

Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации

И.Е. ЧАЗОВА¹, Т.В. МАРТЫНЮК¹, З.С. ВАЛИЕВА¹, С.Н. НАКОНЕЧНИКОВ¹, С.В. НЕДОГОДА²,
А.С. САЛАСЮК², И.Н. ТАРАН¹, С.Е. ГРАЦИАНСКАЯ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить социально-экономическое бремя хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в России на основе регистра пациентов.

Материалы и методы. Оценка бремени основывалась на данных регистра пациентов с ХТЭЛГ, созданного на базе отдела гипертонии сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Социально-демографические, а также клинические характеристики пациентов анализировали методами описательной статистики. Оценка социально-экономического бремени ХТЭЛГ проводилась с позиции государства. К анализу затрат применен восходящий подход. Для расчета средних затрат на 1 пациента в год использовали метод бутстреппинга. Оценивали прямые затраты (медицинские: амбулаторно-поликлиническая помощь, стационарное лечение, ЛАГ-специфическая терапия, сопутствующая терапия; немедицинские затраты: выплаты пенсий по инвалидности и листам нетрудоспособности) и непрямые затраты (потеря валового внутреннего продукта). При прогнозировании бремени ХТЭЛГ на всю популяцию пациентов в РФ на 2019–2020 гг. учитывали ставку дисконтирования 5%.

Результаты. В исследование включено 113 пациентов с ХТЭЛГ (67 женщин и 46 мужчин) из 33 регионов России, средний возраст составил 54,6±13,95 года. Большинство (55%) пациентов находились в трудоспособном возрасте. Около половины пациентов имели инвалидность, причем у большинства (89%) была II и III группа инвалидности. Средняя продолжительность заболевания на момент проведения анализа составляла 6,88±11,41 года. Период от первого появления симптомов до подтвержденного диагноза ХТЭЛГ составлял в среднем 2,58±5,21 года. У более 70% пациентов оказался III и IV функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения на момент постановки диагноза. Среднее количество амбулаторных посещений составляло 1,97±1,65 посещения на пациента в год, а госпитализация проводилась у 59% пациентов. У 54% пациентов применялась ЛАГ-специфическая терапия, при этом у 46% оказались перерывы в приеме препаратов (58,4±66,3 дня). Общие затраты на 1 пациента составили 805 901 р. в год. Бремя ХТЭЛГ составило 379 млн р. в год на всю расчетную популяцию пациентов (470 человек), из них прямые затраты составили 91%, а непрямые – 9 % от общих расходов.

Заключение. ХТЭЛГ является жизнеугрожающим заболеванием, которое характеризуется поздней диагностикой из-за отсутствия патогномических симптомов. Поскольку заболевание редкое, экономическое бремя значительно ниже по сравнению с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Развитие сети экспертных центров по легочной гипертензии, а также повышение доступности лекарственной терапии путем совершенствования нормативно-правового регулирования лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями может повысить качество оказания медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ в России.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, анализ бремени болезни, ЛАГ-специфическая терапия, фармакоэкономика, регистр.

The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation

I.E. CHAZOVA¹, T.V. MARTYNYUK¹, Z.S. VALIEVA¹, S.N. NAKONECHNIKOV¹, S.V. NEDOGODA², A.S. SALASYUK²,
I.N. TARAN¹, S.E. GRATSIANSKAYA¹

¹FSBI "National Medical Research Center of Cardiology", Moscow, Russia;

²FSBI "Volgograd State Medical University", Volgograd, Russia

Aim. The aim of current study was to estimate the economic burden of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in Russia based on patient registry.

Materials and methods. Cost of illness study was based on data derived from CTEPH patient registry that was developed at the Division of hypertension of FSBI "National Medical Research Center of Cardiology". Demographic and clinical patient characteristics were analyzed with descriptive statistic methods. Cost of illness study was performed from the state perspective and with bottom-up approach. Bootstrapping was used for calculation of average costs per patient/year. Within the study direct costs (medical costs: outpatient, inpatient, emergency, PAH-specific therapy, concomitant therapy; non-medical costs: pension due to disability status, payments for patients on sick-leave) and indirect costs (loss in GDP) were estimated.

Results. Overall, 113 CTEPH patients (67 women and 46 men) from 33 Russian regions were included, mean age of patients with CTEPH was 54.6±13.95 years. Most of the patients (55%) were in able-bodied age. It was found that about half of patients with diagnosed CTEPH had a disability. Average duration of disease at the time of analysis was 6.88±11.41 years. Period from the first occurrence of symptoms to the confirmation of diagnosis of CTEPH was 2.58±5.21 years on average. More than 70% of patients had III and IV FC (WHO) at the time of diagnosis. Mean number of outpatient visits was 1.97±1.65 per patient/year, and inpatient visits were reported for 59% of patients. About 54% of patients used PAH-specific therapy, moreover 46% patients had interruptions of PAH-specific therapy (58.4±66.3 days). The total costs of CTEPH per patient/year were calculated as 805,901 RUB. The overall burden of CTEPH in Russia for total CTEPH population (470 patients) was 379 million RUB per year.

Conclusions. CTEPH is the rare disease that is characterized with later diagnosis due to absence of disease-specific symptoms. Therefore economic burden of the CTEPH is significantly low in comparison to widespread cardiovascular diseases. Development of network of expert PH-centers and increase of the access for PAH-specific therapy will help to increase the quality of health care for patients with CTEPH.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, PAH-specific therapy, cost of illness, burden of disease, health economics, patient registry.

