2 типа, составил 1,15 (95% ДИ, 1,11–1,20) для смертности от всех причин и 1,17 (95% ДИ, 1,12–1,23) для ССЗ.

Примененная в настоящем исследовании модель UKPDS позволила получить следующие прогнозные результаты: при условии лучшего контроля СД 2 типа половиной больных, включенных в ФРСД, число предотвращённых смертей за 10 лет может составить 124871 случаев. Это соответствует показателю смертности в 83,6 случаев на 100 тыс. населения за 10 лет или в среднем по 8,4 случая ежегодно. Если смертность среди больных с СД 2 типа в России в 2022 году составляла 86,1 случаев на 100 тыс. населения [17], то HbA_{1c} у половины больных СД 2 типа, включенных в ФРСД на 01.01.2023 г., позволил бы снизить показатель смертности на 9,7%.

Анализ чувствительности модели позволил дополнительно установить, что увеличение доли больных СД 2 в трудоспособном возрасте повышает потенциальную выгоду от успешного контроля заболевания. При этом рост на 10% доли женщин трудоспособного возраста среди тех, кто достиг целевых значений, приводит к росту показателя предотвращённых потерь в метриках DALY на 7,2%, а среди мужчин — к росту на 7,4%. Среди лиц старшего возраста увеличение их доли в исследуемой когорте на 10% приводит к меньшему росту показателя предотвращённых потерь лет жизни: на 2,6% в мужской когорте и на 2,8% — в женской когорте.

Учитывая, что наличие ССЗ у больных СД 2 типа увеличивает прямые медицинские затраты на 38,7% [6], снижение числа ССЗ при эффективном контроле заболевания может рассматриваться как дополнительный источник снижения затрат на оказание медицинской помощи.

Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии контроля рассмотренного заболевания для системы здравоохранения. Однако при всей их весомости их нельзя считать полными. Во-первых, любая модель не может отражать исследуемый объект всеобъемлюще. Во-вторых, появление новых средств и методов контроля может влиять на риски развития и протекания тех или иных заболеваний. В-третьих, база данных UKPDS, лежащая в основе модельных расчётов вероятности исходов для разных групп больных, формировалась задолго до пандемии COVID-19. Уже опубликованы результаты нескольких исследований [18, 19], которые показывают, что у больных после перенесённой коронавирусной инфекции риск возникновения ССЗ повышается. В частности, больные, пережившие первые 30 дней COVID-19, имели следующие повышенные риски: для инсульта (отношение рисков) HR = 1,52 (1,43, 1,62); мерцательной аритмии HR = 1,71 (1,64, 1,79); ишемической болезни HR = 1,66 (1,52, 1,80); сердечной недостаточности HR = 1,72 (1,65, 1,80); тромбоэмболических заболеваний HR = 2,39 (2,27, 2,51). Диабет может влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с COVID-19. Поэтому результаты проведённого моделирования в настоящих условиях можно считать консервативными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Светличная С. В. — разработка дизайна исследования, расчёты, анализ, написание статьи; Попович Л. Д. — концепция исследования, написание статьи и её редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Svetlichnaya SV — research design development, calculations, analysis, writing of the article; Popovich LD — research concept, writing, editing of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Светличная Светлана Валентиновна — Директор Независимого Института социальных инноваций, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-3977-819X

Попович Лариса Дмитриевна — к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: ldpopovich@hse.ru

https://orcid.org/0000-0002-4566-8704

РИНЦ SPIN-код: 6960–5528

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Svetlichnaya — Head of Independent Institute for Social Innovation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: svetlichnayasv@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-3977-819X

Larissa D. Popovich — PhD Biological Sci., Head of Institute of Health Care Economics in the National Research University “Higher Scholl of Economics”, Moscow, Russian Federation

e-mail: ldpopovich@hse.ru

https://orcid.org/0000-0002-4566-8704

RSCI SPIN-code: 6960–5528

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM2004116-17.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. 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):204-221. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM12759.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. Диабетический Атлас, 10–е издание, 2021 [IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition]. www.diabetesatlas.org
5. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, Unwin N, Wild SH, Williams R. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108086. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
6. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В., Белоусов Ю.Б., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Карпов О.И. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518-527. [Dedov I.I., Koncevaya A.V., Shestakova M.V., Belousov Yu.B., Balanova J.A., Khudyakov M.B., Karpov O.I. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):518-527.]. https://doi.org/10.14341/DM8153.
7. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа. Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2018. – (Серия WP8 «Государственное и муниципальное управление»). – 40 с. [Popovich L.D., Potapchik E.G., Svetlichnaya S.V. Assessing the economic benefits of implementing effective programs to combat type 2 diabetes. National research University "Higher School of Economics". M.: Publishing house. House of the Higher School of Economics, 2018. – (WP8 Series “State and Municipal Management”). – 40 s.].
8. Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Холмская Н.И., Хамражанов З.А., Милютин В.И., Шестакова М.В. Клиническая оценка внедрения первой пилотной Российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА». *Сахарный диабет*. 2023;26(1):30-38. [Galstyan G.R., Mayorov A.Y., Melniko-

va O.G., Holmskaya N.I., Hamradjanov Z.A., Milyutin V.I., Shestakova M.V. Clinical evaluation of the implementation of the first pilot Russian integrated program for an integrated approach to the management of diabetes mellitus “NORMA”. *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):30-38. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM13008.

9. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):1925-33. doi: 10.1007/s00125-013-2940-y.
10. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019 [Internet]. Department of Data and Analytics Division of Data, Analytics and Delivery for Impact WHO, Geneva, 2020 . URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ghodocuments/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf (обращение к ресурсу 12.11.2023).
11. Институт показателей и оценки здоровья, IHME, информационный ресурс: https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd (обращение к ресурсу 11.11.2023). [Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME (resource accessed 11/11/2023)].
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-157. [Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM13042.
13. Сборник "Труд и занятость в России", 2021 г. Росстат. Таблица 8.34. Trud_2021.pdf (rosstat.gov.ru) (обращение к ресурсу 11.11.2023). https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Trud_2021.pdf. [Collection "Labor and Employment in Russia", 2021. Rosstat. Table 8.34. Trud_2021.pdf (rosstat.gov.ru) (access to resource 11/11/2023).].
14. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: Lancet. 2023 Sep 30;402(10408):1132.
15. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1765-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
16. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551. doi: 10.1371/journal.pone.0042551.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123.]. https://doi.org/10.14341/DM13035.
18. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
19. Koyama AK, Imperatore G, Rolka DB, et al. Risk of Cardiovascular Disease After COVID-19 Diagnosis Among Adults With and Without Diabetes. *Journal of the American Heart Association*. 2023 Jul;12(13):e029696. DOI: 10.1161/jaha.123.029696.

УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-48
EDN: APSBCT

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

CC BY 4.0

Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути их решения

Радаева К. С. , **Мишинова С. А.**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Off-label использование лекарственных средств (ЛС) широко распространено в клинической практике. В ответ на возрастающий интерес к данной проблеме, Международное общество фармакоэпидемиологии (International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) разработало новые общие рекомендации по off-label назначению лекарств в клинической практике, подчёркивая важность доказательной медицины и способствуя прозрачности коммуникации между медицинскими работниками и пациентами.

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений об off-label назначении ЛС на основе рекомендаций ISPE (2023 г.).

Результаты. Были выделены 5 основных рекомендаций: поиск убедительных научных доказательств (включая использование данных реальной клинической практики), использование экспертных знаний при оценке и обобщении доказательств, строгая последовательность в формулировании рекомендаций, согласование использования лекарств off-label с исследованиями и укрепление сотрудничества между регуляторами, исследователями, врачами и фармацевтической промышленностью.

Выводы. Решение проблемы off-label использования ЛС требует комплексного подхода. Реализация этих инициатив позволит снизить риски, связанные с off-label применением, получить устойчивые научные доказательства и улучшить качество лечения пациентов.

Ключевые слова: off-label использование лекарственных средств; принятие решений; рекомендации; данные реальной клинической практики; клиническая фармакология; нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Радаева К. С., Мишинова С. А. Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути решения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(1):24-31. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-48. EDN: APSBCT

Поступила: 13.02.2024. **В доработанном виде:** 01.03.2024. **Принята к печати:** 13.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Current issues related to the off-label use of drugs and their potential solutions

Kseniia S. Radaeva , **Sofya A. Mishinova**

First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Off-label use of medications is a common practice in clinical settings. To address the growing interest in this issue, the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) has developed new general guidelines for off-label prescribing in clinical practice that emphasize the importance of evidence-based medicine and promote transparent communication between healthcare professionals and patients.

Objective. The aim of this work was to analyze and present key trends for optimizing off-label prescribing decisions based on the ISPE recommendations (2023).

Results. The report highlights five main recommendations: seeking strong scientific evidence, including the use of real-world data; using expert knowledge to evaluate and summarize evidence; developing recommendations with rigorous consistency; aligning the use of off-label medications with research; and strengthening collaboration among regulators, researchers, clinicians, and the pharmaceutical industry.

Conclusions. A comprehensive approach is required to address the problem of off-label use of medicines. Implementation of these initiatives will reduce the risks associated with off-label use, generate sustainable scientific evidence, and improve the quality of patient care.

Keywords: off-label drug use; decision making; recommendations; real-world data; RWD; clinical pharmacology; adverse drug reactions
For citation: Radaeva KS, Mishinova SA. Current issues related to the off-label use of drugs and their potential solutions. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(1):24-31. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-48. EDN: APSBCT

Received: 13.02.2024. **Revision received:** 01.03.2024. **Accepted:** 13.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Актуальность / Relevance

Off-label назначение лекарственных средств (ЛС) — это практика использования ЛС, в дозах, путях введения или целях, которые не были одобрены регулирующими органами. Поскольку используемое таким образом лекарство не было достаточно изучено медицинским работникам приходится сопоставлять потенциальную пользу с потенциальным риском при отсутствии достаточной доказательной базы, что в конечном счёте может привести к противоречивости подходов в лечении, помешать усилиям по разработке стандартов и рекомендаций по уходу за пациентами и ограничению доступа к ЛС пациентов, которые действительно нуждаются в их *on-label* применении. Более того, *off-label* использование может иметь юридические последствия и подвергать назначающих лиц потенциальной юридической ответственности [1].

Off-label назначение ЛС затрагивает различные возрастные группы и нозологии и чаще всего встречается в педиатрии, онкологии, гематологии и психиатрии, при лечении критических состояний, также в группу риска входят беременные женщины и лица с орфанными заболеваниями [2]. Такое применение ЛС связано с повышенным риском неблагоприятных лекарственных реакций [3]. При принятии решения о целесообразности *off-label* назначения ЛС крайне важно учитывать все доступные научные данные, как свидетельствующие в пользу, так и против данной практики [4].

Применение ЛС *off-label* не запрещено законодательно и является потенциально полезным при необходимости лечения заболеваний, в отношении которых *off-label* назначение ЛС является единственной доступной опцией [5]. Например, пандемия COVID-19 стала беспрецедентным опытом, подчеркнувшим необходимость развития и утверждения рекомендаций по *off-label* применению ЛС [6]. Так во время пандемии возросшее потребление гидроксихлорохина, использовавшегося вне показаний, привело к ограничению доступу к нему пациентов с системной красной волчанкой, в отношении которых его применяют *on-label* [1].

Off-label подход встречается в 90% назначений ЛС у детей. Эта тенденция вызывает серьёзную озабоченность в связи с потенциальным воздействием «вредных» для детей вспомогательных веществ [7, 8]. Несмотря на многочисленные инициативы по пропаганде рационального использования ЛС у детей, распространённость таких назначений остаётся высокой [9].

В работе *Balan S. et al.* (2017 г.) авторы сформулировали основные причины, не связанные с нормативно-правовым регулированием, которые приводят к *off-label* назначению ЛС детям [10]. Одна из таких причин — ограниченное количество клинических исследований с участием детей, что приводит к отсутствию научных доказательств безопасности и эффективности лекарств, применение которых может быть потенциально полезно и обосновано в педиатрической практике. Вторая причина — в стремление оправдать предполагаемые ожидания пациентов, их родителей или опекунов врачи прибегают к чрезмерному или *off-label* применению ЛС, основанному только на личном клиническом опыте. Более того неэтичное агрессивное продвижение ЛС со стороны фармацевтических компаний также может способствовать *off-label* назначению. Родители в свою очередь согласны на *off-label* терапию из-за недостатка знаний о назначении лекарств, отчаяние и стремление справиться с болезнью своего ребёнка [10]. Этические и правовые аспекты, связанные с *off-label* применением ЛС в педиатрии, включая предостережения относительно использования с целью профилактики вакцин против COVID-19, подчёркивают сложный характер этой проблемы, особенно в условиях потенциальной нехватки ресурсов, к которой привела пандемия новой коронавирусной инфекции [11]. В своей работе *Lanphier E. u Fyfe S.* (2021 г.) выразили своё беспокойство в отношении потенциального влияния *off-label* применения вакцин в условиях пандемии на общественное здоровье и равенство в отношении доступа к вакцинам, авторы предполагают, что, хотя *off-label* вакцинация может повысить коллективный иммунитет, она может лишить доступа к вакцинации более приоритетных групп среди экономически менее благополучного населения [11]. В целях повышения безопасности и эффективности ЛС в педиатрии Всемирная организация здравоохранения приняла ряд резолюций, подчёркивающих глобальную важность этой проблемы [12].

В одном из ретроспективных исследований, группа исследователей изучила структуру назначений ЛС детям в отделении интенсивной терапии в госпитале, оказывающем высокоспециализиро-

ванную медицинскую помощь. Авторы выявили, что 74,2% пациентов получали хотя бы одно ЛС *off-label*, при этом в структуре всех назначений *off-label* составили 23,8%. Самой уязвимой группой оказались дети в возрасте младше 2 лет, на них приходится наибольшее число назначений *off-label,* самыми частыми ЛС были допамин, пантопразол, витамин К1, фуросемид, диазепам и каптоприл [13].

В другом исследовании *Goedel dos Santos L. et al.* (2023 г.)*,* авторы выявили, что *off-label* терапия составляет 50,7% назначений в отделении интенсивной терапии новорождённых, особенно среди пациентов с низкой массой тела и оценкой по шкале Апгар от 6 до 8 баллов. Самыми часто назначаемыми *off-label* ЛС были ампициллин, гентамицин и фентанил [14].

Off-label использование ЛС так же широко распространено среди взрослых пациентов в онкологии. Часто назначаемыми *off-label* ЛС в данной популяции были карбоплатин, доксорубицин, фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, гемцитабин и оксалиплатин [15, 16].

Off-label использование ЛС в отделениях интенсивной терапии для взрослых — сложная и распространённая проблема, которая повышает частоту развития нежелательных лекарственных реакций, так как не ограничивается конкретными классами, а охватывает широкий спектр ЛС, включая противомикробные, седативные и сердечно-сосудистые [17–20].

Среди ЛС, используемых *off-label* в психиатрии лидируют анксиолитики и антидепрессанты: циталопрам и тразодон в качестве монотерапии маниакально-депрессивного психоза, бессонницы и тревоги, соответственно [21–24]. Антипсихотические ЛС часто назначаются для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, несмотря на повышенный риск неблагоприятных событий [23, 24].

Внедрение научно обоснованного подхода к *off-label* назначению ЛС путём создания большего количества качественных данных по профилю безопасности и эффективности ЛС, может потенцировать их разумное потребление [25–27].

Для решения этой задачи Международное общество фармокоэпидемиологии *(англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) разработало новые общие рекомендации по *off-label* назначению лекарств в клинической практике, подчёркивая важность доказательной медицины и способствуя прозрачности коммуникации между медицинскими работниками и пациентами [28].

Цель / Objective

Цель работы — изучить и представить основные тенденции по оптимизации принятия решений об *off-label* назначении ЛС на основе рекомендаций Международного общества фармокоэпидемиологии (*англ.* International Society for Pharmacoepidemiology; ISPE) (2023 г.).

Результаты / Results

В мае 2023 г. в журнале “Pharmacoepidemiology and Drug Safety” были опубликованы результаты обзора существующих рекомендаций по *off-label* назначению лекарственных средств, проведённого Международным обществом фармокоэпидемиологии (ISPE) и представлен консенсус по рекомендациям данного общества.

Новые рекомендации были основаны на концепциях и темах, синтезированных из существующих руководств, выявленных в процессе выработки консенсуса с помощью модифицированного процесса Дельфи (см. рис).

Как видно на рисунке, в рекомендациях подчёркивается необходимость всестороннего и постоянного мониторинга *off-label* назначений, включая надлежащее документирование и информирование потребителей ЛС о неблагоприятных событиях. Придерживаясь этих рекомендаций, медицинские работники смогут ориентироваться в сложном ландшафте *off-label* назначений ЛС, что повысит уровень осведомлённости и ответственности, снизит потенциальный вред и улучшит качество оказания медицинской помощи.

Авторы данного консенсуса выделили следующие рекомендации:

1. Поиск убедительных научных доказательств. Для повышения эффективности принятия решений об *off-label* назначении ЛС рекомендуется систематическая оценка наилучших имеющихся научных данных, включая данные реальной клинической практики (ДРКП). Это предполагает тщательную оценку клинической эффективности и безопасности ЛС, общих преимуществ и рисков для конкретных групп пациентов и условий оказания медицинской помощи.

2. Использование экспертных знаний при оценке и обобщении доказательств. Авторами подчёркивается критическая необходимость наличия соответствующего опыта для обоснования суждений о типах доказательств, их клинической значимости и применимости. Это включает в себя методологический опыт (например, использование подходов доказательной медицины и эпидемиологии), клинический и терапевтический опыт (например, оказание помощи конкретными группами пациентов, в педиатрии, гериатрии, онкологии), а также мнение пациентов и лиц, осуществляющих уход.

3. Строгая последовательность в формулировании рекомендаций. Оптимальное принятие терапевтических решений требует соблюдения строгой последовательности в получении важных клинических заключений. Ключевые элементы этой по-

Рис. Процесс синтеза рекомендаций для оптимизации принятия решений об off-label назначении лекарственных средств с помощью Дельфийского метода (переведено и адаптировано из [28])
Figure. The process of synthesis of recommendations for optimizing decision-making on off-label prescribing of drugs using the Delphi method (translated and adapted from [28])

следовательности включают установление минимальных требований к предъявляемым доказательствам для соответствующего *off-label применения ЛС*, обоснование любого *off-label применения ЛС* с ограниченной доказательностью на основе предварительно отобранных критериев, соотношение клинических потребностей и рисков *off-label терапии*, а также признание необходимости совместного принятия решений с пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентом.

4. Согласование использования лекарств *off-label* с исследованиями. Авторы рекомендуют своевременно проводить как интервенционные, так и наблюдательные исследования ЛС, руководствуясь выявленными пробелами в знаниях и рисками, связанными с *off-label терапией*. Документ также выступает за рутинную координацию новых или существующих случаев *off-label применения* лекарств с проспективной оценкой результатов, для получения доказательств на основе ДРКП.

