



Социально-экономическое бремя хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной пересадки костного мозга

© Колбин А. С.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹, Проскурин М. А.², Балыкина Ю. Е.²

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Цель исследования. Оценка социально-экономического бремени хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Анализ бремени заболевания проведён с учётом предполагаемых показателей заболеваемости отдельно для популяции детей 12–18 лет и взрослых старше 18 лет. Позиция плательщика — «государство». Горизонт моделирования 5 лет. В расчёты были включены прямые медицинские затраты: на лекарственную терапию хрРТПХ; профилактику осложнений терапии хрРТПХ и их лечения в случае возникновения; стоимость обращений за медицинской помощью в связи с симптомами хрРТПХ. Использовали также прямые немедицинские затраты и косвенные расходы в связи с потерей трудоспособности самими пациентами или их родственниками.

Результаты. Суммарные затраты на популяцию пациентов с хрРТПХ в возрасте 12–18 лет в России составили от 498,12 млн руб. до 1,487 млрд руб., во взрослой — от 969,019 млн руб. до 3,29 млрд руб. в пятилетней перспективе в зависимости от моделируемого размера популяции и выбора режима терапии. Односторонний анализ чувствительности продемонстрировал, что основные изменения в размере общего экономического бремени наблюдали в случае изменения размера целевой популяции, а также в стоимости терапии.

Выводы. С хрРТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга ассоциированы значительные экономические потери как системы здравоохранения, так и государства в целом. В связи с этим, необходима разработка новых стратегий профилактики хрРТПХ.

Ключевые слова: хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; стероид-резистентность; аллогенная трансплантация костного мозга; бремя болезни

Для цитирования: Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Социально-экономическое бремя хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной пересадки костного мозга. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):4–15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-4-15>. EDN: HGRCSR.

Поступила: 02.05.2024. **В доработанном виде:** 16.05.2024. **Принята к печати:** 17.06.2024. **Опубликована:** 25.06.2024.

Socio-economic burden of chronic graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation

© Aleksey S. Kolbin^{1,2}, Yulia M. Gomon¹, Maksim A. Proskurin², Julia E. Balykina²

¹ — Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian

² — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Aim. Chronic graft-versus-host disease (crGVHD) socio-economic burden assessment in the Russian Federation.

Materials and methods. The assessment was performed in children aged 12–18 years and adults aged over 18 years. The payer's position is "Government". The modeling horizon is 5 years. Direct medical (costs of crGVHD drug therapy; prevention of complications of crGVHD therapy and their treatment in case of occurrence) are taken into account; the cost of visits with the symptoms of crGVHD, as well as direct non-medical costs and indirect costs due to the patient's disability or disability of their relatives.

Results. The total costs for the population of patients with crGVHD aged 12–18 years ranged from 498,120,490 rubles to 1,487,918,739 rubles, in adults — from 969,019,644 rubles to 3,290,898,722 rubles from a five-year perspective, depending on the simulated population size and the choice of the 3rd line therapy regimen. A one-sided sensitivity analysis demonstrated that the main changes in the size of the overall economic burden were observed in the case of changes in the size of the target population, as well as in the cost of therapy.

Conclusions. The conducted clinical and economic analyses demonstrated that significant losses of both the health system and the state as a whole were associated with crGVHD after allogeneic bone marrow transplantation, which requires the development of new prevention strategies.

Keywords: chronic graft-versus-host disease; steroid resistance; allogeneic bone marrow transplantation; disease burden

For citation: Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balykina JE. Socio-economic burden of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(2): 4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-4-15>. EDN: HGRCSR.

Received: 02.05.2024. **Revision received:** 16.05.2024. **Accepted:** 17.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным, а зачастую и единственным методом лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [1]. Достижения в области аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), при которой пациентам вводят стволовые клетки от неродственного донора, привели к значительному увеличению количества выполняемых трансплантаций: в настоящее время ежегодно в ЕС проводят порядка 20000 процедур и около 600 в РФ [2–4]. Несмотря на совершенствование методологии проведения алло-ТГСК, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаётся наиболее частым и потенциально смертельным осложнением [5, 6]. Отдельно выделяют хроническую РТПХ (хр-РТПХ), которая ассоциирована с мультиорганным поражением, приводящим к развитию фиброзных изменений в суставах, фасциях, лёгких, печени, коже, следствием чего является снижение качества жизни пациентов, утрата трудоспособности и способности к самообслуживанию [7, 8]. С проведением длительной системной иммуносупрессивной терапии связаны дополнительные риски развития тяжёлых инфекций, приводящих к повторным госпитализациям и смерти пациентов [9–11]. Безрецидивная летальность у пациентов с хрРТПХ через 5 лет после проведённой алло-ТГСК составляет 22%, а через 12 лет — 40% [6].