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
 БАП – баллонная ангиопластика
 ВВП – валовой внутренний продукт
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ПГ – простагландин

ПЖНВП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
 рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
 ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
 ФК – функциональный класс
 ХТЭЛГ – хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это редкое тяжелое хроническое заболевание, особая форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в системе легочной артерии является следствием стенозирования/окклюзии легочных артерий организованными тромбами [1–3]. ХТЭЛГ является жизнеугрожающим заболеванием и характеризуется выраженным снижением качества жизни и функциональной активности пациентов [4, 5].

В настоящее время, в соответствии с современными рекомендациями, хирургическое лечение – операция легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) рассматривается в качестве стандарта лечения пациентов с ХТЭЛГ [6]. Однако около 20–50% пациентов с ХТЭЛГ являются неоперабельными по различным причинам [3, 7, 8].

При успешном хирургическом лечении выживаемость в течение 1 года и 3 лет составляет 88 и 76% соответственно [8]. Выживаемость пациентов к 10-му году после операции ТЭЭ, по данным разных авторов, составляет 75% и в дальнейшем существенно не отличается от популяционных показателей. У 10–40% пациентов после ТЭЭ имеется персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ [9]. Долгое время не существовало эффективного медикаментозного лечения неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ. Однако за последние 10 лет проведено несколько пилотных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности применения у больных ХТЭЛГ нескольких ЛАГ-специфических препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза: избыточную активацию системы эндотелина [антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)], дефицит эндогенного простагландина [аналоги простагландина (простагноиды)] и оксида азота [ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5)], стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [10–14].

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Таран Ирина Николаевна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Грацианская Светлана Евгеньевна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Наконечников Сергей Николаевич – д.м.н., проф., зам. генерального директора по телемедицинским технологиям ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и эндокринологии, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

С 1 января 2012 г. стартовал Всероссийский электронный регистр пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ (*medibase.pro*). В 2014 г. в регистр включили 242 пациента с ЛГ: 192 пациента с ЛАГ и 50 пациентов с ХТЭЛГ [15].

Следует отметить, что в Российской Федерации ХТЭЛГ имеет статус редкого заболевания, согласно которому распространенность данного диагноза составляет не более 10 случаев на 100 000 человек, и включена в расширенный перечень редких заболеваний, опубликованный на сайте Минздрава РФ [16, 17]. Тем не менее эта форма ЛГ не включена в перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний, в отличие от первичной (идиопатической) ЛАГ, включенной в этот перечень [5].

На данный момент методика многокритериального анализа для пересмотра перечня 24 редких заболеваний не предложена. Анализ социально-экономического бремени болезни может выступать одним из инструментов для разработки политики и мероприятий, а также принятия решений о распределении финансирования в области здравоохранения [18]. Таким образом, проведение оценки экономического бремени ХТЭЛГ в РФ является актуальным, что и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Сбор и анализ данных

Для оценки социально-экономического бремени ХТЭЛГ авторы опирались на данные регистра пациентов с ХТЭЛГ, созданного на базе отдела гипертензии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (ФГБУ «НМИЦК») Минздрава России. Регистрация и внесение данных больных с ХТЭЛГ осуществлялись в 10 экспертных центрах России с 01.01.12 по 31.12.17. Мониторинг за качеством заполнения данных проведен ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России. Указанный регистр включает пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом ХТЭЛГ и подписавших информированное согласие на включение в регистр и обработку персональных данных. Для анализа стоимости болезни выбраны данные пациентов, для которых оказалась доступна информация о затрачиваемых ресурсах здравоохранения на лечение за 2017 г.: мониторинг заболевания в амбулаторных условиях, диагностика, госпитализации. Пациенты, у которых не имелось указанных выше данных, а также пациенты, умершие до 01.01.2017 г., и пациенты, с кем была потеряна связь, исключались из анализа.

В связи с тем, что электронные индивидуальные карты пациентов учитывают ограниченный ряд параметров

Контактная информация:

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; тел.: +7(495)414-61-86; e-mail: trukhiniv@mail.ru

[пол, возраст, первые жалобы пациентов, ЛАГ-специфическая терапия, наличие инвалидности, проводимые мероприятия по диагностике, мониторингу и лечению ХТЭЛГ, функциональный класс (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7, 31], сопутствующие заболевания и т.д.], для более детального анализа, а также с целью верификации и валидации данных регистра приняли решение о дополнительном анкетировании пациентов с ХТЭЛГ. Для этого разработали опросник пациента, согласно которому врачи проводили телефонный опрос пациентов с ХТЭЛГ, включенных в регистр.

Статистический анализ

Социально-демографические, а также клинические характеристики пациентов анализировали методами описательной статистики с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» и пакета MS Excel 2017. Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения количественные переменные описывали с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, рассчитывали медиану, а также 25-й и 75-й процентиля. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n) – число объектов с одинаковым значением признака и долей (%).

Для расчета средних затрат, в связи с ограниченным количеством данных, связанных с ведением пациента с ХТЭЛГ, использовали метод бутстреппинга, основанный на многократной генерации выборок методом Монте-Карло на базе имеющейся выборки пациентов.