5. Укрепление сотрудничества между регулирующими органами, исследователями, лицами, принимающими клинические решения, и фармацевтической промышленностью. Сотрудничество между заинтересованными сторонами будет способствовать обеспечению строгой последовательности и проактивного контроля за *off-label применением ЛС*, не препятствуя развитию исследований в этой области, что приведёт к более научно обоснованному использованию ЛС.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на растущий интерес медицинского сообщества, единого руководства *off-label* применения ЛС в настоящее время не разработано, что привело к значительному многообразию *off-label drug use* в практике различных систем здравоохранения.

Для решения этих проблем крайне важно сотрудничество между медицинскими организациями и регулирующими органами при разработке стандартизированных протоколов, чётких и научно обоснованных рекомендаций. Кроме того, необходимо предпринять усилия по совершенствованию систем пострегистрационного наблюдения и фармаконадзора для выявления любых потенциальных рисков и оценки реальной эффективность *off-label* применения ЛС. Особое значение обретают данные реальной клинической практики (ДРКП), которые отражают реальный опыт применения ЛС у пациентов и включают данные электронных медицинских карт, данных о медицинских претензиях в страховых компаниях и реестров пациентов [29]. Использование ДРКП в процессах принятия решений, особенно при *off-label* применения ЛС, привлекло внимание благодаря своему потенциалу, позволяющему получить представление об эффективности и безопасности лечения в реальных клинических условиях [28]. Например, именно на основании ДРКП было доказано отрицательное влияние на исход *off-label* применения прямых пероральных антикоагулянтов среди пациентов с фибрилляцией

предсердий [30, 31]. ДРКП также помогли выявить предикторы увеличения количества *off-label* назначений, такие как характеристики конкретного ЛС и клинико-демографические данные пациента [32, 33]. ДРКП могут использоваться для мониторинга эффективности мероприятий, направленных на сокращение количества *off-label* назначений, например, внедрение в электронные медицинские карты набор вопросов, что подчёркивает важность пострегистрационных наблюдательных исследований в дополнение к данным, полученным исключительно в ходе клинических исследований [34].

Однако существуют проблемы с определением критериев качества, которым должны соответствовать ДРКП, чтобы быть приемлемыми для принятия решений в рамках нормативно-правового регулирования или рутинной поддержки принятия клинических решений [29]. Несмотря на эти проблемы, существуют рекомендации по поддержке создания, анализа и интерпретации ДРКП для принятия решений различными группами заинтересованных сторон [35, 36]. В том числе трансляция ДРКП за пределы страны, где они были получены, может быть рассмотрена как потенциальная стратегия, открывающая двери к источникам высококачественных данных и снижающая методологические проблемы при использовании локальных ДРКП [37, 38].

В конечном счёте, при согласованных усилиях различных заинтересованных сторон можно создать систему, позволяющую ответственно и этично использовать ЛС *off-label*, особенно в уязвимых популяциях пациентов. Другим важным подходом может быть создание или усиление государственных мер стимулирования фармацевтических компаний к регистрации новых показаний или ранее незарегистрированных путей введения для существующих ЛС; возможность дополнительной патентной защиты продукта на рынке в течение определённого срока, в случаях, когда появляются новые показания для уже зарегистрированных ЛС.

Выводы / Conclusions

Применение ЛС *off-label* часто является неизбежной практикой. Медицинские учреждения, регуляторные органы, медицинские работники, учёные и другие заинтересованные стороны должны работать вместе и проявлять заинтересованность в реализации обсуждаемых инициатив.

Рассмотренный Консенсус Международного общества фармакоэпидемиологии (ISPE) подчёркивает важность исследований реальной клинической практики как перспективного направления получения ценных сведений об условиях и последствиях применение ЛС *off-label*, что необходимо для обоснования принятия клинических решений, разработки политики и нормативного надзора в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.
Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Радаева К. С. — подготовка и редактирование текста, оформление статьи; Мишинова С. А. — редактирование, оформление статьи, критический пересмотр рукописи и утверждение окончательного варианта статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.
The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Radaeva KS — text writing and editing; article design; Mishinova SA — editing; article design, critical revision of the manuscript, and approval of the final version of the article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ксения Сергеевна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: xenrada@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2121-094X
РИНЦ SPIN-код: 7529–5352

ABOUT THE AUTHORS

Kseniia S. Radaeva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: xenrada@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2121-094X
RSCI SPIN-code: 7529–5352

Мишинова Софья Андреевна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: milkkasha@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9692-2370
РИНЦ SPIN-код: 3719–8737

Sofya A. Mishinova — Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University, named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: milkkasha@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9692-2370
RSCI SPIN-code: 3719–8737

Литература / References

1. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020;(4S):120-129. [Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4S):120-129. (In Russ.)]. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129
2. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667-674. [Martsevich S.Yu., Navasardyan A.N., Komkova N.A. Prescribing medications not in accordance with the official instructions for medical use (off-label). Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(5):667-674.] https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
3. Shoulders BR, Smithburger PL, Tchen S, Buckley M, Lat I, Kane-Gill SL. Characterization of Guideline Evidence for Off-label Medication Use in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother*. 2017;51(7):529-542. https://doi.org/10.1177/1060028017699635
4. Chansky MC, Price SM, Aikin KJ, O'Donoghue AC. Influence of data disclosures on physician decisions about off-label uses: findings from a qualitative study. *BMC Prim Care*. 2022; 19;23(1):87. https://doi.org/10.1186/s12875-022-01666-2
5. Sweileh WM. Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs: A bibliometric analysis (1990-2020). *Int J Risk Saf Med*. 2022;33(1):77-89. https://doi.org/10.3233/jrs-210012
6. Alpern JD, Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19-Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):182-184. https://doi.org/10.1002/cpt.1862
7. Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. *Int J Gen Med*. 2020 Nov 9;13:1051-1066. https://doi.org/10.2147/ijgm.s280330
8. Mei M, Xu H, Wang L, Huang G, Gui Y, Zhang X. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China — a questionnaire-based study. *BMC Pediatr*. 2019;13;19(1):281. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1664-7
9. Hwang TJ, Orenstein L, Kesselheim AS, Bourgeois FT. Completion Rate and Reporting of Mandatory Pediatric Postmarketing Studies Under the US Pediatric Research Equity Act. *JAMA Pediatr*. 2019;173(1):68-74. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3416
10. Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Non-regulatory related factors leading to off-label prescribing in children: A concept map. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(6):1219-1221. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.05.013
11. Lanphier E, Fyfe S. Pediatric Off-Label Use of Covid-19 Vaccines: Ethical and Legal Considerations. *Hastings Cent Rep*. 2021;51(6):27-32. https://doi.org/10.1002/hast.1296
12. Hafeez M, Bukhari NI, Abbas N, Hussain K, Hussain A, Saleem Z. Use of off-label and unlicensed drugs in pediatric patients: A longitudinal prevalence survey from Lahore, Pakistan. *Trop J Pharm Res* 2019;18(10):2197-2201. http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v18i10.28
13. Camacho Arroyo MT, Rivas Paterna AB, Meneses Monroy A, Cabrera García L, Blázquez González P, Mancebo Salas N, Rodríguez Leal L, Vargas Castrillón E. Off-label and unlicensed drug use in a pediatric intensive care unit of a tertiary care Spanish hospital. A descriptive study. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202102550. https://doi.org/10.5546/aap.2021-02550.eng

14. Santos LGD, Santos JGD, Iser BM, Kock KS, Bó KD. Prescription of off-label and unlicensed medication for newborns hospitalized in the Intensive Care Unit. *Rev Paul Pediatr*. 2023;15;42:e2023023. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2023023
15. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-258.https://doi.org/10.1111/jcpt.12507
16. de Almeida Carvalho LM, de Oliveira Sapori Avelar S, Haslam A, Gill J, Prasad V. Estimation of Percentage of Patients With Fibroblast Growth Factor Receptor Alterations Eligible for Off-label Use of Erdafitinib. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916091. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16091
17. Moreira LP, Guedes MM, Perraud EB, Peixoto-Junior AA, Francelino EV, Fonteles MF. Use of off-label drugs and the prevalence of adverse reaction to drugs in the adult intensive care unit of a Brazilian public hospital. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2023;14(1):868. http://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0868
18. Chaves EF, Alcântara Neto JM de, Moreira LMP et al. Off-label drug use in an adult intensive care unit of a Brazilian hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;58:e20238. https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20238
19. Raut A, Krishna K, Adake U, Sharma AA, Thomas A, Shah J. Off-label Drug Prescription Pattern and Related Adverse Drug Reactions in the Medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(8):872-877. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23909
20. Barletta JF, Lat I, Micek ST, Cohen H, Olsen KM, Haas CE; Critical Care Pharmacotherapy Trials Network. Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):217-25. https://doi.org/10.1177/0885066613516574
21. Bastaki K, El Anbari M, Ghuloum S, Jithesh PV. Prescription Pattern and Off-Label Use of Antipsychotics in a Middle Eastern Population. *Front Pharmacol*. 2021;12:753845. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.753845
22. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198363. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363
23. Lapane KL. Reducing Off-Label Antipsychotic Use in Older Adults: Time to Look Beyond the Doors of Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1055-1057. https://doi.org/10.1111/jgs.15262
24. Tjia J, Hunnicutt JN, Herndon L, Blanks CR, Lapane KL, Wehry S. Association of a Communication Training Program With Use of Antipsychotics in Nursing Homes. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):846-853. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0746
25. Yackey K, Stukus K, Cohen D, Kline D, Zhao S, Stanley R. Off-label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update. *Hosp Pediatr*. 2019;9(3):186-193. https://doi.org/10.1542/hpeds.2018-0168
26. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Shareef R, Shah N. Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):242. https://doi.org/10.1186/s12887-018-1211-y
27. Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, Beshir HB. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2):e00304. https://doi.org/10.1002/prp2.304
28. Gazarian M, Horton DB, Carleton B, Kinlaw AC, Bushnell GA, Czaja AS, Durrieu G, Gorman EF, Titievsky L, Zito J, Slaughter JL, dosReis S. Optimizing therapeutic decision-making for off-label medicines use: A scoping review and consensus recommendations for improving practice and research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(11):1200-1222. https://doi.org/10.1002/pds.5640
29. Klimek P, Baltic D, Brunner M, Degelsegger-Marquez A, Garhöfer G, Gouya-Lechner G, Herzog A, Jilma B, Kähler S, Mikl V, Mraz B, Ostermann H, Röhl C, Scharinger R, Stamm T, Strassnig M, Wirthumer-Hoche C, Pleiner-Duxneuner J. Quality Criteria for Real-world Data in Pharmaceutical Research and Health Care Decision-making: Austrian Expert Consensus. *JMIR Med Inform*. 2022;10(6):e34204. https://doi.org/10.2196/34204
30. Shen NN, Zhang C, Hang Y, Li Z, Kong LC, Wang N, Wang JL, Gu ZC. Real-World Prevalence of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:581293. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.581293
31. Lee SR, Lee YS, Park JS, Cha MJ, Kim TH, Park J, Park JK, Lee JM, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Kim C, Kim JB, Park HW, Joung B, Choi EK. Label Adherence for Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in a Prospective Cohort of Asian Patients with Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J*. 2019;60(3):277-284. https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.3.277
32. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective ob-

servational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr*. 2014;2014:415815. https://doi.org/10.1155/2014/415815

33. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6. https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021
34. Osborne V, Layton D, Shakir SA. Implications of off-label use: An example from the final results of an observational cohort study on Intrinsa® (testosterone patch). *Post Reprod Health*. 2014;20(2):48-54. https://doi.org/10.1177/2053369114535762
35. Радаева К.С., Пчелинцев М.В. Анализ подходов FDA по использованию данных электронных медицинских карт и данных о медицинских претензиях для поддержки принятия регуляторных решений. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):28-35. [Radaeva K.S., Pchelintsev M.V. Analyzing FDA's approaches to using electronic health record and medical claims data to support regulatory decision making. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):28-35. (In Russ.)] https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-39
36. Facey KM, Rannanheimo P, Batchelor L, Borchardt M, de Cock J. Real-world evidence to support Payer/HTA dec isions about highly innovative technologies in the EU-actions for stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020:1-10. https://doi.org/10.1017/s026646232000063x
37. Jaksa A, Arena PJ, Chan KKW, Ben-Joseph RH, Jónsson P, Campbell UB. Transferability of real-world data across borders for regulatory and health technology assessment decision-making. *Front Med* (Lausanne). 2022;9:1073678. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1073678
38. Nishioka K, Makimura T, Ishiguro A, Nonaka T, Yamaguchi M, Uyama Y. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):35-43. https://doi.org/10.1002/cpt.2410

УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-49
EDN: CKZYTJ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

CC BY 4.0

Практические рекомендации ESMO-GROW по составлению отчётов об RWE исследованиях в онкологии

Мотринчук А. Ш. [1], **Курылев А. А.** [1, 2]

[1] – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] – ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) выпустило первое экспертное руководство по составлению отчётов о результатах исследований, направленных на получение доказательств, полученных из данных реальной клинической практики (RWE) специально для онкологии. В публикации рассматриваются нюансы современных RWE-исследований в онкологии, приводится полный список подробных ключевых рекомендаций, которые также были преобразованы в интерактивный информативный контрольный список для полноценной подготовки статей в различных сценариях RWE-исследований.

Ключевые слова: ESMO-GROW; рекомендации для специалистов; онкология; данные реальной клинической практики

Для цитирования: Мотринчук А. Ш., Курылев А. А. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(1):32-44. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-49. EDN: CKZYTJ

Поступила: 13.02.2024. **В доработанном виде:** 01.03.2024. **Принята к печати:** 13.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

ESMO Guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW)

Aiten Sh. Motrinchuk [1], **Alexey A. Kurylev** [1, 2]

[1] – First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
[2] – National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The European Society for Medical Oncology (ESMO) has produced the very first expert-based guidance for reporting real-world evidence (RWE) studies specifically for oncology. The publication addresses nuances of modern RWE research in oncology and provides a comprehensive list of detailed key recommendations — that have also been transcribed into an interactive informative scoring checklist tool — for full article development in different RWE research scenarios.

Keywords: ESMO-GROW; recommendations; oncology; RWE; RWD

For citation: Motrinchuk ASh, Kurylev AA. ESMO Guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW). *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(1):32-44. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-49. EDN: CKZYTJ

Received: 13.02.2024. **Revision received:** 01.03.2024. **Accepted:** 13.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

ESMO — Европейское общество медицинской онкологии 3 ноября 2023 года опубликовало ESMO-GROW — первое руководство по исследованию данных реальной клинической практики в онкологии. ESMO представляет более 35000 специалистов-онкологов в 172 странах, является справочным центром образования и информации в области онкологии. Основанное в 1975 году, ESMO имеет европейские кор-

ни и глобальный охват. В своём руководстве ESMO рассмотрело особенности современных RWE-исследований в онкологии и привело полный список подробных ключевых рекомендаций, которые были преобразованы в интерактивный информативный контрольный список для полноценной подготовки статей в различных сценариях RWE-исследований. Контрольный список позволяет более подробно рассмотреть отдельные рекомендации и отслеживать, были ли они полностью, частично или не были применены в данном RWE-исследовании, что позволяет получить итоговый результат, который даёт авторам и рецензентам возможность оценить уровень полноты и точности их отчётности.

Разработка руководства / Guide development

В качестве методов были использованы: всесторонний поиск литературы по существующим руководствам отчётности RWE-исследований, который подтвердил необходимость в специальных руководствах по онкологии. Первый проект ESMO-GROW был разработан четырьмя авторами на основе результатов поиска литературы. Во второй проект были включены отзывы расширенной группы соавторов, включающих экспертов в области онкологии, статистики, искусственного интеллекта, здравоохранения, фармакологии, методологии исследований, а также экспертов в области баз данных здравоохранения, разработке рекомендаций, медицинского права и этики, а также редакторов и рецензентов журналов. Разделы проекта были распределены между группами авторов в соответствии с их компетенцией с целью рассмотрения рекомендаций и внесения поправок. Затем разделы снова были объединены в полный проект. Все авторы проголосовали за рекомендации перед заседанием, чтобы обсудить противоречивые мнения и достичь согласия по всем аспектам руководства. Рекомендации утверждались при согласии более 90% авторов. Рукопись проекта была разослана выбранным внешним заинтересованным сторонам и после повторного голосования окончательная версия руководства была одобрена всеми авторами.

В результате авторская группа разработала 35 рекомендаций по составлению отчётов о клинических RWE исследованиях, относящихся к каждому разделу публикации RWE, включая заголовок, введение, методы, результаты, обсуждение и выводы, а также заключительные соображения.

Цель / Objective

Цель данного обзора — в краткой форме изложить рекомендации ESMO-GROW по составлению отчётов об RWE исследованиях в онкологии.

Практические рекомендации по составлению отчётов об RWE исследованиях

1. Название

Кратко укажите соответствующие ключевые термины, относящиеся к типу исследования, исследуемой популяции, целям, источникам данных и результатам, в зависимости от исследования.

2. Введение

2.1. Объясните научное обоснование вопроса (-ов) исследования, предоставив краткую справочную информацию о предыдущих основных доказательствах, полученных на основе систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований и/или RWE- исследований.

Введение может включать краткое изложение доказательств, полученных в ходе предыдущих исследований (систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований или предыдущих RWE-исследований), которые впоследствии могут быть использованы для обоснования настоящего исследования.

2.2. Выявить пробелы в доказательствах и объяснить, почему и как их можно устранить с помощью RWE-исследований. Укажите, какие новые доказательства ожидаются от текущего исследования.

Следует объяснить, какие существуют пробелы и чего не хватает с точки зрения количества и качества доказательств. При необходимости авторы могут описать, почему клиническое исследование или другой тип интервенционного исследования может оказаться невозможным или нецелесообразным (например, из-за этических ограничений, трудностей, связанных с набором популяции пациентов или набором персонала, или даже финансовых аспектов), или как данное исследование может способствовать поиску новых доказательств. Например, RWE-исследования могут предоставить данные о подгруппах пациентов, которые обычно исключаются из клинических исследований в онкологии, таких как пожилые пациенты и пациенты с плохим прогнозом, специфическими сопутствующими заболеваниями или редкими видами опухолей [1].

Очень важно предоставить информацию о доказательствах и дополнительных результатах исследований, которые ожидаются от заявленного исследования. При этом следует учитывать клинические данные, которые могут быть получены в результате RWE-исследований, тип проводимого исследования, а также потенциальные преимущества и недостатки. Например, RWE-исследования могут предоставить дополнительные данные по сравнению с рандомизированными контролируемыми исследованиями с точки зрения эффективности и безопас-

ности (например, более широкая популяция, более длительное наблюдение и др.).

2.3. Кратко представить цель (цели) исследования.

Цель (цели) исследования должна быть указана после введения для того, чтобы объяснить его назначение.