Анализ затрат

Анализ социально-экономического бремени ХТЭЛГ проводился с позиции государства и включал расчет прямых и непрямых затрат, обусловленных данным заболеванием. При оценке затрат применен эпидемиологический подход по распространенности заболевания. Следовательно, исследование проводили на основе сведений о затратах как на впервые выявленных пациентах, так и на пациентах, которым диагноз ХТЭЛГ поставили ранее.

В исследовании учитывали восходящий подход к анализу затрат, согласно которому рассчитывали средние затраты на одного пациента с ХТЭЛГ в течение 2017 г. с последующим прогнозом бремени на всю целевую популяцию пациентов с ХТЭЛГ в России на 2018, 2019, 2020 гг. с учетом ставок дисконтирования 5%. Для расчета численности популяции пациентов с ХТЭЛГ учитывали данные зарубежных регистров, по которым распространенность ХТЭЛГ может достигать 3,2 человека на 1 млн человек [19].

На основе данных регистра пациентов, а также результатов опроса пациентов выявили следующую структуру затрат.

Прямые затраты:

- Прямые медицинские затраты
 - Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь
 - Затраты на стационарное лечение больных ХТЭЛГ (плановое и экстренное)
 - Затраты на ЛАГ-специфическую терапию
 - Затраты на сопутствующую терапию

• Прямые немедицинские затраты

- Выплаты по инвалидности
- Выплаты по листам нетрудоспособности

Непрямые затраты:

- Потеря валового внутреннего продукта (ВВП).

Анализ прямых медицинских затрат

Затраты на амбулаторно-поликлиническую, стационарную, а также скорую медицинскую помощь рассчитывали на основе стоимости 1 обращения по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях, базовой ставки за 1 случай госпитализации в условиях стационара, а также стоимости вызова бригады скорой медицинской помощи, соответственно, согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 годов [20]. Частота амбулаторных визитов, госпитализаций и вызова скорой медицинской помощи основывалась на данных пациентов ХТЭЛГ, включенных в регистр.

Затраты на ЛАГ-специфическую и сопутствующую терапию, обеспечиваемых за счет бюджетных средств, рассчитывали на основе средневзвешенных цен государственных закупок, проведенных в течение 2017 г. Частота и длительность приема, а также доза используемых лекарственных препаратов рассчитывались на основе данных регистра. Для проведения анализа сделано допущение, что лекарственные средства применяли в одной и той же дозе в течение года.

Следует отметить, что часть пациентов самостоятельно оплачивали лекарственную терапию, поэтому дополнительно также оценены затраты пациента на лекарственную терапию за счет собственных средств. Для расчета затрат пациентов учитывали средние розничные цены лекарственных препаратов [21], а также частоту, дозировку и длительность терапии согласно данным регистра. Полученные данные по затратам пациентов на лекарственную терапию не учитывали в общих прямых затратах, так как бремя болезни оценивалось с позиции государства.

Анализ прямых немедицинских затрат

При расчете прямых немедицинских затрат учитывали выплаты пенсий по инвалидности, а также выплаты по листам нетрудоспособности. Расходы государства на выплаты пособий по инвалидности рассчитывали на основании количества больных, вошедших в исследование, имеющих группу инвалидности, ежемесячной пенсии по инвалидности и ежемесячной единовременной денежной выплаты. Размер ежемесячной пенсии по инвалидности в 2017 г. составлял для инвалидов I группы – 10068,53 р./мес, II группы – 5034,25 р./мес, III группы – 4279,14 р./мес; а размер ежемесячной единовременной денежной выплаты без учета набора социальных услуг для I группы – 2551,79 р./мес, II группы – 1515,05 р./мес, III группы – 998,32 р./мес [22].

При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2017 г. с учетом коэффициента стажа умножали на расчетное количество дней временной нетрудоспособности в связи с ХТЭЛГ (за вычетом трех дней, поскольку первые три дня нетрудоспособности оплачиваются за счет работодателя). Средняя заработная плата в 2017 г. в РФ составляла 39 144 р./мес, или 1304,8 р./день [23].

Анализ непрямых затрат

Расчет непрямых затрат осуществлялся на один год. Непрямые затраты рассчитывались для каждого пациента в отдельности, затем с помощью бутстреппинга вычисляли среднее значение для всей когорты. Выделены следующие непрямые затраты, обусловленные ХТЭЛГ: потери ВВП из-за потери заработка по причине временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте; потери ВВП, связанные с инвалидностью.

Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали, исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 1717,6 р./день (объем ВВП на душу населения в 2017 г. составлял 626939,3 р.) [23].

Потери ВВП, связанные с инвалидностью, определяли следующим образом: число неработающих инвалидов трудоспособного возраста умножали на ВВП на душу населения, в результате чего получали цифру не прямых затрат общества с учетом инвалидности.

Отдельно следует отметить, что для каждого вида затрат средние значения рассчитывали с помощью бутстреппинга, в том числе и для суммы прямых медицинских, прямых немедицинских, не прямых и общих затрат. В связи с тем, что при расчете используется симуляция Монте-Карло, при суммировании средних каждого отдельного вида затрат сумма не совпадает.

Результаты

Характеристика включенных пациентов

В период с 01.01.2012 по 31.12.2017 в базу данных регистра включено 135 пациентов с ХТЭЛГ. В рамках оценки бремени ХТЭЛГ из анализа исключены 22 пациента по причине отсутствия информации о затрачиваемых ресурсах здравоохранения (3/22), смерти пациента до 01.01.2017 (9/22) или потери контакта с пациентом (10/22). Таким образом, в анализ стоимости болезни включены 113 пациентов (67 женщин и 46 мужчин), проживающих на территории 33 субъектов РФ. На момент проведения исследования (31.12.2017) возраст больных варьировал в пределах от 23 лет до 81 года, средний возраст составил 54,6±13,95 года. Следует отметить, что средний возраст на момент установления диагноза равен 50,43±13,89 года.

Длительность заболевания на момент проведения анализа в среднем составила 6,88±11,41 года. От момента появления первых жалоб до первого обращения пациента к врачу проходило в среднем 1,03±3,35 года; 0,9±1,9 года требовалось для установления диагноза ХТЭЛГ. Среднее время от появления первых жалоб до постановки диагноза составило 2,58±5,21 года.

Наиболее часто в дебюте заболевания пациенты предъявляли жалобы на одышку (100%), слабость (41%), отеки (39%), боль в грудной клетке (37%), кашель (30%), сердцебиение (32%), головокружение (15%). Кровохарканье отмечали 9% пациентов. Обмороки, потеря массы тела, желудочно-кишечные и носовые кровотечения встречались с частотой менее 5%.

Сопутствующие заболевания задокументированы у 92% пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания, а также болезни желудочно-кишечного тракта оказались наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями и наблюдались практически у половины пациентов. Дополнительно следует отметить, что только у 23% пациентов с ХТЭЛГ отмечались различные состояния, ассоциированные с нарушениями свертываемости крови (тромбоэмболические состояния в анамнезе, посттромботический синдром, наследственные тромбофилии).

Для характеристики тяжести ЛГ использовали функциональную классификацию по ВОЗ. В ходе анализа данных регистра оценено распределение пациентов по наличию соответствующего ФК по классификации ВОЗ. Анализ показал, что более чем 70% пациентов оказались в III и IV ФК (ВОЗ) на момент установления диагноза (см. рис. 1 на цветной вклейке). В ходе дополнительного анкетирования пациентов по телефону выяснили, что с момента включения в регистр у 46% пациентов имелось улучшение функционального статуса: 50% имели улучшение на 1 ФК, 42% – улучшение на 2 ФК и 8% пациентов имели улучшение на 3 ФК. До 48% пациентов имели тот же ФК, что и при включении в регистр. И лишь у 6% пациентов выявили ухудшение, связанное со снижением ФК, но не более чем на 1 ФК.

Таким образом, при рассмотрении распределения ФК среди рассматриваемой когорты пациентов, наблюдалось снижение доли пациентов с III и IV ФК (ВОЗ) на 23 и 10% соответственно. Одновременно с этим увеличение доли пациентов с I и II ФК (ВОЗ) составило 24 и 9% соответственно (см. рис. 1 на цветной вклейке).

При изучении распределения пациентов с ХТЭЛГ по возрасту и трудоспособности в зависимости от пола выявили, что большая часть (55%) пациентов находилась в трудоспособном возрасте. При этом среди мужчин оказалось 76% пациентов трудоспособного возраста, тогда как среди женщин доля трудоспособных составила 42% (табл. 1, 2).

Выявили, что около половины пациентов имеют инвалидность, при этом большую часть (89%) составляют пациенты II и III групп инвалидности (см. табл. 2). Следует отметить, что из 113 больных ХТЭЛГ только 31% имели работу, из них 51% брали больничный, средняя продолжительность которого составляла 22,7±14,6 дня.

Анализ используемых ресурсов здравоохранения

При оценке используемых ресурсов здравоохранения проводили анализ мероприятий, проводимых при амбулаторном наблюдении пациентов, а также отдельно учитывали госпитализации как плановые, так и экстренные.

Среднее число амбулаторных визитов в год на одного пациента составило 1,97±1,65 визита. Следует отметить, что 67% пациентов требовалась консультация кардиолога, 34% – консультация терапевта и только 1% пациентов наблюдался у других специалистов (табл. 3).

Таблица 1. Возраст и трудоспособность пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от пола [n (%)]

Возраст, лет	Мужчины	Женщины
18–44	15 (33)	15 (22)
45–59	20 (43)	19 (28)
60+	11 (24)	33 (49)
Возраст в зависимости от пола (ср.±СО)	Среднее 52±14 (n=46)	Среднее 57±13 (n=67)
Лица трудоспособного возраста	35 (76), n=46	28 (42), n=67
Инвалиды	18 (39), n=46	36 (54), n=67
Трудоспособные пациенты среди инвалидов	13 (72), n= 18	15 (42), n=36

Таблица 2. Анализ трудоспособности среди пациентов с ХТЭЛГ [n (%)]

Характеристика		Значение	Размер выборки
	Лица трудоспособного возраста	63 (56)	113
	Лица трудоспособного возраста без инвалидности	35 (31)	113
	Пенсионеры	50 (44)	113
	Всего	54 (48)	113
Инвалидность	I группа	6 (11)	54
	II группа	25 (46)	54
	III группа	23 (43)	54
	Неработающие инвалиды трудоспособного возраста	20 (37)	54
	Работающие инвалиды трудоспособного возраста	11 (20)	54
Общее число работающих пациентов с ХТЭЛГ		35 (31)	113

Таблица 3. Число визитов к кардиологу и терапевту в год (2017 г.)