3. Методы

Дизайн исследования, источники данных и переменные

3.1. Изложите вопрос (-ы) исследования, включая описание пациентов или объекта исследования и целевой (-ые) результат (-ы).

Следует указывать вопрос (-ы) исследования, дизайн исследования [2, 3].

Для облегчения понимания исследования и интерпретации результатов следует чётко и ясно сформулировать вопрос исследования [2, 3]. Если на данном этапе это целесообразно, можно упомянуть конкретную информацию, относящуюся к дизайну исследования, такую как демографические характеристики, особенности опухоли (тип опухоли, гистология, стадия заболевания, подгруппы, выбор на основе биомаркеров) и условия исследования (например, тип онкологического центра (центров), национальные или международные условия). Если цель исследования аналитическая, то для изложения вопроса исследования можно использовать схему пациентов или схему популяции, воздействия, компаратора и результата [4].

3.2. Укажите цель (цели) исследования и определите тип исследования как описательный и/или аналитический (объяснительный или прогностический).

Цели исследований часто можно классифицировать как описательные или аналитические (объяснительные или прогностические) [5, 6]. Описательные цели обычно используются в эпидемиологических исследованиях, таких как оценка распространённости или заболеваемости определённым видом рака или оценка доступа к различным методам лечения с течением времени. Описательные исследования не требуют группы сравнения и обычно описывают данные с точки зрения популяции. Аналитические исследования могут быть объяснительными или прогностическими. В объяснительных исследованиях ставится задача выявить и интерпретировать причинно-следственные связи. Прогностические исследования направлены на обеспечение точного прогноза для пациентов, например, индивидуального прогноза или эффекта лечения, не давая этим прогнозам (или модели) причинно-следственной интерпретации [7].

3.3. Предоставить соответствующую информацию для описания и классификации дизайна исследования, используемого для решения вопроса исследования.

Дизайн исследования зависит от цели (целей) исследования [8]. Описание и обоснование дизайна исследования позволяет точно оценить уровень доказательности, который можно ожидать, а также чётко интерпретировать результаты исследования и потенциальные систематические ошибки [9–11].

3.4. Дать чёткое определение критериев отбора пациентов.

Следует указать критерии приемлемости, включая подробную информацию о критериях включения и исключения, а также временные рамки, для оценки внутренней и внешней валидности выборки [12].

Для пациентов со злокачественным образованием необходимо предоставить подробную информацию о демографических данных, типе опухоли, гистологии, стадии заболевания, возможных биомаркерах, предыдущем лечении и сопутствующих заболеваниях. Если объектом исследования является популяция или другой тип данных (например, события из базы данных фармаконадзора), следует указать критерии приемлемости, относящиеся к этому объекту, а также сроки включения случаев в исследование. В сравнительном исследовании необходимо указать характеристики группы сравнения.

3.5. Укажите конкретный тип и назначение использованных источников данных реальной клинической практики, представив подробное описание и причину (причины), по которой источник был признан подходящим для решения задач исследования.

Необходимо указать характеристики источника (-ов) данных реальной клинической практики, включая основную цель сбора данных в выбранном источнике (-ах) и дату начала сбора, особенно в случае регулярно собираемых данных (например, данных электронных медицинских карт, онкологических регистров) [13]. Следует объяснить, почему выбранные источники данных являются подходящими для решения задач исследования и исследовательских вопросов. Представить описание общего типа собранных данных, включая их полноту, соответствие пациентов требованиям базы данных, географические детали (т. е. страна (страны) и регион (регионы)) и/или является ли база данных популяционной (т. е. охватывает всех пациентов или только выборку клиник или пациентов).

Если данные собирались с помощью опросников (например, для оценки результатов, сообщаемых пациентами), должно быть ясно, как эти инструменты были выбраны, разработаны и валидированы (например, пилотный тест в случае нового опросника). Аналогичные сведения должны быть представлены при использовании новых методов сбора данных (например, с помощью носимых устройств).

3.6. При использовании нескольких источников реальных данных представить подробную инфор-

мацию об их совместимости, включая выявление дублирующихся случаев или объединение данных из отдельных баз данных.

Так как используются несколько источников данных, между ними могут возникать различия из-за типа источника, дизайна исследований, исследовательских вопросов и т. д. Основные моменты могут быть изложены в основном документе, в то время как более детальные аспекты, касающиеся функциональной совместимости источников, могут быть рассмотрены в дополнительном материале.

3.7. Предоставьте подробную информацию и сроки сбора исходных данных и данных исследования. Рассмотрите возможность указания методов сбора исходных данных, их обновления и полноценности, извлечения данных, очистки и/или контроля качества и валидации.

С целью обеспечения прозрачности и качества исследования необходимо описать методы сбора данных, включая информацию о том, как был получен доступ к различным источникам данных [14]. Данные могут быть собраны на регулярной основе (например, в реестрах) или специально для целей исследования. Авторы могут указать, кто собирал данные (например, обученные менеджеры поиска данных, врачи, исследователи, студенты), частоту сбора данных и то, собирались ли они вручную или в цифровом виде. Следует чётко указать точную дату сбора данных для целей представленной работы (например, дата прекращения сбора данных или конкретная дата доступа; например, 20 января 2022 года), чтобы можно было критически оценить степень «зрелости» данных, особенно при изучении зависимых от времени исходов. Аналогичным образом должны быть описаны методы очистки данных и процесс их проверки.

Необходимо подтвердить, проводилась ли систематическая обработка данных в соответствии с общими стандартами для каждого конкретного пациента с злокачественным образованием и использовались ли установленные «руководства по обработке», словари или системы кодирования. Важно сообщить о контроле качества в процессе сбора данных, а также указать любые технологии, используемые референтами данных в процессе извлечения переменных. Следует включить информацию о том, как в источнике данных обрабатывались резко отличающиеся и недостающие данные, с предоставлением полных данных в разделе результатов и/или дополнительных материалов.

Необходимо сообщить о стратегии, применяемой для поддержания данных в надлежащем состоянии. Следует указать переменные, которые обновлялись на протяжении всей курации пациента, к которым относятся данные истории болезни (т. е. рецидив, прогрессирование, состояние на момент последнего наблюдения). Следует описать процесс обновления данных, включая сроки и ссылки (например, периодическое обновление данных при посещении клиники или автоматическое обновление данных с помощью носимых устройств), особенно в исследованиях, которые анализируют эффективность различных противоопухолевых методов лечения или выживаемость.

3.8. Предоставить основные сведения о регистрации базы данных и/или исследования, управлении, владении, метаданных и полной доступности данных в основном тексте или дополнительном материале.

В зависимости от типа источника RWD и исследования информация может включать: идентификацию (например, аббревиатуру исследования и идентификационный номер реестра); участвующих исследователей и центры; полную информацию о переменных (аннотированная форма отчёта о случае) и о том, состоит ли каждая переменная из идентифицируемых, псевдоанонимизированных или полностью анонимизированных данных; сведения об институциональном одобрении (одобрениях); одобрение этики и защиты данных; контактное лицо для обеспечения доступности данных; и источники финансирования.

Рекомендуется включить протокол исследования в дополнительные материалы, что поможет повысить прозрачность и прояснить различные аспекты дизайна и проведения исследования, которые сложно полностью осветить в основном документе.

Следует включить описание того, как было получено информированное согласие или отказ от него, возможные различия между центрами или странами, и какие вспомогательные документы были использованы для этой цели.

3.9. Указать источник данных для каждой основной переменной, её определение, если переменная была выведена или закодирована, и описать, как проводилось и проверялось выведение или кодирование.

Необходимо чётко указать определение каждой переменной и то, были ли данные получены непосредственно из данного источника данных, выведены или закодированы.

3.10. Указать временные точки основных переменных по отношению к истории развития онкологического заболевания.

Для каждой основной переменной или группы переменных авторы могут указать, к какой временной точке развития онкологического заболевания они относятся (например, возраст постановки диагноза рака или возраст начала противоопухолевого лечения, подлежащего анализу), включая различия между случаями или наборами данных, поскольку это может повлиять на интерпретацию результатов.

Если исходным моментом исследования является диагностика рака, следует описать аспек-

ты, связанные с диагностикой (например, участие в скрининге рака, доступ к медицинской помощи) до этого момента, поскольку они могут повлиять на период времени до постановки диагноза [15, 16]. Аналогично, если исходным моментом исследования является начало системного противоопухолевого лечения, следует чётко указать критерии начала этого лечения и динамику лечения.

Для конечных точек временные точки оценки должны быть определены по отношению к исходному уровню исследования, с указанием (местных) стандартов и частоты оценки. В случае переменных «время-событие» следует указать исходную дату наблюдения (дата индекса) и дату его окончания (дата события). Следует указать окончание наблюдения (например, смерть, потеря наблюдения или фиксированный период наблюдения). Эти сведения могут быть представлены вместе с перечнем переменных.

3.11. Предоставьте полный список основных переменных, включённых в исследование. Переменные могут быть сгруппированы как исходные характеристики, воздействие и исходы или конечные точки.

Для понимания дизайна исследования, его проведения и результатов следует указать переменные исследования. Перечисление переменных, учитываемых при определении исходных характеристик выборки, имеет решающее значение, поскольку существует высокий риск несбалансированности когорт, например, для переменных, имеющих прогностическое значение.

Исходные характеристики также важны для оценки предвзятости отбора и внешней валидности результатов, они позволяют оценить репрезентативность выборки по отношению к исходной популяции [17]. При представлении эпидемиологических данных в онкологических исследованиях (например, заболеваемость, распространённость или смертность) необходимо указывать подробные сведения о переменных, связанных с онкологией (например, первичный онкологический диагноз, подтип опухоли, стадия заболевания, предыдущее лечение), с учётом конкретного онкологического контекста. Это справедливо и для молекулярных эпидемиологических исследований в онкологии, в которых сообщается о распространённости или частоте встречаемости определённых биомаркеров (например, полученных в результате новых исследований) в различные периоды заболевания.

Чёткая идентификация и подробное описание переменных воздействия необходимы для тщательного анализа потенциальных ошибок в классификации, которые могут поставить под угрозу выводы исследования [18].

Авторы могут определить первичную (-ые) конечную (-ые) точку (-и) (например, выживаемость без прогрессирования в реальном мире, оценка качества жизни, серьёзные нежелательные явления) и любые вторичные и/или исследовательские конечные точки [19].

Предлагаемая классификация клинических переменных представлена в таблице.

Таблица. Классификация клинических переменных
Table. Classification of clinical variables

Категория	Характеристика	Особенности
1. Базовые характеристики		
	Пол	
	Раса, этническая принадлежность	Использовать термины «раса» и «этническая принадлежность» надлежащим образом
	Работа	
	Гериатрические шкалы	Опросник g8, шкала CARG или другие
	Антропометрические показатели	Рост, масса тела, площадь поверхности тела, индекс массы тела
	Соответствующая история болезни	Сопутствующие заболевания
	Сопутствующие препараты	Название по МНН и дозировка
2. Специфика новообразования		
	Факторы риска и/или наследственная предрасположенность к онкологии	Тип сбора данных (самоотчётность) и продолжительность воздействия факторов риска
	Предыдущие противоопухолевые методы лечения	При необходимости рассмотреть возможность представления данных об интервале без лечения и / или количестве предшествующих курсов лечения

Категория	Характеристика	Особенности
2. Специфика новообразования		
	Тип опухоли	Используемая классификация. Гистологический и молекулярный подтип
	Критерии, относящиеся к конкретной патологии	Критерии, метод оценки и обоснование классификации
	Стадирование при постановке диагноза	Используемая международная классификация (например, TNM)
	Метастатическое поражение	Используемая визуализация (метод исследования), локализация и время заболевания
	Анализ биомаркеров	Биопробы, биопсия, материал, методика или анализ, момент взятия материала (до или после лечения), тип мутации, значение и бальная оценка
3. Противоопухолевое лечение		
	Системная терапия	Тип (например, лекарственная терапия), название по МНН и дозировка
	Хирургия	Категории и обоснование классификации
	Лучевая терапия	Тип, область применения и дозы облучения за сеанс или в целом
	Локальная абляция	Тип и локализация
	Поддерживающая терапия	Тип, название по МНН и дозировка
	Общие соображения для сравнения	При сравнительном исследовании объясните распределение воздействия (например, до и после лечения)
4. Результаты и конечные точки		
Результаты, оценённые исследователем	Связь с опухолью и выживаемость	Значение используемых результатов, частота и вид оценки (например, патологическая, рентгенологическая и/или клиническая) и гетерогенность между центрами или базами данных
	Связанные с лечением и безопасностью	Значение используемого результата (-ов) и методов оценки
		Классификация нежелательных явлений и источники данных
Результаты, оцениваемые пациентами	Результаты, о которых сообщают пациенты и качество жизни	Используемые инструменты (например, цифровые для удаленного мониторинга) сроки оценки, обоснование выбора и валидация

3.12. Для исследований, связанных с биомаркерами, предоставьте подробную информацию об описании биомаркеров, сроках, методах оценки и аналитической валидации.

Исследования, использующие RWD для оценки прогностической или предсказательной ценности биомаркеров, приобретают все большее значение с учётом современного развития онкологии, поэтому важно стандартизировать методы представления этой информации. Очень важно доступен ли биомаркер в реальной клинической практике или является исследовательским, а также указана ли временная точка оценки или сбора данных относительно истории развития онкологического заболевания.

Для иммуногистохимических маркеров необходимо указать название и клон антитела, платформу и систему оценки. Для молекулярных тестов необходимо описать тип материала (например, зафиксированных формалином тканей в парафиновых блоках, свежие ткани, биопсия), условия сбора и анализа, а также процессы (например, амплификация генов с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), ПЦР или NGS-секвенирование). Следует указать название, размер панели, спецификации (например, жидкостная биопсия с учётом опухоли) и поставщика каждого анализа, а также указать, был ли анализ валидирован и/или одобрен [20].

Статистический анализ и методы искусственного интеллекта

3.13. Резюмируйте основные аспекты статистического анализа.

В описательных исследованиях исходные данные часто количественно обобщаются с помощью показателей центральной тенденции (например, среднего значения или медианы), дисперсии (например, стандартного отклонения или интерквартильного размаха) и показателей распределения частот. Необходимо предоставить подробную информацию об этих методах. Для аналитических исследований более подробное описание статистического анализа, охватывающего вопросы исследования, должно быть представлено в основном документе, а полный план статистического анализа — в дополнительных материалах.

3.14. Если применимо, предоставьте подробную информацию о заранее запланированных требованиях к объёму выборки и мощности исследования.

Исходя из цели (целей) исследования, следует указать заранее запланированный размер выборки и/или мощность исследования, поскольку это может повысить доверие к результатам. К компонентам, о которых необходимо сообщить, относятся первичная конечная точка, оценка контрольного значения, целевое обнаруживаемое различие, размер эффекта, минимальная мощность, уровень значимости (уточните, односторонний или двусторонний) и использованный статистический тест.

3.15. Укажите заранее запланированные стратегии по выявлению и коррекции основных источников смещения.

Авторы должны сообщить обо всех потенциальных источниках смещения и статистических методологиях, использованных для их устранения и минимизации [21].

3.16. Чётко разграничить заранее запланированные и post-hoc анализы, особенно при анализе подгрупп.

Приоритет может быть отдан заранее определённым анализам, в то время как любой *post-hoc* анализ[1], не указанный в первоначальном плане статистического анализа, следует чётко описать как таковой в разделе методов, подчёркивая его исследовательскую цель.

Следует сообщить о количестве проведённых анализов подгрупп [22]. Необходимо чётко указать интересующую конечную точку и статистический метод, использованный для оценки гетерогенности различий между вмешательством или воздействием, поправку на множественность при применении к объяснительным исследованиям.

3.17. Предоставить информацию о внутренней и внешней валидности, а также о любых анализах чувствительности.

Внутренняя валидность важна для осмысленной интерпретации результатов, в то время как внешняя валидность важна для обобщения результатов исследования. Анализ чувствительности направлен на определение надёжности оценки путём изучения степени влияния на результаты изменений в методах, моделях, значениях переменных или гипотезах [23].

3.18. Для аналитических исследований полная версия плана статистического анализа может быть представлена в дополнительных материалах, включая краткое объяснение любых изменений.

План статистического анализа, включающий методы исследования [24], статистические принципы, исследуемую популяцию и методы анализа, может быть включён в дополнительные материалы. Следует сообщать о любых методах статистического анализа, которые отличались от указанных, поскольку это может прояснить окончательные результаты исследования.

3.19. Если применимо, укажите, какой метод машинного обучения, глубокого обучения или альтернативный метод искусственного интеллекта был использован.

Модели на основе искусственного интеллекта могут эффективно анализировать данные для выявления закономерностей и корреляций, которые могут быть неочевидны при использовании традиционных статистических методов. Эта способность особенно важна в онкологии, где RWD может быть использована для генерации гипотез и принятия клинических решений [25, 26]. Необходимы общие рекомендации по отчётности об использовании инструментов искусственного интеллекта, применяемых в исследованиях RWD в онкологии. Следует избегать использования общих терминов, таких как «искусственный интеллект», без подробного описания методов. Несмотря на то, что определения машинного (*англ.* machine learning; ML) и глубокого обучения (*англ.* deep learning; DL) всё ещё обсуждаются (поскольку они, по сути, основаны на классических статистических методах) [27], следует избегать термина искусственный интеллект в отношении простых моделей машинного обучения, таких как метод регрессии Лассо[2]. Кроме того, авторам рекомендуется документировать любые модификации или адаптации, которые были вне-

[1] **post-hoc анализ** — состоит из статистических анализов, которые были определены после просмотра данных.

[2] **Метод регрессии Лассо** (*англ.*, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator; LASSO) — это вариация линейной регрессии, специально адаптированная для данных, которые демонстрируют сильную мультиколлинеарность (то есть сильную корреляцию признаков друг с другом).

сены в стандартные алгоритмы для создания более надёжных и точных моделей. Необходимо указать, сочетались ли методы ML или DL с другими аналитическими инструментами, такими как анализ выживаемости (включая оценку по методу Каплана-Мейера[3], одномерный анализ Кокса[4] и т. д.). Настоятельно рекомендуется сравнивать алгоритмы, основанные на искусственном интеллекте, с классическими статистическими методами для документирования прироста производительности, который оправдывает применение более сложных моделей.

3.20. При представлении отчёта об анализе данных реальной клинической практике с использованием алгоритмов искусственного интеллекта (например, машинного и глубокого обучения) следует включать всесторонние аспекты методов предварительной обработки данных.

Приложения клинического искусственного интеллекта могут включать методы нейролингвистического программирования, такие как большие языковые модели (*англ*. logic learning machine; LLM), для поддержки масштабируемого извлечения данных из электронных медицинских карт в сочетании с человеческой абстракцией и моделями для поддержки анализа данных (например, чтение записей врача, результатов визуализации и геномики опухолей, результатов, сообщённых пациентом, и других источников). Все детали сбора и предварительной обработки данных следует подробно задокументировать. Как и в случае с классическими методами, при использовании методов искусственного интеллекта следует чётко указать критерии включения и исключения для отбора пациентов.