Посещение соответствующих специалистов	Кардиолог	Терапевт
Число визитов на одного пациента (ср.±СО)	1,19 ±1,14	0,83 ±1,49
Пациенты, наблюдаемые у специалистов, n (%)	76 (67)	38 (34)
Пациенты с одним посещением, n (%)	37 (49)	13 (34)
Пациенты с двумя посещениями, n (%)	27 (36)	14 (37)
Пациенты с тремя и более посещениями, n (%)	12 (16)	11 (29)

Таблица 4. Число госпитализаций пациентов с ХТЭЛГ в год (2017 г.)

Показатель	Значение
Число госпитализаций на одного пациента (ср.±СО)	1,01±1,36
Средняя длительность госпитализации, дней (ср.±СО)	13,03±5,8
Госпитализированные пациенты, n (%)	67 (59)
Пациенты с 1 госпитализацией, n (%)	42 (63)
Пациенты с 2 госпитализациями, n (%)	18 (27)
Пациенты с ≥3 госпитализациями, n (%)	7 (10)
Пациенты с ТЭЭ, n (%)	15 (13)
Пациенты с БАП, n (%)	6 (5)

Таблица 5. Распределение применяемой ЛАГ-специфической терапии среди пациентов с ХТЭЛГ

Терапия	Число пациентов, n (%)
Получают ЛАГ-специфическую терапию	61 (54)
Монотерапия	50 (82)
иФДЭ-5	33 (66)
ПГ	3 (6)
Стимулятор рГЦ	14 (28)
Комбинированная терапия	11 (18)
АРЭ+иФДЭ-5	3 (27)
ПГ+АРЭ	1 (9)
ПГ+ стимулятор рГЦ	4 (36)
ПГ+иФДЭ-5	3 (27)

Среднее число госпитализаций на одного пациента составило 1,01±1,36 госпитализации в год (табл. 4). Всего у 59% пациентов проведена госпитализация, где в 77% случаев провели плановую госпитализацию по причине проведения ТЭЭ, баллонной ангиопластики (БАП) легочных артерий или подбора дозы лекарственной терапии, а в 22% случаев причина госпитализации заключалась в ухудшении состояния пациента, и только 1% пациентов госпитализирован по другим причинам.

В 2017 г. ТЭЭ проведена у 13% пациентов, тогда как БАП – у 5%. При этом следует отметить, что в целом ТЭЭ проведена 35% пациентов. Тем не менее ЛАГ-специфическую терапию назначали 54% пациентов.

Анализ потребления лекарственных препаратов

Отдельно проводился анализ применяемой лекарственной терапии у пациентов с ХТЭЛГ. По результатам анализа лекарственной терапии ЛАГ-специфическую терапию получал 61 (54%) пациент, при этом 15% из них имели в анамнезе проведенную ТЭЭ, т. е. пациенты с резидуальной/персистирующей ХТЭЛГ. Большая часть пациентов (67%) получала силденафил. Риоцигуат получали 30% пациентов, илопрост – 20%, мацитантан – 5% и бозентан – 2% (табл. 5).

Комбинированную ЛАГ-специфическую терапию в общей сложности получали 11 (18%) пациентов. Наиболее часто использовалась комбинация простагландин (ПГ) + стимулятор рГЦ.

Таблица 6. Расчет средней стоимости ведения 1 пациента с ХТЭЛГ в течение 1 года

Показатель	Среднее значение (ДИ), р.
Прямые затраты	
Прямые медицинские затраты:	662 847 (493 539; 857 286)
ЛАГ-специфическая терапия	564 224 (401 026; 762 117)
Сопутствующая терапия	20 612 (16 595; 25 299)
Амбулаторное наблюдение	2 065 (1 757; 2 385)
Стационар	79 206 (64 748; 94 120)
Прямые немедицинские затраты:	41 153 (33 237; 49 334)
Выплаты по листам нетрудоспособности	3 261 (1 611,54; 5 173,42)
Выплаты по инвалидности	37 927 (29 439; 46 493)
Непрямые затраты	
Потеря в ВВП	66 006 (33 389; 100 271)

Таблица 7. Прогноз бремени ХТЭЛГ в России на всю популяцию (в р.)

	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Прямые медицинские затраты				
Амбулаторная помощь	970 195	970 590	925 101	881 179
Стационарная помощь	37 207 806	37 222 937	35 478 418	33 793 958
ЛАГ-специфическая терапия	265 049 894	265 157 684	252 730 594	240 731 341
Сопутствующая терапия	9 682 477	9 686 415	9 232 443	8 794 102
Итого	312 910 373	313 037 626	298 366 557	284 200 580
Прямые немедицинские затраты				
Выплаты по инвалидности	17 816 602	17 823 847	16 988 501	16 181 913
Выплаты по листам нетрудоспособности	1 531 652	1 532 275	1 460 463	1 391 122
Итого	19 332 155	19 340 017	18 433 613	17 558 414
Сумма прямых затрат	346 695 709	346 836 702	330 581 579	314 886 083
Непрямые затраты				
Потеря ВВП	31 006 753	31 019 363	29 565 585	28 161 857
Общие затраты	378 579 946	378 733 905	360 983 862	343 844 913

Примечание. Снижение бремени в 2019 и 2020 годы связано с применением дисконтирования (ставка – 5%).

В течение года ЛАГ-специфическую терапию отменили у 1 пациента после проведения ТЭЭ, смена препарата или режима терапии производилась в 6 случаях. Среднесуточные дозы препаратов при постоянном приеме составили: бозентан – 187,5±88,39 мг, илопрост – 54,21±21,43 мкг, мацитантан – 10±0 мг, риоцигуат – 5,12±2,65 мг, силденафил – 61,05±15,24 мг.

Среднее время от момента назначения до приема препарата ЛАГ-специфической терапии составило 0,97±2,26 мес, у 29% пациентов среднее время от назначения до приема препарата составило более 1 мес. Также следует отметить, что наблюдались перерывы в приеме препаратов у 46% пациентов, средняя продолжительность данных перерывов составляла 58,4±66,3 дня. Перерывы оказались связаны с проблемами лекарственного обеспечения пациентов (93%), а также недостаточностью средств у пациента, самостоятельно обеспечивающего себя ЛАГ-специфической терапией (7%). Следует отметить, что 77% пациентов обеспечивались лекарственной терапией за счет бюджетных средств, а в 23% случаев пациенты самостоятельно приобретали ЛАГ-специфические препараты.

При анализе сопутствующей терапии выявлено, что наиболее часто назначаемыми препаратами являлись варфарин (64%), спиронолактон (49%), торасемид (40%), дилтиазем (31%), фуросемид (25%) и аторвастатин (24%).

Расчет стоимости ведения пациента с ХТЭЛГ

На основании полученных данных о затраченных ресурсах здравоохранения, согласно описанной выше методике, рассчитана средняя стоимость ведения одного пациента с ХТЭЛГ в России в условиях реальной клинической практики. Результаты представлены в **табл. 6**.

Общие средние затраты на одного пациента составили 805 901 [доверительный интервал (ДИ): 988 294; 1 037 049] р., при этом прямые затраты составили 91%, а непрямые – 9% от общей суммы расходов. Наибольшие затраты на лечение ХТЭЛГ связаны с применением ЛАГ-специфической терапии и госпитализацией пациентов (**см. табл. 5**). При оценке прямых затрат выявлено, что прямые медицинские затраты достигают доли в 94%, тогда как оставшиеся 6% приходятся на прямые немедицинские затраты, включающие выплаты по инвалидности и листам нетрудоспособности.

Распределение прямых затрат показывает, что ЛАГ-специфическая терапия вносит внушительный вклад в формирование затрат на лечение пациентов с ХТЭЛГ и занимает максимальную долю (80%) в структуре прямых затрат (**см. рис. 2 на цветной вклейке**).

При оценке стоимости ЛАГ-специфической терапии, которую пациенты оплачивают за счет собственных средств, определено, что затраты составили от 31,5 тыс. до 2 млн р. в год в зависимости от вида применяемой терапии. В то же время средняя стоимость лечения пациентов

ЛАГ-специфической терапией, обеспечиваемой за счет бюджетных средств, составила 560 375 (ДИ: 397 863; 726 914) р.

Также оценивали среднюю стоимость лечения различных подгрупп пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от ФК (на момент проведения опроса), инвалидизации и проводимой ЛАГ-специфической терапии (рис. 3 см. на цветной вклейке).

Наибольшие средние затраты характерны для более тяжелых пациентов, которые имели IV ФК (ВОЗ) и I группу инвалидности (см. рис. 3 на цветной вклейке). Общие затраты на лечение таких пациентов могут достигать 3 млн р. в год.

Прогноз экономического бремени ХТЭЛГ в России

При оценке бремени ХТЭЛГ в России опирались на данные международных регистров пациентов, согласно которым распространенность ХТЭЛГ составляет 3,2 человека на 1 млн населения [19]. Таким образом, прогнозируемая численность пациентов с ХТЭЛГ в России может достигать 470 человек. При рассмотрении прогнозируемой численности рассчитали бремя ХТЭЛГ в России на 2017, 2018, 2019 и 2020 годы с учетом ставки дисконтирования равной 5%. Расчеты представлены в табл. 7.

Таким образом, бремя ХТЭЛГ может достигать 379 млн р. в год на расчетную популяцию пациентов (470 человек), из них прямые составляют 91% от общих затрат, а 9% обусловлены потерями ВВП вследствие утраты трудоспособности и инвалидности.

Обсуждение

Оценка социально-экономического бремени ХТЭЛГ в России проведена впервые. При сравнении демографических показателей пациентов с ХТЭЛГ, включенных в исследование, выявлено, что средний возраст пациентов при постановке диагноза ($50,43 \pm 13,89$ года) ниже, чем в последних опубликованных работах зарубежных авторов. Так, например, по результатам оценки немецкого регистра: (3 центра ЛГ и немецкое подразделение Европейского регистра ЛГ COMPERA; $n=392$) средний возраст пациентов при установлении диагноза составил $63,5 \pm 15$ лет [24], подобные результаты получены по данным международного регистра пациентов с ХТЭЛГ (27 центров ЛГ в 16 странах, $n=679$), где медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ составила 63 (ДИ: 51;72) года [25].