В соответствующих случаях авторы могут включить описание того, как был получен сбалансированный обучающий набор путём включения различных подгрупп пациентов (например, с сопутствующими заболеваниями или редкими опухолями). Если использовались наборы данных из разных источников, авторы могут описать технологическую платформу или метод, использованный для объединения данных.

Оценка эффективности модели обязательна для поддержки достоверности, включая графики дискриминации и калибровки. Необходимо раскрывать общие методы сбора и обработки данных между обучающими и тестовыми наборами данных, что может повлиять на будущий контекст использования алгоритма.

3.21. Уделить внимание объяснимости и интерпретируемости модели искусственного интеллекта, а также представить план интеграции в клиническую практику, если это применимо.

Прогнозы модели должны быть интерпретируемы экспертами-людьми, чтобы можно было оценить доверие и надёжность модели, а также выявить и минимизировать потенциальные погрешности. О методах достижения интерпретируемости, таких как объяснимый искусственный интеллект (*англ*. Explainable Artificial Intelligence; XAI), необходимо сообщать во всех случаях, когда это применимо. Это может включать, например, графическое представление значимости и/или вклада признаков модели или дерево решений. Следует указать причины, по которым подробности оценки модели на основе XAI не приводятся (например, права интеллектуальной собственности) [28].

Рекомендуется открыто раскрывать перспективы клинического внедрения и мониторинга эффективности модели искусственного интеллекта. Если модель останется исследовательским инструментом или со временем станет частью системы поддержки принятия решений, с указанием предполагаемых сроков интеграции в рутинные рабочие процессы, то следует рассмотреть аспекты, связанные с совместимостью программного приложения, тестированием, обновлением, безопасностью, рисками, изменчивостью пользователей, человеко-машинным взаимодействием, степенью влияния технологии искусственного интеллекта и планами по сертификации и оценке технологий здравоохранения [29–30].

3.22. Если применимо, кратко опишите междисциплинарную команду, необходимую для проведения исследования.

Растущая сложность RWE-исследований в онкологии часто требует мультидисциплинарного подхода (включения различных и взаимодополняющих научных знаний, и опыта), что может быть важно для разработки, проведения и отчётности исследований.

В зависимости от типа исследования, в исследованиях RWE могут участвовать клинические онкологи, другие медицинские работники, эксперты в области общественного здравоохранения, эпидемиологи, статистики, методисты, специалисты по обработке данных, эксперты по искусственному интеллекту, представители пациентов и т. д. Например, исследование с применением алгоритма искусственного интеллекта для оценки связи между факторами риска и заболеваемостью или смертностью от рака толстой кишки в конкретном регионе потребует участия как минимум экспертов по нескольким онкологическим специальностям, эпидемиологии, науке о данных и искусственном интеллекте.

[3] **Оценка Каплана — Мейера** — представляет собой непараметрическую статистику, используемую для оценки функции выживания на основе данных о продолжительности жизни.

[4] **Анализ Кокса** — метод оценки связи между переменными и выживаемостью.

4. Результаты

4.1. Укажите количество исключённых или не участвующих случаев и причины на каждом этапе отбора выборки. Сравните исключённые случаи с теми, которые были включены в анализ. Проиллюстрируйте это блок-схемой.

Описание отбора случаев в соответствии с заранее определёнными критериями приемлемости имеет важное значение. Указание количества случаев (например, пациентов, опухолей, неблагоприятных событий), исключённых или не участвовавших в исследовании, и причин этого на каждом этапе отбора выборки служит трём основным целям:

- повышает интерпретируемость результатов, показывая, к кому относятся полученные результаты;
- даёт представление о качестве данных и выявляет потенциальные предубеждения;
- помогает в работе по тиражированию и сравнению с другими исследованиями.

Полный процесс отбора случаев для анализа должен быть представлен в виде блок-схемы (см. рис. 1 и 2).

На рис. 1 показана блок-схема, которая может быть использована для иллюстрации процесса отбора случаев в исследованиях RWE. Она должна включать последовательность соответствующих шагов из источников данных, отбор случаев (критерии включения, критерии исключения и очистка данных) и основные аспекты окончательного анализа данных. На каждом этапе должно быть указано количество исключённых случаев и основные причины исключения. При использовании различных наборов данных процесс должен быть описан для всех наборов данных и включённых точек взаимодействия или слияния. Для сравнительных исследований эффективности авторы также должны проиллюстрировать поток включённых пациентов в различных анализируемых группах. Блок-схема может быть адаптирована для различных типов RWE-исследований (например, на уровне пациента или популяции (например, экологических), описательных или аналитических исследований).

Пунктирными линиями зелёного цвета обозначены возможности связи между наборами данных, которые должны быть адаптированы в каждом исследовании.

Рис. 1. Шаблон блок-схемы, иллюстрирующий процесс отбора случаев для анализа
Figure 1. Flowchart template illustrating the process of selecting cases for analysis

На рис. 2 показан теоретический пример блок-схемы для RWE-исследования, оценивающего эффективность нового анти-HER2-препарата с использованием дополнительных данных из двух наборов данных. В данном случае данные были объединены перед анализом приемлемости (применялись критерии исключения), и основным критерием отбора для окончательного анализа было назначение нового специфического анти-HER2 препарата для пациенток с распространённым раком молочной железы (РМЖ). Окончательный анализ также был стратифицирован по гормональному статусу опухоли (ER положительный и ER отрицательный).

Для оценки возможности предвзятости отбора и обобщения результатов важно сравнить исключённые случаи или всю популяцию с теми, которые были включены в исследование. Такое сравнение может быть представлено в виде дополнительной таблицы, в которой обобщены основные исходные характеристики, стратифицированные по статусу участия. Если пациенты отобраны для исследова-

ния, но исключены из основного анализа (например, если исключены пациенты с отсутствующими значениями («полный анализ случаев»)), могут потребоваться дополнительные сравнения.

Рис. 2. Пример блок-схемы для анализа эффективности «нового анти-HER2-препарата» при HER2-положительном распространённом раке молочной железы
Figure 2. Example of a flowchart for analyzing the effectiveness of a "new anti-HER2 drug" in HER2-positive advanced breast cancer
Пунктирные линии зелёного цвета обозначают связь между наборами данных. ER — рецептор эстрогена; ER+ — рецептор эстрогена положительный; ER- — рецептор эстрогена отрицательный; HER2 — рецептор; эпидермального фактора роста человека 2; HER2+ — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 положительный; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 отрицательный; РМЖ — рак молочной железы.

4.2. Опишите исходные характеристики включённых случаев (например, клинико-демографические характеристики и характеристики опухоли). Следует сравнить исходные характеристики различных анализируемых групп, если это применимо.

Если в исследовании участвуют пациенты, подробное описание соответствующих исходных характеристик (например, клинико-демографических аспектов, биологии опухоли, биомаркеров или предыдущего противоопухолевого лечения) необходимо, чтобы помочь читателям оценить масштаб и обобщённость полученных результатов.

Эти данные можно представить в виде таблицы, предпочтительно стратифицированной по интересующим группам в соответствии с дизайном исследования (например, группы воздействия и группы сравнения). При проведении сравнительного анализа, помимо статистического сравнения характеристик групп, важно представить соответствующие частоты и пропорции или показатели центральной тенденции и дисперсии. Это позволяет численно интерпретировать различия и облегчает сравнение с когортами из других исследований. Учитывая, что отсутствующие данные могут повлиять на достоверность и обобщённость результатов исследования из-за риска внесения предвзятости в некоторых случаях, авторы должны тщательно описать долю отсутствующих значений для каждой соответствующей переменной и по группам исследования [31].

4.3. Сообщите результаты первичного анализа результатов исследования.

Кратко опишите результаты предварительных анализов, если это уместно (предварительно определённых и/или *post-hoc*). Предоставьте подробную информацию о том, как читатели могут получить доступ к полным результатам.

5. Обсуждение и выводы

Обсуждение

5.1. Обобщите основные результаты, которые касаются основного вопроса (вопросов) исследования, и объективно обсудите данные в связи с наилучшими имеющимися доказательствами по теме. Избегайте удобного подбора литературы в поддержку своей точки зрения.

Обсуждение должно включать основные результаты, отвечающие главной цели (целям) исследования, а затем вероятные обоснования этих выводов, основанные на наилучших доступных доказательствах из других исследований.

5.2. Обсудите сильные стороны и ограничения текущего исследования, включая основные предвзя-

тости, то, как примененные стратегии способствовали предотвращению или смягчению предвзятости и, если применимо, то в каком направлении, по оценкам авторов, остаточная предвзятость может повлиять на основные результаты исследования.

Следует подчеркнуть потенциальные сильные стороны исследования, чтобы поддержать заявленный уровень доказательности; однако авторам следует также кратко описать последствия основных предубеждений для результатов исследования, предоставив чёткое объяснение того, в какую сторону, по их мнению, могут повлиять результаты. Авторы также должны описать стратегии, применяемые для предотвращения или смягчения риска конкретных отклонений, включая использование доступных инструментов [32, 33].

5.3. Обсудите возможность обобщения результатов исследования и их потенциальное значение для клинической практики, политики здравоохранения или общественного здравоохранения, а также для выработки гипотез для будущих исследований.

Необходимо описать последствия исследования, сбалансировав интерпретацию основных результатов и ограничений.

Важно отметить, что статистическая значимость всегда должна интерпретироваться в свете клинической значимости. Например, когда в сравнительном исследовании эффективности RWE сообщается о небольшом, но статистически значимом чистом приросте выживаемости в 2 недели, важно чётко обсудить клиническую значимость этих результатов.

Если RWD-исследования предоставляют новые убедительные данные, имеющие отношение к реальной клинической практике, то эти данные можно использовать в качестве рекомендаций. Последствия должны быть реалистичными, максимально конкретными и согласованными с данными исследования (например, в отношении опухолевого процесса, показаний к лечению, дозировки и подгрупп пациентов).

Выводы

5.4. Предоставьте резюме основных результатов, относящихся к главному вопросу исследования, и основных последствий для клинической практики, политики здравоохранения и/или общественного здравоохранения.

Предложите дальнейшие исследования с учётом оставшихся недостающих данных и ограничений, вытекающих из представленного исследования.

6. Заключительные соображения

6.1. Укажите все соответствующие спонсорские программы исследований, а также прямое и/или косвенное финансирование в натуральной форме.

Необходимо указать спонсора исследования и чётко указать все источники прямого финансирования (например, из промышленности, академических или правительственных грантов, или других источников), включая информацию о роли источника финансирования в разработке, проведении, анализе и отчётности исследования.

6.2. Укажите все соответствующие благодарности, информацию об авторах, индивидуальные вклады и другие заключительные соображения в соответствии с правилами журнала.

Заключение / Conclusion

ESMO-GROW — первое экспертное руководство по представлению отчётов о RWE-исследований в онкологии. ESMO-GROW учитывает некоторые особенности современных RWE-исследований в онкологии, к которым относятся быстрая разработка новых стратегий лечения для подгрупп пациентов, последние тенденции в проведении молекулярно-эпидемиологических анализов, учёт специфических для онкологии переменных или исходов, новые дизайны исследований и всё более широкое использование искусственного интеллекта, машинного и глубокого обучения для RWE-исследований.

Данное руководство предназначено для представления описательных (например, эпидемиологических) или аналитических (например, объяснительных, прогностических) онкологических RWE-исследований. ESMO-GROW нацелена на оптимальное освещение онкологических RWE-исследований в рецензируемых журналах; она не предназначена для оценки качества исследований и не является руководством для подачи RWE-тезисов на медицинские конгрессы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.
Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Курылев А. А. — редактирование, оформление статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.
The author declares no conflict of interest.

Participation of authors. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Motrinchuk ASh — text writing; Kurylev AA — editing; article design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — Ординатор кафедры клинической фармакологи и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-2863-792X

Курылев Алексей Александрович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

https://orcid.org / 0000-0003-3031-4572

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

ABOUT THE AUTHORS

Aiten S. Motrinchuk — Corresponding author resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: aitesha555@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0003-2863-792X

Alexey A. Kurylev — Cand. Sci. Med., associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov; National Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

https://orcid.org / 0000-0003-3031-4572

RSCI SPIN-code: 7966–0845

Литература / References

1. Jin S, Pazdur R, Sridhara R. Re-Evaluating Eligibility Criteria for Oncology Clinical Trials: Analysis of Investigational New Drug Applications in 2015. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 20;35(33):3745-3752. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4186.
2. Doody O, Bailey ME. Setting a research question, aim and objective. *Nurse Res*. 2016 Mar;23(4):19-23. doi: 10.7748/nr.23.4.19.s5.
3. Farrugia P, Petrisor BA, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg*. 2010 Aug;53(4):278-81.
4. Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 1):1027-1031. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.015.
5. Shmueli G. To explain or to predict? *Stat Sci*. 2010;25:289-310. https://doi.org/10.1214/10-STS330.
6. The PROGRESS framework. https://www.prognosisresearch.com/progress-framework
7. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Golloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
8. National Institute for Health and Care Excellence Methods for the development of NICE public health guidance (third edition). https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-e-algorithm-for-classifying-quantitative-experimental-and-observational-study-designs
9. Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 1 — An overview and classification. *Perspect Clin Res*. 2018 Oct-Dec;9(4):184-186. doi: 10.4103/picr.PICR_124_18.
10. Chidambaram AG, Josephson M. Clinical research study designs: The essentials. *Pediatr Investig*. 2019 Dec 21;3(4):245-252. doi: 10.1002/ped4.12166.
11. Oude Rengerink K, Kalkman S, Collier S, Ciaglia A, Worsley SD, Lightbourne A, Eckert L, Groenwold RHH, Grobbee DE, Irving EA; Work Package 3 of the GetReal consortium. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 3. Patient selection challenges and consequences. *J Clin Epidemiol*. 2017 Sep;89:173-180. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.12.021.
12. Penberthy LT, Rivera DR, Lund JL, Bruno MA, Meyer AM. An overview of real-world data sources for oncology and considerations for research. *CA Cancer J Clin*. 2022 May;72(3):287-300. doi: 10.3322/caac.21714.
13. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer

care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 May;16(5):312-325. doi: 10.1038/s41571-019-0167-7.

14. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Brenner H. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany -- a population based study. *Br J Cancer*. 2002 Apr 8;86(7):1034-40. doi: 10.1038/sj.bjc.6600209.
15. McKenzie F, Zietsman A, Galukande M, Anele A, Adisa C, Parham G, Pinder L, Cubasch H, Joffe M, Kidaaga F, Lukande R, Offiah AU, Egejuru RO, Shibemba A, Schuz J, Anderson BO, Dos Santos Silva I, McCormack V. Drivers of advanced stage at breast cancer diagnosis in the multicountry African breast cancer - disparities in outcomes (ABC-DO) study. *Int J Cancer*. 2018 Apr 15;142(8):1568-1579. doi: 10.1002/ijc.31187.
16. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015 Oct 6;12(10):e1001885. doi: 10.1371/journal.pmed.1001885.
17. Manuel DG, Rosella LC, Stukel TA. Importance of accurately identifying disease in studies using electronic health records. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4226. doi: 10.1136/bmj.c4226.
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
19. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Mar;14(3):169-186. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.162.
20. see Supplementary Material Section 2, TableS9, available at https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.001
21. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2189-94. doi: 10.1056/NEJMsr077003.
22. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 May;15(5):291-303. doi: 10.1002/pds.1200.
23. Hiemstra B. Keus F. Wetterslev J.et al. DEBATE-statistical analysis plans for observational studies. *BMC Med Res Methodol*.2019;19:233. https://doi.org/10.1186/s12874-019-0879-5.
24. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2021 Apr;11(4):900-915. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090.
25. Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A, Hveem TS, Liestøl K, Maddison J, Askautrud HA, Pradhan M, Nesheim JA, Albregtsen F, Farstad IN, Domingo E, Church DN, Nesbakken A, Shepherd NA, Tomlinson I, Kerr R, Novelli M, Kerr DJ, Danielsen HE. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *Lancet*. 2020 Feb 1;395(10221):350-360. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32998-8.
26. Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus machine learning. *Nat Methods*. 2018 Apr;15(4):233-234. doi: 10.1038/nmeth.4642.
27. European Commission the Assessment List for Trustworthy Artificial Intelligence. https://altai.insight-centre.org/
28. US Food and Drug Administration. Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles. https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles
29. US Food and Drug Administration. Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device
30. Groenwold RHH, Dekkers OM. Missing data: the impact of what is not there. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):E7-E9. doi: 10.1530/EJE-20-0732.
31. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
32. ROBINS-E Development Group Risk Of Bias In Non-randomized Studies — of Exposure (ROBINS-E). Launch version. https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool
33. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: Clinical versus statistical significance. *Perspect Clin Res*. 2015 Jul-Sep;6(3):169-70. doi: 10.4103/2229-3485.159943.

myRWD

ОНКОЛОГИЯ
ONCOLOGY

BY 4.0

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

УДК: 615.036.8+616-006
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-50
EDN: DIHPQG

Исследования реальной клинической практики в онкологии: анализ российских публикаций

Ачикян В. Ф. [1], **Курылев А. А.** [1,2], **Колбин А. С.** [1,3]

[1] – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова», Санкт-Петербург,Российская Федерация
[2] – ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,Российская Федерация
[3] – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,Санкт-Петербург,Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Исследования реальной клинической практики — это важный источник знания об онкологических заболеваниях и методах их лечения, что в свою очередь является необходимых инструментом при принятии решений для сотрудников здравоохранения и пациентов. В связи с этим в данной работе был проведён анализ подобных исследований, опубликованных в российской научной литературе.

Цель. Выявить и проанализировать исследования реальной клинической практике в области онкологии.

Материалы и методы. Был проведён систематический обзор и анализ полнотекстовых публикаций в российских рецензируемых медицинских журналах за 2022 и 2023 гг.

Результаты. Было отобрано и проанализировано 119 публикаций. Были определены следующие изучаемые показатели: 1) данные о практике ведения пациентов; 2) выживаемость и другие исходы вне зависимости от лечебных подходов; 3) выживаемость и другие исходы в зависимости от применяемых лечебных подходов; 4) показатели эффективности конкретного лечения; 5) данные о безопасности (токсичности) лечения; 6) клинико-демографические прогностические факторы; 7) определение опухолевых (гистологические, молекулярно-генетические) прогностических факторов; 8) свойства злокачественной опухоли (гистологических, молекулярно-генетических) без определения их прогностического значения; 9) характеристики заболевания (например, сопутствующие заболевания) без определения их прогностического значения. Наиболее частыми изучаемыми показателями были: определение клинико-демографических прогностических факторов — 24 исследования; определение опухолевых прогностических факторов — 36 исследований; определение свойств злокачественной опухоли (гистологические, молекулярно-генетические) без определения их прогностического значения — 38 исследований.

Выводы. Современные исследования реальной клинической практики в онкологии являются важнейшим источником знаний о злокачественных заболеваниях и методах их лечения.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; онкология; злокачественные новообразования

Для цитирования: Ачикян В. Ф., Курылев А. А., Колбин А. С. Исследования реальной клинической практики в онкологии: анализ российских публикаций. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(1):45-65. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-50. EDN: DIHPQG

Поступила: 07.02.2024. **В доработанном виде:** 25.02.2024. **Принята к печати:** 12.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Real-world data studies in oncology: analysis of the Russian publications

Vladimir F. Achikyan [1], **Alexey A. Kurylev** [1,2], **Alexey S. Kolbin** [1,3]

[1] – First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov,St. Petersburg,Russian Federation
[2] – National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov,St. Petersburg,Russian Federation
[3] – St. Petersburg State University,St. Petersburg,Russian Federation

Abstract

Background. Real-world data studies are an important source of knowledge on malignant tumors and their treatment. This knowledge is a tool for making decisions by health care professionals and patients. Regarding this, authors conducted literature search to identify real-world data studies published in the Russian scientific journals.

Objective. The study aim was finding and analyzing publications on real-world evidence studies in oncology therapeutic area.

Materials and methods. Full-text articles published in the Russian peer-reviewed medical scientific journals of 2022 and 2023 were systematically relieved and analyzed.

Results. 119 publications were selected. The following types of study data were identified: 1) data on patients management practice; 2) survival and other oncology outcomes regardless of treatment approach; 3) survival and other oncology outcomes depending on treatment approach; 4) efficacy of a concrete therapy; 5) treatment safety (toxicity) data; 6) clinical and demographic prognostic factors; 7) tumor (morphological, molecular and genetic) prognostic factors; 8) tumor characteristics (morphological, molecular and genetic) regardless of their prognostic significance; 9) oncology disease characteristic (e. g., comorbidities) regardless of its prognostic significance. The most common types of study data were the following: clinical and demographic prognostic factors — 24 studies; tumor (morphological, molecular and genetic) prognostic factors — 36 studies; tumor characteristics (morphological, molecular and genetic) regardless of their prognostic significance — 38 studies.

Conclusion. The modern real-world data studies in oncology therapeutic area are a very important source of knowledge on malignant tumors and their treatment.

Key words: real-world evidence; oncology; malignant tumors

For citations: Achikyan VF, Kurylev AA, Kolbin AS. Real-world data studies in oncology: analysis of the Russian publications. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(1):45-65. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-50. EDN: DIHPQG

Received: 07.02.2024. **Revision received:** 25.02.2024. **Accepted:** 12.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Исследования реальной клинической практики (*англ*. Real-World Data; RWD) позволяют получить дополнительные важные данные о лекарственном препарате, о применяемых лечебных подходах, что имеет особое значение в онкологии. Как и любой инструмент, они имеют свои ограничения и проблемы, требующие взвешенного подхода при их проведении [1]. Несмотря на то, что на данный момент не существует общепринятого международного подхода в отношении методологии проведения и правового статуса таких исследований, специалисты проводят большую работу собирая, консолидируя и анализируя RWD, которые несомненно несут ценность для медицинского сообщества, регуляторных органов и пациентов. Данные клинических исследований (в том числе неинтервенционных) могут быть применены для принятия клинических или регуляторных решений, с целью улучшение исходов ведения онкологических пациентов. Исследования реальной клинической практики наряду с интервенционными исследованиями являются источником ценнейшей медицинской информации о заболеваниях, практике оказания медицинской помощи, методах лечения, краткосрочных и долгосрочных исходах. Получаемые в ходе этих исследований данные анализируется и используются для принятия как клинических, так и для регуляторных решений [2]. В бурно развивающейся онкологической области также проводится большое количество научных работ, посвящённых ведению пациентов в реальной практике, включая диагностику (инструментальную, лабораторную), маршрутизацию, лечение (лекарственное, хирургическое, лучевое, комбинированное противоопухолевое, поддерживающее), оценку качества жизни, определение прогностических факторов и т. д.

Цель / Objective

Провести систематический обзор и анализ литературы исследований реальной клинической практики в онкологии в России.

Материалы и методы / Materials and methods

Были проанализированы полнотекстовые публикации в рецензируемых медицинских онкологических журналах. Выбирали статьи, посвящённые исследованиям, в которых пациенты получали противоопухолевую, поддерживающую, сопроводительную лекарственную терапию в рамках RWD. Сам термин «*данные реальной клинической практики*» и связанный с ним термин «*доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики*» (*англ*. Real-World Evidence; RWE) закреплён на законодательном уровне в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в марте 2022 года [3]. Однако в Российской Федерации определение не имеет пока правового статуса.

В связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев в публикациях среди ключевых слов отсутствовали термины «реальная клиническая практика», «данные реальной клинической практики», мы анализировали все публикации в журналах за 2022 и 2023 год, опубликованные в электронном виде на конец января 2024 года.

В данный анализ не включали статьи, посвящённые клиническим случаям или сериям клинических случаев, популяционные эпидемиологические исследования, социологические исследования, метаанализы, исследования на основе математического моделирования, научные проекты, посвящённые разработке новых лечебно-диагностических подходов (клинические исследования, исследования с участием здоровых добровольцев, научные программы валидации новых диагностических процедур и методик, а также опросники пациентов), исследования, которые предусматривали применение лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям, включая программы раннего доступа, исследования, в которых применялись диагностические процедуры, проведённые с целью получения научной информации. Также в анализ не включались публикации, в которых не описывалось или не подразумевалось лекарствен-

ное лечение, например исследования с описанием исходов только хирургического и/или радиологического лечения. Схема отбора публикаций для анализа представлена на рис. 1.

В выбранных публикациях анализировали:

1. цель исследования;
2. дизайн исследования;
3. размер выборки;
4. неинтервенционные исследовательские мероприятия (например, оценка выживаемости, определение клинико-демографических факторов риска, молекулярных и/или гистологических характеристик опухоли и др.);
5. терапию, назначенную в рамках реальной клинической практики;
6. определялись исследуемые показатели.

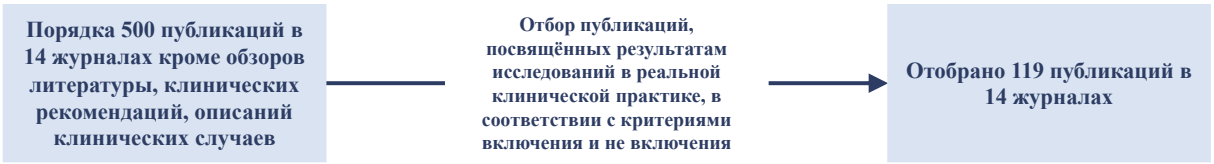

Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций
Figure 1. Algorithm for selecting publications

В ходе анализа полученной информации были определены следующие виды показателей и исходов исследований RWD:

1. данные о практике ведения пациентов;
2. выживаемость и другие исходы вне зависимости от лечебных подходов;
3. выживаемость и другие исходы в зависимости от применяемых лечебных подходов;
4. показатели эффективности конкретного лечения;
5. данные о безопасности (токсичности) лечения;
6. клинико-демографические прогностические факторы;
7. определение опухолевых (гистологических, молекулярно-генетических) прогностических факторов;
8. свойства злокачественной опухоли (гистологические, молекулярно-генетические) без определения их прогностического значения;
9. характеристики заболевания (например, сопутствующие заболевания) без определения их прогностического значения.

Результаты / Results

Всего было выбрано и проанализировано 119 полнотекстовых публикаций 2022 и 2023 гг. из 14 журналов. Список журналов и число статей в каждом из них перечислены в таблице. Исследования были посвящены таким заболеваниям как рак молочной железы, рак яичников, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак толстой и прямой кишки, немелкоклеточный рак лёгкого, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, острый лимфобластный лейкоз, меланома, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи и др.

Среди всех исследований было 9 регистровых, в которых размер выборки исследования варьировал от 9 до 406987 человек [4–12]. Показатели и исходы регистровых исследований представлены на рис. 2.

Таблица. Специализированные научные онкологические журналы, публикации из которых вошли в анализ

Название журнала	Число публикаций
Современная онкология	22
Вопросы онкологии	22
Сибирский онкологический журнал	18
Онкология. Журнал им. П. А. Герцена	15
Поволжский онкологический вестник	10
Успехи молекулярной онкологии	7
Российский биотерапевтический журнал	5
Злокачественные опухоли	5
Российский онкологический журнал	3
Онкогинекология	3
Южно-Российский онкологический журнал	3
Практическая онкология	3
Тазовая хирургия и онкология	2
Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи	1
Всего	**119**

Остальные 110 публикаций были посвящены нерегистровым исследованиям [13–122]. Размер выборки в них составил от 15 до 1531 человека. Дизайн был ретроспективный (n=70), не ретроспективный (проспективные и одномоментные исследования, n=43), ретроспективно-проспективный (n=6). Подавляющее большинство нерегистровых исследований были одноцентровыми — 105 из 110. Распределение публикаций по показателям и исходам представлено на рис. 3.

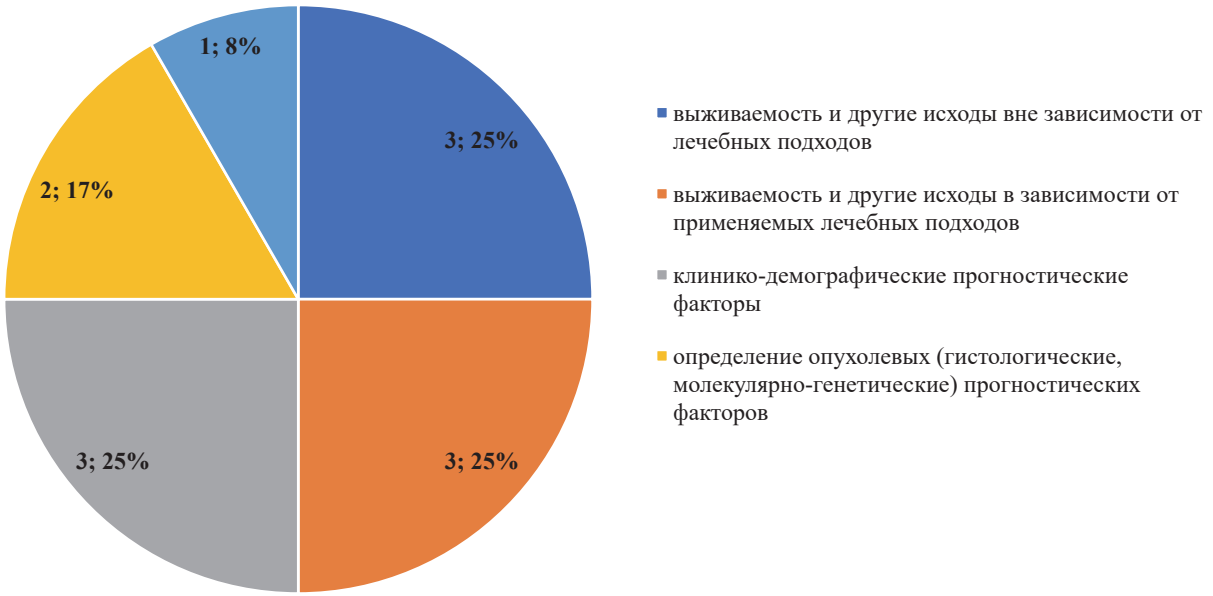

Рис. 2. Показатели и исходы регистровых исследований
Figure 2. Indicators and outcomes of register studies

Рис. 3. Показатели и исходы нерегистровых исследований
Figure 3.Indicators and outcomes of non-register studies

Как видно исходя из данных, представленных на рис. 3, около половины нерегистровых исследований составляют работы, посвящённые изучению свойств опухоли и прогностических маркеров.

Анализ публикаций и обсуждение / Analysis of publications and discussion

В соответствии с определёнными показателями и исходами, ниже приведены примеры исследований, вошедших в анализ.

Данные о практике ведения пациентов. В ретроспективном исследовании (n=988) *Сапожникова К. В. и соавт.* (2023 г.) изучали вопрос влияния профилактики фебрильной нейтропении (ФН) лекарственными препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) у онкологических пациентов в реальной клинической практике. В данном исследовании была изучена структура встречаемости такого жизнеугрожающего осложнения химиотерапии как ФН, а также практика назначения Г-КСФ. Была выявлена недо-

статочная частота их назначения у пациентов, получающих противоопухолевое лечение с высоким риском развития ФН. Авторы обратили внимание на недостаточную обеспеченность пациентов первичной профилактикой ФН, следствием чего является развитие тяжёлых осложнений, снижение приверженности химиотерапии и показателей выживаемости [23].

В ретроспективном многоцентровом исследовании *Лактионова К. К. и соавт.* (2023 г.) были проанализированы истории болезни 514 пациентов в 29 центрах. Целью исследования было определение основных стратегий лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого III–IV стадией, проведения независимой оценки эффективности комплекса диагностических мероприятий, оценка эффективность различных лечебных тактик. Было показано, что первую линию лекарственной противоопухолевой терапии получил 361 пациент. Химиотерапия была назначена 333 (92,2%) пациентам. В 70% случаев проводилась комбинированная платиносодержащая химиотерапия. Среднее число курсов первой линии химиотерапии составило 4 (от 2 до 6). Объективный эффект составил 32,78%, стабилизация — 27,78%, контроль роста опухоли — 60,56%, прогрессирование — 39,44%. Иммуноонкологические препараты в первой линии получили 156 пациентов. Таргетные препараты в первой линии получили 25 из 60 пациентов с выявленными активирующими мутациями [68].

Выживаемость и другие исходы вне зависимости от лечебных подходов. В ретроспективном сравнительном исследовании *Мурзо В. В. и соавт.* (2023 г.) проводилась сравнительная оценка непосредственных и отдалённых результатов химиолучевой терапии у пациентов с плоскоклеточным раком прямой кишки (пРПК, n=15) по сравнению с плоскоклеточным раком анального канала (пРАК, n=15), получавших сходную химиолучевую терапию. Было показано, что общая и безрецидивная выживаемость не были достоверно снижены у пациентов с пРПК относительно пациентов с пРАК, однако для пРПК была характерна более низкая частота полных клинических ответов на проводимое лечение [51].

В работе *Каганова О. И. и соавт.* (2022 г.) описываются результаты лечения пациентов с раком поджелудочной железы, а также собираются данные о практике оказания медицинской помощи за последние 5 лет. Представлены данные 213 пациентов, получивших хирургическое лечение, включая 12 пациентов, получивших неоадъювантную химиотерапию. Описаны данные о первичной диагностике и верификации диагноза, оказанной специализированной хирургической помощи и химиотерапии, распределении по стадиям, клинико-демографических характеристиках пациентов, гистологии опухоли, послеоперационных осложнениях. Средний возраст больных составил 62,2 года, общая выживаемость во всей группе была 20 месяцев. Наиболее благоприятный прогноз в группе больных с IA стадией, где 1-летняя выживаемость составляет 50,98%, а 5-летняя выживаемость — 17,64% [109].

Выживаемость и другие исходы в зависимости от применяемых лечебных подходов. В ретроспективном регистровом исследовании *Тонеева Е. А. и соавт.* (2023 г.) с участием 141 пациента с раком пищевода сравнивались показатели выживаемости при применении двух лечебных подходов: химиолучевой терапии и химиолучевой терапии с последующей радикальной операцией. По данным исследования, общая 5-летняя выживаемость в группе не оперированных и оперированных больных составила 24,0 и 27,0% (p=0,020), 5-летняя безрецидивная выживаемость — 23,0 и 25,0% (p=0,018), а трёхлетняя выживаемость составила 21 и 45%, соответственно (p=0,050) [10].

В публикации *Хатькова И. Е. и соавт.* (2023 г.) представлены результаты ретроспективного исследования, в котором ретроспективно сравнивали выживаемость пациентов с первично операбельным раком поджелудочной железы в зависимости того, какой режим химиотерапии применялся: неоадъювантный (n=45) или адъювантный (n=153). Медиана времени наблюдения составила 41,7 мес. (либо от начала неоадъювантной химиотерапии, либо от даты хирургического вмешательства). Оценивалась безрецидивная и общая выживаемость. Было показано, что отделённые результаты в двух группах практически не отличаются друг от друга [19].

Показатели эффективности конкретного лечения. В сравнительном ретроспективном исследовании *Ходырева С. А. и соавт.* (2023 г.) проводилась оценка эффективности гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в отношение качества жизни, системных воспалительных и локальных хирургических проявлений у пациенток, перенёсших реконструктивно-восстановительные операции (РВО) после мастэктомии. 10 из 75 пациенток проводили РВО отсрочено. Сравнение проводили с пациентками, которым гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин не назначался в раннем послеоперационном периоде. В исследовании было показано, что назначение данного лечения ассоциировалось со значительным уменьшением выраженности воспалительной реакции в операционной ране, уменьшением длительности лимфореи и сроков удаления улавливающих дренажей, более благоприятными показателями качества жизни в периоде реабилитации [20].

В когортном исследовании *Меньшикова К. В. и соавт.* (2022 г.) изучались результаты применения кабозантиниба с распространённым почечно-клеточным раком. 48 пациентов (16,2%) получали лечение в монорежиме и 3 пациента (1%) — в комбинации с ниволумабом. Объективный ответ был задокументирован у 78,9% пациентов после трёх курсов лечения. Наряду с тем, что лечение показало удовлетворительный профиль переносимости, авторы отметили, что результаты применения препарата в реальной клинической практике соответствуют показателям, полученным в клинических исследованиях [90].

Данные о безопасности (токсичности) лечения. Многоцентровое проспективное исследование ROSCARCC было посвящено изучению безопасности и анализу влияния токсичности монотерапии кабозантинибом на эффективность лечения пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком. В 16 центрах последовательно было включено 92 пациента, которым был назначен кабозантиниб, в соответствии с инструкцией по применению. Нежелательные явления были зарегистрированы у 88,0% пациентов, нежелательные явления 3–4-й степени тяжести развились в 32,6% случаев. У пациентов с артериальной гипертензией, развившейся на фоне лечения, отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ОР 2,5; 95% ДИ 1,0–5,9; p=0,046) и общей выживаемости (ОР 3,0; 95% ДИ 1,2–8,3; p=0,025) [21].

В ретроспективное исследование *Дегтяревой Е. А. и соавт.* (2022 г.) были включены пациенты (n=178), получившие иммунотерапию по поводу солидных злокачественных опухолей. Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 32,6%, самыми частыми из которых стали дисфункция печени (11,2%) и щитовидной железы (10,1%). Осложнения 3 степени тяжести и выше наблюдались в 15,7% случаев. Авторы сделали вывод, что в проанализированной выборке российских пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1 и PD–L1, зафиксирована меньшая частота осложнений [44].