Время от первых симптомов до постановки диагноза оказалось сравнительно схожим с данными испанского регистра RENAP (31 центр, $n=162$), которое составило $2,7 \pm 4,3$ года [26], тогда как у российской когорты пациентов средняя длительность была равна $2,58 \pm 5,21$ года.

При оценке инвалидности обнаружено, что около 50% включенных в исследование пациентов регистра имеют инвалидность. При этом данный показатель весьма занижен, что связано с нежеланием пациента терять работу.

В ходе анализа данных выявлен низкий процент операбельности (35%) среди пациентов регистра. В сравнении с опубликованными данными других регистров показано, что примерно у половины пациентов с ХТЭЛГ может быть проведена ТЭЭ [25]. Низкая доля операбельных пациентов среди включенных в регистр пациентов может быть связана с тем, что база данных не охватывает все центры, которые проводят ТЭЭ.

Результаты сравнения функциональной способности пациентов с ХТЭЛГ в различных странах показали схожее распределение по ФК (ВОЗ) при постановке диагноза.

Данные регистра RENAP показали, что 77% пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза находились в III–IV ФК (ВОЗ) [26]; в немецком исследовании 74,8% пациентов имели III–IV ФК (ВОЗ) [24]. Преобладание пациентов с III–IV ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза связано с проблемами ранней диагностики заболевания, отсутствия патогномичных симптомов.

При анализе потребления лекарственных препаратов ЛАГ-специфической терапии выявлено, что большая часть пациентов применяют препараты группы иФДЭ-5 (силденафил) – 67%, стимуляторы рГЦ (риоцигуат) – 30%, простаноиды (илопрост) – 20%, АРЭ (мацитентан, бозентан) – 7%. В то же время данные немецкого исследования показали, что в 81,1% случаев пациенты с ХТЭЛГ принимают риоцигуат, тогда как препараты группы иФДЭ-5 применяют только 15,5% пациентов, а АРЭ – 3,4% [25].

Большое распространение применения силденафила у пациентов с ХТЭЛГ в России может быть связано с меньшей стоимостью лечения в сравнении с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Тем не менее следует отметить, что риоцигуат в настоящее время является препаратом, который доказал достоверную эффективность у пациентов с неоперабельной или рецидивирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после операции в международном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CHEST-1 [10]. В России риоцигуат имеет зарегистрированное показание к ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ; рецидивирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения); и обладает высоким уровнем убедительности и достоверности (I B) согласно клиническим рекомендациям [7].

При анализе потребления ЛАГ-специфических препаратов выявлены длительные перерывы в связи с проблемами лекарственного обеспечения пациентов с ХТЭЛГ. Ограниченная доступность лекарственной терапии пациентов с ХТЭЛГ, возможно, связана с отсутствием понятного механизма лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями, не входящими в перечень 24 редких заболеваний. Также немаловажным фактом является отсутствие препаратов ЛАГ-специфической терапии в перечне Жизненно Необходимых и Важнейших Лекарственных Препаратов (ПЖНВЛП), за исключением бозентана, включенного с 2015 г. и имеющего зарегистрированное показание для лечения пациентов с ЛАГ. Следовательно, за прошедшие 3 года ПЖНВЛП не расширился ЛАГ-специфическими препаратами [27].

Включение препаратов в ПЖНВЛП одновременно с государственной регистрацией максимальной отпускной цены производителя, а также обязательное снижение цен на воспроизведенные лекарственные препараты позволяет снизить нагрузку на бюджет здравоохранения.

Стоит также отметить тот факт, что в данном исследовании затраты на стационарную помощь, в том числе оперативное лечение ХТЭЛГ, рассчитаны на основе базовой ставки за 1 случай госпитализации в условиях стационара согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [21]. При этом следует отметить, что фактические затраты на проведение БАП и ТЭЭ значительно превышают тарифы на оплату медицинской помощи в рамках оказания медицинской помощи в стационарных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования. Включение процедур ТЭЭ и БАП в перечень высокотехнологичной медицинской помощи для лечения пациентов с ХТЭЛГ и установле-

ние норматива финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи на соответствующие процедуры могут позволить улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ.

При сравнении полученных результатов бремени ХТЭЛГ с опубликованными исследованиями по оценке стоимости болезни по другим нозологиям в России выявлено, что прямые затраты в год на лечение пациентов с ХТЭЛГ выше стоимости лечения инсульта, инфаркта, но при этом значительно ниже средних региональных затрат на лечение болезней системы кровообращения [29–30].

Принимая во внимание распространенность сравнимых нозологий, бремя сердечно-сосудистых заболеваний гораздо выше, чем бремя ХТЭЛГ (379 млн р. – для всей популяции по эпидемиологическим данным максимально 470 человек). Так, например, бремя фибрилляции предсердий посчитано исследователями (А.С. Колбин и соавт., 2010) как 193 млрд р. (цены 2017 г., переведенные с помощью индекса потребительских цен) [23, 28]. Тем не менее сравнение следует интерпретировать с осторожностью ввиду вариации методологии расчетов, проводимой авторами различных исследований.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, сбор информации осуществлялся в 10 центрах-участниках регистра, что не отражает истинные данные о распространенности ХТЭЛГ в РФ. Во-вторых, расчет численности целе-

вой популяции пациентов с ХТЭЛГ проведен на основе прогноза и допущений, таким образом, действительное число пациентов может отличаться от числа, полученного в анализе.