Клинико-демографические прогностические факторы. В исследовании *Громова Д. Д. и соавт.* (2023 г.) по материалам Архангельского областного канцер-регистра определялись клинические, морфологические, демографические характеристики в качестве предикторов 1-летней и 5-летней выживаемости при раке яичников. Было проанализировано 2703 клинических случая. На опухолеспецифическую выживаемость определялось влияние следующих факторов: возраст, место проживания, временной период получения лечения, наличие сведений о специальном противоопухолевом лечении. Авторы отметили, что помимо известных клинических факторов прогноза, стадии и гистологического варианта рака яичников, сильное неблагоприятное влияние на исход оказывают пожилой возраст и факт проживания в удалённых районах области [6].

В регистровое многоцентровое (7 центров) ретроспективное исследование *Тимофеева И. В. и соавт.* (2023 г.) было включено 175 пациентов с раком пищевода. Проводилась оценка влияния на прогноз пола, возраста, гистологического подтипа, системной лекарственной терапии при метастатическом заболевании. Продолжительность жизни пациентов, получивших хотя бы одну линию терапии (медиана 11,0 мес.; 95% ДИ 7,9–14,1), была достоверно дольше, чем пациентов, не получавших лечение (2,4 мес.; 95% ДИ 1,6–3,2; p <0,0001). В многофакторном анализе было выявлено 2 независимых фактора, влияющих на общую выживаемость — наличие системной и/или лучевой терапии (все p <0,0001) и ответ на химиотерапию (p <0,001) [8].

Определение опухолевых (гистологические, молекулярно-генетические) прогностических факторов. Публикация *Стукань А. И. и соавт.* (2023 г.), посвящённая изучению влияния уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на риск прогрессирования на монотерапии эрибулином при раке молочной железы (n=61). Было показано, что риск прогрессирования возрастал при комбинации следующих показателей: уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) в первичной опухоли > 90%; уровень экспрессии ЭР в метастазе > 50%; уровень экспрессии прогестероновых рецепторов (ПР) в метастазе > 20%; негативный и низкий уровень экспрессии HER2 в метастазе (0, 1+) (AUC = 0,614 ± 0,092 (95% ДИ 0,510–0,719) p = 0,0289) [36].

В публикации *Завьяловой М. В. и соавт.* (2022 г.) описаны результаты исследования с участием 72 пациенток с раком молочной железы, которым после трепанобиопсии и подтверждения диагноза получили хирургическое лечение и неоадъювантное, адъювантное химиолучевое лечение по показаниям. В клетках первичной опухоли оценивалась экспрессия группы маркеров интегринов: CD61 (Integrin beta 3), CD104 (Integrin beta 4), CD51 (Integrin alpha-V). Также при исследовании операционного материала устанавливался факт наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах: у 50 пациенток были обнаружены метастазы, а у 22 — не были. При сравнении экспрессии интегринов в этих двух подгруппах пациенток, было показано, что экспрессия CD104 в клетках первичной опухоли имеет выраженную ассоциацию с распространённым лимфогенным метастазированием [64].

Свойства злокачественной опухоли (гистологических, молекулярно-генетических) без определения их прогностического значения. В публикации *Соколовой Т. Н. и соавт.* (2022 г.) представлены результаты исследования, в рамках которого в образцах опухолевой ткани 694 пациенток с HR+ HER2- первично метастатическим или рецидивирующим рака молочной железы, получавших любую линию противоопухолевой терапии в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации, были проанализированы экзоны 7, 9 и 20 гена PIK3CA. Использовался метод ПЦР. Мутации выявлены в 32% случаях. На три наиболее частые миссенс-замены в гене PIK3CA (p. E542K, p. E545K и p. H1047R) пришлось 86% мутаций. Также были обнаружены ассоциации мутаций с люминальным А подтипом, низким индексом пролиферации, малым размером первичной опухоли, отсутствием признаков наследственного рака [29].

В рамках исследования *Журман В. Н.* (2023 г.) проведено иммуногистохимическое исследование опухолевого материала у 74 пациенток с серозным раком яичников, получавших лечение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Для определения антигенов в образцах использовали моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16. Был сделан ряд наблюдений. Например, в составе иммунных клеток микроокружения наибольшее количество клеток, при всех стадиях (I–IV) онкологического процесса, представлено макрофагами (CD11b+, CD14+), на втором месте по количеству клеток были CD3+ лимфоциты. С увеличением стадии заболевания число макрофагов (CD11b+, CD14+) и лимфоцитов (CD3+, CD16+) уменьшалось независимо от степени дифференцировки [85].

Характеристики заболевания (например, сопутствующие заболевания) без определения их прогностического значения. В публикации *Колтаковой А. Д. и соавт.* (2023 г.) представлены результаты исследования, в котором изучалась структура скелетно-мышечной патологии у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии по поводу злокачественного новообразования. Ревматологом была обследована выборка из 140 пациентов, проходящих лечение в дневном стационаре отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ имени П. А. Герцена. У 81% пациентов присутствовали различные скелетно-мышечные проявления, которые включали в себя боль в суставах у 59,3% пациентов, у 10% — в мышцах, у 10% — в костях, у 5% — скованность в суставах более 30 мин по утрам, у 13,6% — припухание в области суставов, у 27% — боль в спине. При этом 39,3% пациентов скелетно-мышечная патология была ассоциирована с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией [37].

В ретроспективном исследовании *Маниха-са Г. М. и соавт.* (2022 г.) были проанализированы медицинские данные 98 пациентов с раком лёгкого и ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию. В исследуемой популяции преобладали пациенты молодого и среднего возрастов, пациентов пожилого возраста (60–74 лет) было 11,2% ($p < 0{,}001$), что соответствует общемировым данным о более раннем возникновении рака лёгкого у ВИЧ-инфицированных. Как и в общей популяции, среди гистологических типов злокачественных новообразований чаще встречалась аденокарцинома лёгкого ($p < 0{,}001$). Не выявлено статической значимости между высокой вирусной нагрузкой и раком лёгкого [111].

Выводы / Conclusions

Современные исследования RWD/RWE затрагивают самые разные аспекты онкологической области: лабораторная и инструментальная диагностика злокачественных опухолей (в том числе редких) и сопутствующих заболеваний, маршрутизация пациентов, противоопухолевое лечение (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, лучевая терапия, хирургия, комбинированное лечение), сопроводительное лечение, краткосрочное и долгосрочное наблюдение пациентов, оценка биологических свойств опухоли. Благодаря активному внедрению в современную научную повестку исследования реальной клинической практики являются исключительно важным источником данных, которые необходимы для изучения практики ведения пациентов, безопасности противоопухолевой терапии, эффективности того или иного подхода к лечению пациентов, а также выявления значимых прогностических факторов, клинико-демографических и опухолевых. Полученные таким образом данные могут быть использованы для принятия клинических и регуляторных решений, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи. Анализ научной литературы, проведённый в рамках данной работы, показал, что большая часть современных исследований RWD/RWE в области онкологии посвящена вопросам изучения свойств злокачественных опухолей и опухолевых прогностических факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.
Авторы декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все соавторы подтверждают окончательный вариант статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Ачикян В. Ф. — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы; Курылев А. А. — редактирование; Колбин А. С. — концепция, дизайн исследования, редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.
The author declares no conflict of interest.

Financing.
The study had no sponsorship.

Participation of authors. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version. Achikyan VF — research concept and design, collection and processing, writing the text, compilation of the list of literature; Kurylev AA — editing; Kolbin AS — research concept and design, editing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ачикян Владимир Фердинандович — Врач, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: achikyanv@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-8644-6120

Курылев Алексей Александрович — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-3031-4572
РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: alex.kolbin@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-1919-2909
РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir F. Achikyan — Medical Doctor, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: achikyanv@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-8644-6120

Alexey A. Kurylev — Cand. Sci. Med., associate professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation; National Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-3031-4572
RSCI SPIN-code: 7966–0845

Alexey S. Kolbin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: alex.kolbin@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-1919-2909
RSCI SPIN-code: 7966–0845

Литература / References

1. Журавков А.А., Моисеенко Ф.В., Колбин А.С., Моисеенко В.М. Исследования реальной клинической практики в онкологии: тренд или необходимость? *Практическая онкология*.

2023;24(1):59-69. [Zhuravkov AA, Moiseenko FV, Kolbin AS, Moiseenko VM. Research into actual clinical practice in oncology: trend or necessity? *Practical oncology*. 2023;24(1):59-69. (In Russ.)]. https://www.doi.org/10.31917/2401059.

2. Исследования реальной клинической практики. Обновлённые рекомендации 2023 года. / под общей редакцией Колбина А. С. — М. : Издательство ОКИ, 2023. — 222 с. : ил. ISBN 978-5-907715-17-2 [Real-world clinical research. Updated recommendations for 2023. / under the general editorship of Kolbin A. S. — M .: OKI Publishing House, 2023. — 222 p. : ill. ISBN 978-5-907715-17-2. (In Russ.)]. https://izdat-oki.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoj-praktiki-obnovlyonnye-rekomendacii-2023-goda
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated March 17, 2022 No. 36 “On amendments to the Rules for registration and examination of medicinal products for medical use.”. (In Russ.)].
4. Фридман М.В., Левин Л.Ф., Леонова Т.А., и др. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1065−1072. [Fridman MV, Levin LF, Leonova TA, et al. Clinical and Morphological Characteristics of Patients with Brain Metas-tases of Papillary Thyroid Carcinoma. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(6):1065−1072 (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1065-1072.
5. Агаева А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., и др. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023;69(4):639-647. [Agaeva A, Gromov D, Chemakina O, et al. Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Arch-angelsk regional cancer registry data. *Voprosy Onkologii*, 2023;69(4):639–647. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647.
6. Громов Д.Д., Чемакина, О.В., Светлакова А.В., и др. Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):406–414. [Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV, et al. Predictors of survival in ovarian cancer: a population-based study based on regional cancer registry data. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):406–414. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414.
7. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):227–237. [Merabishvili VM, Belyaev AM. The state of oncological care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its rank distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):227–237. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237.
8. Тимофеев И.В., Зуков Р.А., Петкау В.В., и др. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):82-88. [Timofeev IV, Zukov RA, Petkau VV, et al. Life expectancy of patients with metastatic esophageal cancer: a Russian multicenter registry study. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):82-88. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-82-88.
9. Жерко И.Ю., Науменко Л.В., Жиляева Е.П., и др. Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование. *Вопросы онкологии*. 2022;68(2):224–231. [Zherko IYu, Naumenko LV, Zhilyaeva EP, et al. Results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocenter study. *Voprosy onkologii*. 2022;68(2):224–231. (In Russ.)] https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-224-231.
10. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., и др. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):84-95. [Toneev EA, Pikin OV, Dengina NV, et al. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):84-95. (In Russ.)] https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95.
11. Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В., и др. Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):5-11.

[Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, et al. Impact of a multidisciplinary approach and patient routing on the outcomes of treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant tumours*. 2023;13(2):5-11. (In Russ.)] https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-1.

12. Петкау В.В., Е.Н. Бессонова Е.Н., Бредер В.В., и др. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии. *Практическая онкология*. 2023;24(1):70-79. [Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, et al. Overall survival of patients with hepatocellular carcinoma of different etiologies? *Practical oncology*. 2023;24(1):70-79. (In Russ.)] https://www.doi.org/10.31917/2401071.
13. Лядов ВК, Федоринов ДС, Лядова МА, и др. Саркопения при раке толстой кишки: клинико-рентгенологические корреляции. *Современная онкология*. 2023;25(3):278-282. [Lyadov VK, Fedorinov DS, Lyadova MA, et al. Colon cancer-induced sarcopenia: clinical and radiological correlations. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):278-282. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.3.202447.
14. Лядова МА, Федоринов ДС, Кузьмина ЕС, и др. Опыт применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 у онкологических пациентов. *Современная онкология*. 2023;25(3):392-396. [Lyadova MA, Fedorinov DS, Kuzmina ES, et al. Experience with the combination of tixagevimab + cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in cancer patients: A retrospective analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):392-396. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.3.202456.
15. Завьялова МВ, Кузнецов ГА, Григорьева ЕС, и др. Связь интегринового профиля первичной опухоли с метастазированием в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы. *Современная онкология*. 2023;25(3):330-335. [Zavyalova MV, Kuznecov GA, Grigoryeva ES, et al. Relationship of the integrin profile of the primary tumor to metastasis to regional lymph nodes in breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):330-335. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.3.202411.
16. Саевец ВВ, Шаманова АЮ. Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией. *Современная онкология*. 2023;25(3):373-377. [Saevets VV, Shamanova AY. Clinical and economic benefits of parenteral iron carboxymaltosate in patients with gynecological cancers: A retrospective observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):373-377. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.3.202442.
17. Снеговой АВ, Кононенко ИБ, Сорокина ИВ, и др. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. *Современная онкология*. 2023;25(3):378-384. [Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, et al. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378-384. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.3.202452.
18. Журман ВН. Характеристика рецепторного фенотипа опухоль-ассоциированных иммунных клеток эпителиально-мезенхимального микроокружения рака яичников. *Современная онкология*. 2023;25(1):99-103. [Zhurman VN. Characteristics of the receptor phenotype of tumor-associated immune cells of the epithelial-mesenchymal microenvironment of ovarian cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):99-103. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.1.202076.
19. Хатьков ИЕ, Семенов НН, Израилов РЕ, и др. Роль неоадъювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы. *Современная онкология*. 2023;25(2):236-240. [Khatkov IE, Semenov NN, Izrailov RE, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):236-240. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.2.202295.
20. Ходырев СА, Шабаев РМ, Колядина ИВ, и др. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез. *Современная онкология*. 2023;25(2):214-220. [Khodyrev SA, Shabaev RM, Kolyadina IV, et al. Hydroxyethyldimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprosthetic seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):214-220. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.2.202305.
21. Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В., и др. Безопасность и токсичность

монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: Российское многоцентровое наблюдательное исследование. *Современная онкология*. 2023;25(2):221-228. [Volkova MI, Kalpinskiy AS, Menshikov KV, et al. Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):221-228. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.2.202262.

22. Чулкова СВ, Шолохова ЕН, Поддубная ИВ, и др. Взаимосвязь молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II классов с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы. *Современная онкология*. 2023;25(2):208-213. [Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, et al. Interrelation of HLA-I and class II major histocompatibility complex molecules with clinical and morphological signs of breast cancer: A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):208-213. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.2.202082.
23. Сапожников КВ, Сорокина ИВ, Гусев АВ, и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная онкология*. 2023;25(1):115-122. [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115-122. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.1.202138.
24. Турупаев КА, Будурова МД, Филиппова МГ, и др. Молекулярно-генетический ландшафт десмоидного фиброматоза абдоминальной и забрюшинной локализации. Ретроспективное исследование. *Современная онкология*. 2023;25(1):104-110. [Turupaev KA, Budurova MD, Filippova MG, et al. Molecular-genetic landscape of abdominal and retroperitoneal desmoid fibromatosis: a retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):104-110. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.1.202016.
25. Журман ВН. Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников. *Современная онкология*. 2023;25(2):241-243. [Zhurman VN. Clinical significance of the pathological type of tumor in common forms of ovarian cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):241-243. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.2.202091.
26. Голубенко ЕО, Савельева МИ, Поддубная ИВ, Коренная ВВ. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования. *Современная онкология*. 2023;25(1):63-67. [Golubenko EO, Savelyeva MI, Poddubnaya IV, Korennaya VV. Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):63-67. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2023.1.202117.
27. Нестерова ЕС, Сайдуллаева АФ, Шерстнев ДГ, и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная онкология*. 2022;24(1):80-88. [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, Shelekhova TV, Klitochenko TY, Khusainova GN, Lysenko IB, Lyalina IS, Demchenkova MV, Orlova SA, Proydakov AV, Betrozova MV, Fadeeva NV, Gofman AA, Marchenko YM, Voloshin SV, Pashneva EA, Sarzhevskiy VO, Ishchanov DG, Poddubnaya IV. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):80-88. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.1.201493.
28. Волконский МВ, Жихорев РС, Макаркина ТА, и др. Собственный опыт применения ленватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62». *Современная онкология*. 2022;24(1):106-109. [Volkonsky MV, Zhikhorev RS, Makarkina TA, et al. Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):106-109. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.1.201477.
29. Соколова ТН, Соловьева ТИ, Алексахина СН, и др. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование. *Современная онкология*. 2022;24(1):12-23. [Sokolova TN,

Solov'eva TI, Aleksakhina SN, et al. Clinical and morphological features of breast tumors with PIK3CA mutations in Russian patients: Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):12-23. (In Russ.)] doi: 10.26442/8151434.2022.1.201435.

30. Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Мусин ШИ, и др. Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование. *Современная онкология*. 2022;24(2):221-225. [Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin SI, et al. Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):221-225. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.2.201550.
31. Чулкова СВ, Шолохова ЕН, Поддубная ИВ, и др. Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы. *Современная онкология*. 2022;24(3):355-360. [Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, et al. The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):355-360. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.3.201821.
32. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment». *Современная онкология*. 2022;24(4):413-425. [Orlova KV, Fedyanin MY, Simanenkov KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FOrteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413-425. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.4.202035.
33. Стилиди ИС, Егенов ОА, Неред СН, и др. Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия? *Современная онкология*. 2022;24(2):170-176. [Stilidi IS, Egenov OA, Nered SN, et al. Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):170-176. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.2.201692.
34. Гречухина КС, Чеботарева НВ, Жукова Г, и др. NGAL и KIM-1 — ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование. *Современная онкология*. 2022;24(1):119-124. [Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, et al. NGAL and KIM-1 — early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):119-124. (In Russ.)] doi: 10.26442/18151434.2022.1.201285.
35. Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование. *Вопросы онкологии*. 2023;69(5):871−875. [Zagidullina AA, Gordeev SS, Mamedli ZZ. Efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with signet ring cell cancer: a retrospective study. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):871−875. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875.
36. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Кутукова С.И., и др. Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монохимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(4):699–707. [Stukan AI, Murashko RA, Kutukova SI, et al. The influence of differences in the level of expression of steroid hormone receptors and HER2 expression in the primary tumor and metastatic lesion on the effectiveness of eribulin monochemotherapy in disseminated breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023; 69(4):699–707. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-699-707.
37. Колтакова А.Д., Лила А.М., Феденко А.А. Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):508–515. [Koltakova AD, Lila AM, Fedenko AA. Spectrum of musculoskeletal pathology in cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):508–515. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-508-515.
38. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., и др. Неоадъювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2): 275–284. [Sun H, Nered SN, Tryakin AA, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with gastric cancer with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2): 275–284. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284.