Заключение

Таким образом, ХТЭЛГ – социально значимое заболевание, которое приводит к инвалидизации трудоспособных пациентов. В целях повышения качества оказания медицинской помощи у пациентов с ХТЭЛГ следует рассмотреть своевременное проведение хирургического и эндоваскулярного лечения у больных с показаниями к ТЭЭ и БАП; включение ХТЭЛГ (неоперабельная и резидуальная формы) в перечень редких (орфанных) заболеваний для улучшения лекарственного обеспечения.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность коллегам – активным участникам регистра: Архиповой О.А., Андреевой О.А., Ветровой Е.К., Зыковой А.М., Каспаровой А.М., Корольковой О.М., Лукьянчиковой В.Ф., Мартыненко С.А., Миловановой Е.В., Харитоновой С.Ю., Рогачевой А.А., Терпигоревой С.А., Шутемовой Е.А., Волкову А.В., Юдкиной Н.Н.

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2015;37(1):67-119.
- Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D34-D41.
- Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 3):S215-S221.
- Mathai SC et al. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2016. – P. ERJ-01626-2015.
- Постановление Правительства РФ от 26.04. 2012 N 403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [Government Decree of the Russian Federation 26.04. 2012 № 403 "The procedure for maintaining the federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its and its regional segment" (In Russ.)].
- Galiè N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2009; 30(20):2493-2537.
- Клинические рекомендации. Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> (Дата обращения: 10.12.2017). Clinical guidelines. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> (Date of use: 10.12.2017) (In Russ.)].
- Condliffe R, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(10):1122-7.
- Olsson MK, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Deutsches Arzteblatt International*. 2014;111(50):856.
- Suntharalingam HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England J Medicine*. 2013;369(4):319-29.
- Jais X, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J American College of Cardiology*. 2008;52(25):2127-34.
- Suntharalingam J, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST J*. 2008;134(2):229-36.
- Ghofrani HA, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(10):785-94.
- Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. (AMBER I). 2017.URL.: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01884675> (Дата обращения: 12.12.2017).
- Чазова И.Е. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014; 86(9): 56-64 [Chazova IE, et al. Pulmonary hypertension in Russia: primary results from National registry. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9): 56-64. (In Russ.)].
- Перечень редких (орфанных) заболеваний. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (Дата обращения: 18.12.2017) [List of rare (orphan) disease. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy> (Date of use: 18.12.2017) (In Russ.)].
- Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 05.12.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL.: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 18.12.2017). [Federal Law 21.11.2011 # 323-FL (edited

- 05.12.2017) "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". URL.: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Date of use: 18.12.2017) (In Russ.).
18. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(3) [Ignatieva VI, Avksenteva MV. Analysis of the methodological features of studies on the socio-economic burden of disease in the Russian Federation within the development of a standard methodology for cost of illness analysis for its use in assessing health technologies. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(3). (In Russ.)].
19. Burudpakdee C, et al. Budgetary impact of adding riociguat to a US health plan for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American health & drug benefits*. 2014;7(9):479.
20. Постановление Правительства Российской Федерации №1492 от 8 декабря 2017 года «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» [Government Decree of the Russian Federation No. 1492 of December 8, 2017 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020" (In Russ.)].
21. Данные о розничных ценах на лекарственные препараты. URL: <https://www.pharmindex.ru/> (Дата обращения: 03.03.2018) [Data on retail prices for medicines. URL: <https://www.pharmindex.ru/> (Date of use: 03.03.2018) (In Russ.)].
22. Пенсионный Фонд РФ. URL.: <http://www.pfrf.ru/> (Дата обращения: 20.01.2018) [The Pension Fund of the Russian Federation. URL.: <http://www.pfrf.ru/> (Date of use: 20.01.2018) (In Russ.)].
23. Федеральная служба государственной статистики. URL.: <http://www.gks.ru/> (Дата обращения: 20.01.2018) [Federal State Statistics Service. URL.: <http://www.gks.ru/> (Date of use: 20.01.2018) (In Russ.)].
24. Kramm T, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2018:1-6.
25. Pepke-Zaba J, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Clinical Perspective: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
26. Escribano-Subias P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory J*. 2012;40(3):596-603.
27. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-п. [Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 № 2323-r (In Russ.)].
28. Колбин А.С. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(4):17-22 [Kolbin A.S. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2010;19(4):17-22 (In Russ.)].
29. Колосов А.С., Снхчян А.С. Сравнительный анализ стоимости профилактики и лечения при инфаркте миокарда. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;8(50)Часть 2: 87-90. [Kolosov AS, Snkhchyan AS. Comparative analysis of the cost of prevention and treatment of myocardial infarction. *International Scientific and Research Journal*. 2016;8(50)Part 2: 87-90 (In Russ.)].
30. Косякова Н.В., Полинская Т.А., Гаврилина Н.И. Характеристика основных лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания для терапии пациентов с редкими заболеваниями. *Вестник Росздравнадзора*. 2017:2 [Kosyakova NV, Polinskaya TA, Gavrilina NI. Characteristics of essential medicines and specialized products of therapeutic nutrition for the treatment of patients with rare diseases. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2017:2 (In Russ.)].
31. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоземболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88(10):63-73 [Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part II). *Therapeutic Archive*. 2016; 88(10):63-73 (In Russ.)].

Поступила: 20.06.2018.