39. Холопов Д.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., и др. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):89-94. [Kholopov DV, Vyazovaya AA, Lyalina LV, et al. Human papillomavirus in malignant neoplasms of various localizations. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):89-94. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-89-94.
40. Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., и др. Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадъювантную терапию. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):74-81. [Sokolenko AP, Ivantsov AO, Gorodnova TV, et al. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular characteristics and response to standard neoadjuvant therapy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):74-81. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81.
41. Минниахметов И.Р., Кагирова Э.М., Машков О.И., Хусаинова Р.И. Поиск патогенных изменений в генах BRCA1/2 с использованием технологии массового параллельного секвенирования у пациентов с раком молочной железы и яичников из Республики Башкортостан. *Вопросы онкологии*. 2022;68(1):48–54. [Minniakhmetov IR, Kagirova EM, Mashkov OI, Khusainova RI. Search for pathogenic changes in the BRCA1/2 genes using massively parallel sequencing technology in patients with breast and ovarian cancer from the Republic of Bashkortostan. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(1):48–54. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-48-54.
42. Стогова Н.А. Клинико-морфологические аспекты сочетания туберкулёза и рака лёгких. *Вопросы онкологии*. 2022;68(1):75–79. [Stogova NA. Clinical and morphological aspects of the combination of tuberculosis and lung cancer. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(1):75–79. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-75-79.
43. Спирина Л.В., Тарасова А.С., Добродеев А.Ю., и др. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. *Вопросы онкологии*. 2022;68(1):85–90. [Spirina LV, Tarasova AS, Dobrodeev AYu, et al. Molecular markers of colorectal cancer development, relationship with objective tumor response to treatment. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(1):85–90. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90.
44. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике. *Вопросы онкологии*. 2022;68(2):188–199. [Degtyareva EA, Protsenko SA, Ievleva AG, Imenitov EN. The incidence of immune-mediated adverse events during anti-PD-1/PD-L1 therapy in real clinical practice. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(2):188–199. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199.
45. Топузов Э.Э., Орлова Р.В., Аршба Э.А., Скворцов В.А. Влияет ли суммарный размер опухоли при мультифокальном /мультицентричном раке молочной железы на выживаемость? *Вопросы онкологии*. 2022;68(3):333–341. [Topuzov EE, Orlova RV, Arshba EA, Skvortsov VA. Does the total tumor size in multifocal/multicentric breast cancer affect survival? *Voprosy Onkologii*. 2022;68(3):333–341. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-333-341.
46. Демешко П.Д., Каленик О.А., Поддубный К.В., Гиземова О.А. Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Вопросы онкологии*. 2022;68(4):464–472. [Demeshko PD, Kalenik OA, Poddubny KV, Gizemova OA. Prognostic value of metabolic tumor volume according to 18-FDG-PET/CT data in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(4):464–472. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-464-472.
47. Сидибе Н., Солодкий В.А., Сотников В.М. Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения и химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2022;68(4):498–506. [Sidibe N, Solodky VA, Sotnikov VM. Overall survival of patients with nodal non-Hodgkin lymphoma of the abdomen and pelvis after chemoradiotherapy and chemotherapy. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(4):498–506. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-498-506.
48. Югай В., Никулин М., Козлов Н., Мазуренко Н., и др. Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(5):614–621. [Yugay V, Nikulin M, Kozlov N, et al. Clinical and morphological characteristics of patients with gastrointestinal stromal tumor with succinate dehydrogenase deficiency. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(5):614–621. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-614-621.
49. Омарова Д.Ф., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., и др. Онкологическая безопасность онкопла-

стических резекций у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(6):752–757. [Omarova DF, Zikiryakhodzhaev AD, Usov FN, et al. Oncological safety of oncoplastic resections in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(6):752–757. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-752-757.

50. Попова М.О., Чекалов А.М., Цыганков И.В., и др. Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового исследования. *Вопросы онкологии*. 2022;68(6):786–796. [Popova MO, Chekalov AM, Tsygankov IV, et al. Burkitt's lymphoma in patients with HIV infection: results of a Russian multicenter study. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(6):786–796. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-786-796.
51. Мурзо В.В., Гордеев С.С., Мышляков В.С., Мамедли З.З. Сравнительная эффективность химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке прямой кишки и анального канала: исследование с псевдорандомизацией. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(4):14-21. [Murzo VV, Gordeev SS, Myshlyakov VS, Mamedli ZZ. Chemoradiotherapy effcacy in squamous cell rectal cancer: a propensity score matched analysis. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(4):14-21. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-14-21.
52. Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки — результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(4):34-43. [Kuzmina ES, Fedyanin MYu, Reshetov IV, et al. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(4):34-43. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43.
53. Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В., и др. Динамика уровня маркера острого повреждения почек KIM-1 в моче онкологических больных, получающих химиотерапию с цисплатином. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(4):44-54. [Sergeeva NS, Karmakova TA, Savchina VV, et al. Dynamics of urinary KIM-1 as a biomarker of acute kidney injury in cancer patients undergoing cisplatin-based chemotherapy. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(4):44-54. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-4-44-54.
54. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., и др. Клиническое значение легочного иммунного прогностического индекса и его модификации у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(2):56-64. [Yudin DI, Laktionov KK, Sarantseva KA, et al. Evaluation and modification of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(2):56-64. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64.
55. Журман В.Н., Нечушкина В.М. Опыт применения ингибитора поли (АДФ-рибозо) полимеразы олапариба в поддерживающей терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(1):35-42. [Zhurman VN, Nechushkina VM. Experience in the use of olaparib poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in maintenance therapy of BRCA-associated ovarian cancer. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(1):35-42. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-35-42.
56. Алифанов В.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии белка LIMCH1, связанные с лимфогенным метастазированием при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(1):74-81. [Alifanov VV, Tashireva LA, Zavyalova MV, Perelmuter VM. LIMCH1 protein expression associated with lymph node metastasis in breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(1):74-81. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-74-81.
57. Кит О.И., Франциянц Е.М., Кательницкая О.В. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(3):24-32. [Kit OI, Frantsiyants EM, Katelnitskaya OV. Risk of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(3):24-32. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-24-32.
58. Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А., Жаринов Г.М. Плотность простат-специфического антигена как прогностический фактор у больных раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(3):12-23. [Kneev AY, Shkol'nik MI, Bogomolov OA, Zharinov GM. Prostate specific antigen density as a prognostic factor in patients with prostate cancer treated with combined hormonal radiation therapy. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(3):12-23. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-3-12-23.

59. Кутилин Д.С., Кит О.И. Зависимость выживаемости и метастазирования у больных колоректальным раком от транскрипционной активности РТ-генов. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):37-46. [Kutilin DS, Kit OI. Relationship between the transcriptional activity of CT-genes and survival in colorectal cancer patients. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(1):37-46. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-37-46.
60. Телышева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Снигирева Г.П. Мутационный профиль KRAS-позитивного колоректального рака. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):47-56. [Telysheva EN, Shaikhaev EG, Snigireva GP. Mutational profile of KRAS-positive colorectal cancer. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(1):47-56. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-47-56.
61. Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Иванов А.И., и др. Рак желудка у пациентов моложе и старше 50 лет: характеристики опухолевого процесса, анализ выживаемости. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(2):24-37. [Kovalenko NV, Zhavoronkova VV, Ivanov AI, et al. Gastric cancer in patients aged younger and older than 50 years: characteristics of gastric cancer and survival analysis. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(2):24-37. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-24-37.
62. Потемин С.Н., Уваров И.Б., Потемин Д.С. Интраоперационная радиотерапия фотонной радиохирургической системой в лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):20-28. [Potemin SN, Uvarov IB, Potemin DS. Intraoperative radiotherapy with a photonic radiosurgical system in the treatment of locally advanced rectal cancer. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(1):20-28. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-20-28.
63. Тихомирова М.В., Бармин В.В., Топчу Ю.А., и др. Экспрессия поддерживающего белка NEDD9 как негативный прогностический маркер при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(4):47-55. [Tikhomirova MV, Barmin VV, Topchu YuA, et al. NEDD9 scaffolding protein expression as a negative prediction marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Siberian journal of oncology*. 2022;21(4):47-55. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-47-55.
64. Завьялова М.В., Лоос Д.М., Письменный Д.С., и др. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от внутриопухолевой гетерогенности немелкоклеточного рака легких у пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(5):69-81. [Zavyalova MV, Loos DM, Pismenny DS, et al. Features of lymph node metastasis depending on intratumoral heterogeneity of non-small cell lung cancer in patients with different morphological changes in the bronchial epithelium. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(5):69-81. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-69-81.
65. Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Гарбуков Е.Ю., и др. Предиктивная и прогностическая значимость явления потери гетерозиготности в генах ABC-транспортеров в опухоли молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(5):34-43. [Syganov MM, Ibragimova MK, Garbukov EYu, et al. Predictive and prognostic significance of loss of heterozygosity in ABC transporter genes in breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(5):34-43. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-34-43.
66. Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Особенности клеточного состава опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы неспецифического типа молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(5):59-68. [Buzenkova AV, Tashireva LA, Zavyalova MV, Perelmuter VM. The features of tumor niche cell composition in invasive breast ductal carcinoma of no special type. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(5):59-68. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68.
67. Данилко К.В., Еникеева К.И., Кабиров И.Р., и др. Морфологическая гетерогенность внутриопухолевых макрофагов в опухоли предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(6):81-90. [Danilko KV, Enikeeva KI, Kabirov IR, et al. Morphological heterogeneity of intratumoral macrophages in prostate tumors. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(6):81-90. (In Russ.)] doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-81-90.
68. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Горохов А.Е., и др. Подходы к диагностике и лечению больных немелкоклеточным раком легкого III—IV стадии в России. Предварительные результаты проспективного многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования КАРЛ. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(6):33-37. [Lactionov KK, Reutova EV, Gorokhov AE, et al. Approaches to the diagnosis and treatment of patients with stage III—IV non-small cell lung cancer in Russia. Preliminary results of a prospective multicenter non-interventional observational study KARL. *P.A.*

Herzen Journal of Oncology. 2023;12(6):33-37. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20231206133.

69. Чугуев А.С., Кобылецкая Т.М., Белико-ва А.А., и др. Предикторы первичного прогрессирования при глиобластоме. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(5):13-19. [Chuguev AS, Kobyletskaya TM, Belikova AA, et al. Predictors for primary progression in glioblastoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(5):13-19. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20231205113.

70. Фатеева А.В., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., и др. Поиск предикторов эффективности лечения ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+HER2-метастатическим раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2023;12(3):34-41. [Fateeva AV, Zukov RA, Zyuzyukina AV, et al. Search for predictors of the efficiency of treatment with CDK4/6 inhibitors with HR+/HER2 metastatic breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(3):34-41. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20231203134.

71. Иванова М.И., Матякин Г.Г., Иванов В.М., и др. Роль меглюмина натрия сукцината в профилактике кардиотоксичности, индуцированной химиолучевой терапией у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(3):42-47. [Ivanova MI, Matyakin GG, Ivanov VM, et al. Role of meglumine sodium succinate in the prevention of cardiotoxicity induced by chemoradiotherapy in patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(3):42-47. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20231203142.

72. Жерко И.Ю., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Красный С.А. Отдаленные результаты применения локальной терапии метастазов меланомы хориоидеи в печени. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(2):5-10. [Zherko IYu, Demeshko PD, Naumenko LV, Krasny SA. Long-term results of local therapy for choroidal melanoma liver metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(2):5-10. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog2023120215.

73. Босиева А.Р., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., и др. Возможность выполнения органосохраняющего хирургического лечения у больных раком молочной железы IIB, IIIA, IIIC стадий после неоадъювантной полихимиотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):12-17. [Bosieva AR, Zikiryakhodzhaev AD, Saribekyan EK, et al. The possibility of performing organ-sparing surgical treatment in patients with Stage IIB, IIIA, or IIIC breast cancer after neoadjuvant polychemotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(6):12-17. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221106112.

74. Вологирова М.А., Волченко Н.Н., Дрошнева И.В., Сидоров Д.В. Роль некоторых клинико-морфологических факторов в оценке эффективности неоадъювантного химиолучевого лечения аденокарциномы прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):26-30. [Vologirova MA, Volchenko NN, Droshneva IV, Sidorov DV. The role of some clinical and morphological factors in evaluating the efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(6):26-30. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221106126.

75. Куликов Е.П., Судаков А.И., Каминский Ю.Д., и др. Электромиография в оценке функциональных результатов комбинированного лечения рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):19-24. [Kulikov EP, Sudakov AI, Kaminsky YuD, et al. Electromyography in assessing the functional results of combination treatment for rectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):19-24. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221105119.

76. Багдасарова Д.В., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н., и др. Факторы прогноза у больных первично-операбельным раком молочной железы (cT1-2N0-1M0) после реконструктивно-пластических операций с одномоментной реконструкцией эндопротезом. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(4):34-38. [Bagdasarova DV, Zikiryakhodzhaev AD, Usov FN, et al. Prognostic factors in patients with primary operable breast cancer (cT1-2N0-1M0) after reconstructive plastic surgery with single-stage reconstruction using endoprosthesis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(4):34-38. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221104134.

77. Амосова В.А., Петровский А.В., Трофимова О.П., и др. Отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неоадъювантную лекарственную терапию. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(4):39-45. [Amosova VA, Petrovsky AV, Trofimova OP, et al. Long-term treatment results in breast cancer patients with skin edema and an incomplete response to neoadjuvant drug therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(4):39-45. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221104139.

78. Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., и др. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных. *Онкология. Журнал им. П.А. Гер-*

цена. 2022;11(3):36-40. [Gamayunov SV, Shegurova MM, Ovchinnikova EG, et al. Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(3):36-40. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221103136.

79. Ивашина С.В., Бабаева Н.А., Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):13-19. [Ivashina SV, Babaeva NA, Motskobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):13-19. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221102113.
80. Манихас Г.М., Луфт В.М., Древаль Р.О., и др. Влияние лечебного энтерального питания на качество жизни онкологических больных, нуждающихся в паллиативной помощи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):33-39. [Manikhas GM, Luft VM, Dreval RO, et al. The impact of therapeutic enteral nutrition on quality of life in cancer patients in need of palliative care. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):33-39. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221102133.
81. Зикиряходжаев А.Д., Босиева А.Р., Багдасарова Д.В., и др. Полный патоморфологический ответ после неоадъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):23-27. [Zikiryakhodzhaev AD, Bosieva AR, Bagdasarova DV, et al. A pathological complete response after neoadjuvant combination chemotherapy in breast cancer patients. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(1):23-27. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221101123.
82. Забережный И.А., Попов М.И., Строяковский Д.Л., Кононец П.В. Влияние сроков предоперационной таргетной терапии на продолжительность жизни пациентов с удаленным первичным очагом немелкоклеточного рака легкого III и IV стадии при наличии мутаций в гене EGFR. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):28-33. [Zaberezhny IA, Popov MI, Stroyakovskiy DL, Kononets PV. Impact of preoperative targeted therapy duration on survival in patients with distant primary site and Stage III-IV non-small cell lung cancer in the presence of mutations in the EGFR gene. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(1):28-33. (In Russ.)] doi: 10.17116/onkolog20221101128.
83. Лядова М.А., Федоринов Д.С., Лядов В.К., и др. Эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(4):37-48. [Lyadova MA, Fedorinov DS, Lyadov VK, et al. Efficacy and safety of immunotherapy in patients with gastrointestinal tumors. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2023;14(4):37-48. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2023-4-37-48.
84. Султанбаев А.В., Измайлов А.А., Липатов О.Н., и др. Региональный опыт применения дурвалумаба в лечении немелкоклеточного рака легкого после радикальной химиолучевой терапии. *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(2):41-46. [Sultanbaev AV, Izmailov AA, Lipatov ON, et al. Regional experience with the use of durvalumab in the treatment of non-small cell lung cancer after radical chemoradiotherapy. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2023;14(2):41-46. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2023-2-41-46.
85. Журман В.Н. Иммунные клетки микроокружения рака яичников. *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(2):30-40. [Zhurman VN. Immune cells in the ovarian cancer microenvironment. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2023;14(2):30-40. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2023-2-30-40.
86. Андросова А.А., Орлова Р.В., Гордиев М.Г., и др. Определение патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Поволжский онкологический вестник*. 2023;14(1):29-37. [Androsova AA, Orlova RV, Gordiev MG, et al. Determination of pathogenic somatic mutations in the structure of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2023;14(1):29-37. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2023-1-29-37.
87. Журман В.Н. Влияние молекулярно-генетических характеристик на прогноз впервые выявленного серозного рака яичников high-grade III-IV стадии в зависимости от вариантов лечения. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(4):17-24. [Zhurman VN. The influence of molecular genetic characteristics on the prognosis of newly diagnosed high-grade serous ovarian cancer stage III-IV depending on treatment options. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(4):17-24. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-17-24.
88. Гордеев С.С., Магаррамова З.Н., Мышляков В.С, и др. Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за

20 лет. *Поволжский онкологический вестник.* 2022;13(4):31-37. [Gordeev SS, Magarramova ZN, Myshlyakov VS, et al. Rare malignant neoplasms in the practice of oncoproctologist: a retrospective analysis of the clinic's experience over 20 years. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(4):31-37. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-31-37.

89. Батов С.В, Напольских В.М., Чураков И.В. Колоректальный рак в Республике Удмуртия в XXI веке (динамика некоторых статистических показателей). *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(4):38-44. [Batov SV, Napolskikh VM, Churakov IV. Colorectal cancer in the Republic of Udmurtia in the 21st century (dynamics of some statistical indicators). *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(4):38-44. (In Russ.)] doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-38-44.
90. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., и др. Опыт применения тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба в Республике Башкортостан. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(2):7-20. [Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, et al. Experience with the use of the tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in the Republic of Bashkortostan. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(2):7-20. (In Russ.)].
91. Рощина К.Е., Москвина Е.А., Гаспарян Т.Г., и др. Общая выживаемость и факторы прогноза у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(2):49-57. [Roshchina KE, Moskvina EA, Gasparyan TG, et al. Overall survival and prognostic factors in patients with kidney cancer metastases to the brain after neurosurgical treatment. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(2):49-57. (In Russ.)].
92. Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., и др. Клинико-морфологические особенности молекулярно-генетических кластеров трижды негативного рака молочной железы. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(1):8-17. [Panchenko IS, Rodionov VV, Burmenskaya OV, et al. Clinical and morphological features of molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2022;13(1):8-17. (In Russ.)].
93. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Литвяков Н.В. Полнотранскриптомный анализ опухоли молочной железы в процессе неоадъювантной химиотерапии: связь с ответом на предоперационную химиотерапию. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(1):33-41. [Ibragimova MK, Tsyganov MM, Litviakov NV. Whole transcriptome analysis of breast tumors during neoadjuvant chemotherapy: association with response to preoperative chemotherapy. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(1):33-41. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-33-41.
94. Яровая В.А., Яровой А.А., Чудакова Л.В., и др. Комплексный анализ прогностической значимости аберраций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(1):57-63. [Yarovaya VA, Yarovoy AA, Chudakova LV, et al. Comprehensive analysis of chromosome 8 abnormalities and its prognostic value in patients with uveal melanoma. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(1):57-63. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63.
95. Мазуренко Н.Н., Югай В.В., Цыганова И.В., и др. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(2):43-57. [Mazurenko NN, Yugay VV, Tsyganova IV, et al. Molecular heterogeneity and analysis of the long-term survival of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(2):43-57. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57.
96. Цыганов М.М., Цыденова И.А., Маркович В.А., и др. Экспрессионная гетерогенность генов семейства ABC-транспортеров и генов химиочувствительности в опухоли желудка, канцероматозе и метастазах в лимфатические узлы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(4):78-88. [Tsyganov MM, Tsydenova IA, Markovich VA, et al. Expression heterogeneity of ABC-transporter family genes and chemosensitivity genes in gastric tumor, carcinomatosis and lymph node metastases. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(4):78-88. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-78-88.
97. Павленко И.А., Повилайтите П.Е., Кациев В.Ю., и др. Мутации в гене PIK3CA при раке молочной железы с низкой экспрессией белка HER2 / neu. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(4):89-95. [Pavlenko IA, Povilaitite PE, Kaciyaev VYu, et al. PIK3CA mutations in breast cancer with low HER2 / neu expression. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(4):89-95. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-89-95.
98. Оганян К.А., Мусаелян А.А., Лапин С.В., и др. Молекулярные маркеры ответа на периоперационную химиотерапию при местно-распространенном раке желудка. *Успехи молекулярной онкологии*. 2023;10(1):40-48. [Oganyan KA, Musaelyan AA, Lapin SV, et al. Molecular markers as predictors of response to perioperative che-

motherapy in locally advanced gastric cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(1):40-48. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-40-48.

99. Яровая В.А., Левашов И.А., Зарецкий А.Р., и др. Прогностическая тонкоигольная аспирационная биопсия увеальной меланомы: молекулярно-генетические факторы риска развития метастазов. *Успехи молекулярной онкологии.* 2023;10(3):90-97. [Yarovaya VA, Levashov IA, Zaretsky R, et al. Prognostic fine needle aspiration biopsy of uveal melanoma: Molecular and genetic factors of metastasis risk. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(3):90-97. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-90-97.

100. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., и др. Экспрессия мономорфных HLA-детерминант, трансферринового рецептора 1 (TfR1) при молекулярных подтипах рака молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(4):50-61. [Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, et al. Expression of monomorphic HLA-determinants, transferrin receptor 1 (TfR1) in molecular subtypes of breast cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(4):50-61. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-50-61.

101. Толстых Е.Э., Тупицын Н.Н. Ключевые маркеры диагностики минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(1):42-49. [Tolstykh EE, Tupitsyn NN. Key markers for diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(1):42-49. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49.

102. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., и др. HLA-мономорфные детерминанты первичной опухоли у больных раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(2):56-66. [Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, et al. HLA-monomorphic determinants of the primary tumor in breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(2):56-66. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-56-66.

103. Пасова И.А., Гривцова Л.Ю., Мушкарина Т.Ю., и др. Возможности применения иммунотропных препаратов тимического происхождения у онкологических больных. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(1):57-63. [Pasova IA, Grivtsova LYu, Mushkarina TYu, et al. Possibilities of immunotropic drugs of thymic origin in cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(1):57-63. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-57-63.

104. Казаков А.М., Лактионов К.К., Саранцева К.А. Генетический профиль пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадий. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(1):42-48. [Kazakov AM, Laktionov KK, Sarantseva KA. Genetic profile of patients with stage I–IIIA non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(1):42-48. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48.

105. Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю., и др. Прогностическая роль белков PD-L1 И P53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):11-19. [Polatova DSh, Gildieva MS, Madaminov AYu, et al. Prognostic role of PD-L1 and P53 proteins in oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on the status of the human papilloma virus. *Malignant tumours*. 2023;13(3):11-19. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-11-19.

106. Авдюхин И.Г., Перегородиев И.Н., Калинин А.Е., и др. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(4):5-13. [Avdyukhin IG, Peregorodiev IN, Kalinin AE, et al. Perioperative chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SIEWERT type I–III). Experience of the N.N. Blokhin russian cancer research center. *Malignant tumours*. 2022;12(4):5-13. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13.

107. Гордеев С.С., Загидуллина А.А., Нагуслаева А.А., и др. Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3):5-10. [Gordeev SS, Zagidullina AA, Naguslaeva AA, et al. The efficacy of neoadjuvant radiotherapy in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective case control study. *Malignant tumours*. 2022;12(3):5-10. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10.

108. Семёнов Н.Н., Далгатов К.Д. Повышенный уровень CA125 (MUC16) при метастатическом раке желудка — мощный фактор негативного прогноза выживаемости. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(1):44-50. [Semenov N.N., Dalgatov K.D. Elevated levels of CA125 (MUC16) in metastatic gastric cancer as a strong predictor of

poor survival. *Malignant tumours*. 2022;12(1):44-50. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-44-50.

109. Каганов О.И., Козлов А.М., Швец Д.С., Миколенко Н.И. Хирургия рака поджелудочной железы — опыт одного центра. *Российский онкологический журнал*. 2022;27(4):183-189. [Kaganov OI, Kozlov AM, Shvets DS, Mikolenko NI. Pancreatic cancer surgery — experience of one medical center. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(4):183-189. (In Russ.)] doi: 10.17816/onco584148.

110. Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я. Оценка эффективности многокомпонентного лечения при прогрессировании первичных низкозлокачественных глиом головного мозга. Собственный опыт. *Российский онкологический журнал*. 2022;27(4):157-163. [Sarycheva MM, Vazhenin AV, Mozerova EY. Evaluation of the effectiveness of multicomponent treatment in the progression of primary low-grade brain gliomas. Own experience. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(4):157-163. (In Russ.)] doi: 10.1.7816/onco456888.

111. Манихас Г.М., Захаренко А.А., Полежаев Д.А., и др. Рак лёгкого в условиях ВИЧ-инфекции. *Российский онкологический журнал*. 2022;27(5):207-220. [Manikhas GM, Zakharenko AA, Polezhaev DA, et al. Lung cancer and HIV. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(5):207-220. (In Russ.)] doi: 10.17816/onco126475.

112. Протасова А.Э., Орлова Р.В., Лященко В.А. Анализ социально-демографических и клинико-морфологических особенностей распространенных форм инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология.* 2022;2:44-51. [Protasova AE, Orlova RV, Lyashchenko VA. Analysis of socio-demographic and clinical-morphological features of common forms of invasive cervical cancer. *Oncogynecology*. 2022;2:44-51. (In Russ.)] doi: 10.52313/22278710_2022_2_44.

113. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., и др. Иммунологическая характеристика инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология.* 2022;3:44-56. [Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, et al. Immunological characteristics of invasive cervical cancer. *Oncogynecology*. 2022;3:44-56. (In Russ.)] doi: 10.52313/22278710_2022_3_44.

114. Краснопольская К.В., Новикова О.В., Исакова К.М., и др. Особенности раннего фолликуло- и эмбриогенеза у пациенток после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия. *Онкогинекология.* 2022;3:44-56. [Krasnopolskaya KV, Novikova OV, Isakova KM, et al. Features of early folliculo- and embryogenesis in patients after conservative treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer. *Oncogynecology*. 2022;3:44-56. (In Russ.)] doi: 10.52313/22278710_2022_3_69.

115. Сагакянц А.Б., Белякова Л.И., Шевченко А.Н., и др. Особенности локального иммунитета у пациентов с неинвазивно-мышечным раком мочевого пузыря различной степени злокачественности. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):58-66. [Sagakyants AB, Belyakova LI, Shevchenko AN, et al. Local immunity features in patients with non-invasive muscular bladder cancer of various degrees of malignance. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):58-66. (In Russ.)] doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-6.

116. Селютина О.Н., Гуськова Н.К., Лысенко И.Б., Коновальчик М.А. Профиль экспрессии иммунофенотипических маркерных молекул на В-лимфоцитах у больных хроническим лимфолейкозом на этапах иммунохимиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):49-57. [Selyutina ON, Guskova NK, Lysenko IB, Konovalchik MA. Expression profile of immunophenotypic marker molecules on B-lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia at the stages of immunochemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):49-57. (In Russ.)] doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-5.

117. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., и др. Динамика изменения экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):40-48. [Lyanova AA, Vladimirova LYu, Ulyanova EP, et al. Dynamics of changes in expression of VEGF neoangiogenic factor in tumor tissue bioptates in patients with squamous cell carcinoma of oral mucosa receiving cetuximab treatment and chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(4):40-48. (In Russ.)] doi: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-4.

118. Казаков А.М., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Гордиев М.Г. Результаты таргетного секвенирования немелкоклеточного рака легкого I-II-IA стадий и их связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Практическая онкология*. 2023;24(3):291-299. [Kazakov AM, Laktionov KK, Sarantseva KA, Gordiev MG. Results of targeted sequencing of non-small cell lung cancer stages I-IIIA and their relationship

with clinical and morphological parameters of the tumor. *Practical oncology*. 2023;24(3):291-299. (In Russ.)] doi: 10.31917/2403291.

119. Абдулоева Н.Х., Скрипко О.А., Скрябин М.В., и др. Оценка частоты выявления мутаций в генах BRCA 1/2 методом ПЦР в государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видом медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова. *Практическая онкология*. 2023;24(3):300-306. [Abduloeva NKh, Skripko OA, Skryabin MV, Moiseenko FV, et al. Assessment of the frequency of detection of mutations in the BRCA 1/2 genes by PCR method in the state budgetary healthcare institution "St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N.P. Napalkov. *Practical Oncology*. 2023;24(3):300-306. (In Russ.)] doi: 10.31917/2403300.

120. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и др. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Хирургия и онкология*. 2023;13(2):17–26. [Sun H, Nered SN, Tryakin AA. The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability. *Khirurgiya i Onkologiya = Surgery and Oncology*. 2023;13(2):17–26. (In Russ.). doi: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26.] doi: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26.

121. Лукмонов С.Н., Беленькая Я.В., Лебедько М.С. и др. Влияние предоперационного лечения на частоту послеоперационных осложнений при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. *Хирургия и онкология.* 2023;13(2):46–53. [Lukmonov SN, Belenkaya YaV, Lebedko MS et al. The effect of preoperative treatme nt on the frequency of postoperative complications in cancer of the upper ampullary rectum. *Surgery and Oncology.* 2023;13(2):46–53.] doi: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-46-53.

122. Сафин И.Р., Родионова А.Ю., Рукавишников Д.В., и др. Особенности маршрутизации, диагностики и комбинированного лечения патологических переломов длинных трубчатых костей опухолевой этиологии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2023;15(2):38-45. [Safin IR, Rodionova AYu, Rukavishnikov DV, et al. Features of routing, diagnosis and combined treatment of pathological fractures of long tubular bones of tumor etiology. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2023;15(2):38-45. (In Russ.)] doi: 10.17650/2219-4614-2023-15-2-38-45.

BY 4.0

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ
BOOK REVIEW

УДК: 615.03-615.06
DOI: 10.37489/2782-3784-myrwd-51
EDN: TJLIQC

Рецензия на книгу «Клинико-фармакологические характеристики биотехнологических лекарственных препаратов: от классификаций до нежелательных явлений»

Петров В. И.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,Волгоград,Российская Федерация

Аннотация

В марте 2024 года вышло в свет учебное пособие «Клинико-фармакологические характеристики биотехнологических лекарственных препаратов: от классификаций до нежелательных явлений» под. общей ред. Колбина А. С. В данном пособии с позиций клинической фармакологии обсуждаются биотехнологические лекарственные препараты. Даны основные определения и классификации. Рассмотрены фармакодинамика, фармакокинетика и нежелательные явления. Представлены примеры взаимодействия биотехнологических препаратов с малыми молекулами. Отдельной главой рассмотрена взаимозаменяемость биопрепаратов — от основных терминов и определений концепции биоаналогичности, до регуляторных аспектов. В Приложение указаны примеры клинического применения терапевтических белков. Учебное пособие предназначено для студентов, ординаторов, аспирантов, клинических фармакологов и врачей других специальностей.

Ключевые слова: биотехнологические препараты; моноклональные антитела; биотерапия; фармакодинамика; фармакокинетика; нежелательные явления; клиническая фармакология

Для цитирования: Петров В. И. Рецензия на книгу «Клинико-фармакологические характеристики биотехнологических лекарственных препаратов: от классификаций до нежелательных явлений». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(1):66-68. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-51. EDN: TJLIQC.

Поступила: 15.02.2024. **В доработанном виде:** 01.03.2024. **Принята к печати:** 12.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Review of the textbook “Clinical and pharmacological characteristics of biotechnological drugs: from classifications to adverse events”

Vladimir I. Petrov

Volgograd State Medical University,Volgograd,Russian Federation

Abstract

The European SocIn March 2024, the manual “Clinical and pharmacological characteristics of biotechnological drugs: from classifications to adverse events” was published under general ed. Kolbin A. S. This textbook discusses biotechnological drugs from the perspective of clinical pharmacology. Basic definitions and classifications are given. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and adverse events are reviewed. Examples of interactions between biotechnological drugs and small molecules are presented. A separate chapter examines the interchangeability of biological products — from basic terms and definitions of the concept of biosimilarity to regulatory aspects. The Appendix provides examples of clinical applications of therapeutic proteins. The manual is intended for students, residents, graduate students, clinical pharmacologists and physicians of other specialties.

Keywords: biotechnological drugs; monoclonal antibodies; biotherapy; pharmacodynamics; pharmacokinetics; adverse events; clinical pharmacology

For citations: Petrov VI. Review of the textbook “Clinical and pharmacological characteristics of biotechnological drugs: from classifications to adverse events”. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(1):66-68. https://doi.org/10.37489/2782–3784-myrwd-51. EDN: TJLIQC.

Received: 15.02.2024. **Revision received:** 01.03.2024. **Accepted:** 12.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Исходя из количества биотехнологических препаратов, одобренных в последние годы, мы вступили в эпоху биотерапии. Так, количество новых одобренных для клинического применения биологических препаратов увеличилось с 2,5 в года за период 1990–1999 гг., до 12 в 2014–2018 гг. Более того, данные средства существенно изменяют ландшафт медицины. Так, из 25 абсолютно новых методов лечения, которые были одобрены в 2023 году, каждый третий лекарственный препарат был биотехнологическим.

Безусловно, с начала 1970-х годов, когда Rodney Porter и Gerald Edelman была установлена общая структура человеческих иммуноглобулиновых антител, а в 1975 г. Georges Köhler и Cesar Milstein предложена технология гибридомы для производства моноклональных антител, мы наблюдаем стремительный биотехнологический прогресс в изучение, разработке и внедрению терапевтических белков. Нельзя не упомянуть в этой связи технологию гуманизации, предложенной Gregory Paul Winter в 1988 году, которая привела к существенному снижению иммуногенности.

В настоящее время биотехнологические препараты представлены не только моноклональными антитела и фрагментами моноклональных антител, но и рекомбинантными белкам, в том числе слитыми и биспецифическими. Основным фактором отличия биопрепаратов от традиционных малых молекул является то, что первые продуцируются живыми системами, например, клеточными культурами. Именно данный фактор и является причиной того, что уроки, извлечённые из опыта применения малых молекул не могут быть всегда применимы к терапевтическим белкам.

Представленное учебное пособие адресовано практикующим врачам, изложена простым языком, без излишней научной дискуссии, отражает основные принципы назначения биотехнологических препаратов. Авторы рассматривают различные классификации данной группы лекарств, фармакодинамику и механизмы действия, фармакокинетические особенности. Даны российские и международные определения данной группы лекарств.

В разделе, посвящённом фармакодинамике подчёркнуто, что это мишень-опосредованные лекарства, эффекты варьируются между пациентами, в зависимости от степени выраженности мишени, которая, в свою очередь, может меняться со временем, поскольку болезнь модифицируется путём лечения. Несомненным преимуществом представленной работы является подробное рассмотрение фармакокинетики биотехнологических препаратов. Выделены основные отличительные факторы данной группы: парентеральный путь введения, конвективный транспорт, рециркуляция комплекса

mAb-FcRn. Элиминация биопрепаратов происходит в основном через внутриклеточный катаболизм после пиноцитоза.

Уникальность данного учебного пособия заключается и в том, что подробно представлен раздел взаимодействие между малыми молекулами и биопрепаратами. Действительно, совместное назначение биопрепаратов и низкомолекулярных лекарств происходит достаточно часто, в основном, в связи с полипрагмазией, наличием коморбидных состояний у пациентов или с целью повышения эффективности терапии. Совместное назначение биопрепаратов и низкомолекулярных препаратов может привести к изменению эффективности и безопасности любого из этих средств.

Особое место авторами уделено нежелательным явлениям. Подчёркнуто, что биопрепараты — это «высоко-рисковые» соединения, прогнозирование нежелательных реакций которых после исследований на животных невозможно. Представлены наиболее частые нежелательные реакции — иммунологические и инфекции, прежде всего туберкулёз.

Взаимозаменяемость биопрепаратов — вопрос, часто вызывающий споры и дискуссии на различных экспертных площадках. Авторы обсуждают

основные термины и определения, применяемые в рамках концепции биоаналогичности. Риски, связанные с переключением или замещением биопрепаратов. Регуляторные аспекты взаимозаменяемости.

Рассмотрено применение данной группы лекарств у беременных и кормящих, в педиатрии и неонатологии.

Отдельно включены два самостоятельных приложения — клиническое применение биотехнологических препаратов, с указанием международных непатентованных наименований, а также примеры взаимодействий биопрепаратов друг с другом и с малыми молекулами.

Учебное пособие представляет интерес для врачей всех клинических специальностей, аспирантов, ординаторов, а также студентов медицинских и фармацевтических образовательных учреждений высшего образования.

Выходные данные: Клинико-фармакологические характеристики биотехнологических лекарственных препаратов: от классификаций до нежелательных явлений / под общей редакцией Колбина А. С. [Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю., Бойченко Э. Г., Бутранова О. И., Емельянова Л. И., Казанова А. М.]. — М.: Издательство ОКИ, 2024. — 88 с.: цв. ил. ISBN 978-5-4465-4066-2

Приобрести книгу можно в ООО «Издательство ОКИ» по адресу:
https://izdat-oki.ru/kliniko-farmakologicheskie-harakteristiki-biotehnologicheskih-lekarstvennyh-preparatov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Владимир Иванович — д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»; зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Минздрава России; Президент МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Российская Федерация

РИНЦ SPIN-код: 2224–5311

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir I. Petrov — DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Volgograd State Medical University; head Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care; chief freelance specialist — clinical pharmacologist of the Russian Ministry of Health; President of the Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russian Federation

RSCI SPIN-code: 2224–5311

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ не достигают целевого уровня ХС ЛНП на текущей* терапии[1]

Снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск сердечно-сосудистых катастроф на 22%[2]**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новартис Фарма».
699889/GENMED/DIG/0823/0

Группа компаний «Новартис» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новартис в России (novartis.ru)

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.
АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда и ишемического инсульта

1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.

Гипотетический пациент

myRWD
Реальная клиническая практика

ISSN 2782-3784 (Online)