Анализ стоимости болезни (бремени) — метод клинико-экономического исследования, позволяющий изучить экономическое бремя определённого заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [12]. На сегодняшний день социально-экономическое бремя хрРТПХ после проведения алло-ТГСК в РФ не изучено, в то время как его результаты могут быть использованы для принятия решений о возмещении системой здравоохранения наиболее клинически и экономически эффективных

в профилактике и лечении этой патологии медицинских технологий.

Цель исследования / The purpose of the study: оценка социально-экономического бремени хрРТПХ в Российской Федерации с позиции государства.

Материалы и методы / Materials and methods

Расчёт бремени хрРТПХ был проведён с позиций плательщика «государство» с учётом заболеваемости, т.е. для всей популяции пациентов с впервые выявленным хрРТПХ после алло-ТГСК. Расчёт проводили в 2023 г. в 5-летней перспективе [11]. Было построено две модели. Первая модель — бремя хрРТПХ у детей 12–18 лет, перенёсших алло-ТГСК по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) или апластической анемии. Вторая модель — бремя хрРТПХ у пациентов старше 18 лет, перенёсших алло-ТГСК по поводу ОЛЛ, ОМЛ или миелодиспластического синдрома (МДС).

Учтены *прямые медицинские затраты*: затраты на лекарственную терапию хрРТПХ; стоимость профилактики осложнений терапии хрРТПХ и их лечения в случае возникновения; обращения за медицинской помощью в связи с хрРТПХ (дневной и круглосуточный стационар). При расчёте прямых медицинских затрат учитывали тарифы на оказание медицинской помощи [13].

Расчёт затрат на каждый случай госпитализации был произведён по формуле:

$$\text{Стоимость госпитализации} = \text{НФЗ} * \text{КД} * \text{КБС} * (\text{КЗ} * \text{КС} + \text{КСЛП}), \text{ где}$$

НФЗ — норматив финансовых затрат;

КБС — коэффициент приведения среднего НФЗ на единицу объёма медицинской помощи, к базовой ставке: 0,36 — для круглосуточного стационара и 0,32 — для дневного стационара;

КЗ — коэффициент затратноёмкости;

КД — коэффициент дифференцировки (при расчётах принят равным 1);

КС — коэффициент специфики (при расчётах принят равным 1);

КСЛП — коэффициент сложности (у пациентов старше 18 лет принят равным 1; при предоставлении спального места и питания законному представителю несовершеннолетних (в том числе детей старше 4-х лет при наличии медицинских показаний, детей-инвалидов в возрасте до 18 лет), получающих медицинскую помощь по профилю «гематология», равен 0,6, по другим профилям — 0,2, у взрослых — 0).

В нашем исследовании в расчётах учтены следующие НФЗ: для оказания медицинской помощи в дневном стационаре — 47678,6 руб.; в круглосуточном — 72505,4 руб. [3]. При расчёте затрат на лекарственные средства (ЛС), входящие в Перечень ЖНВЛП, учтены их зарегистрированные цены с 10% НДС [14]. При наличии нескольких зарегистрированных цен — средневзвешенные цены [15]. ЛС, не включённые в Перечень ЖНВЛП, а также технические средства реабилитации, приобретаемые пациентами, в расчёт не принимались [16].

В части *прямых немедицинских затрат* учтены выплаты пенсий по инвалидности, а также социальное обеспечение инвалидов. *Косвенные затраты* включали недополученный внутренний валовый продукт (ВВП) из-за стойкой утраты трудоспособности и смерти лиц экономически активного возраста, а также вынужденной нетрудоспособности одного из родителей по уходу за больным ребёнком. При расчёте прямых немедицинских и косвенных расходов учтены сведения о средних пенсиях по инвалидности, а также производстве ВВП на душу населения в РФ за 2023 г. Ежегодное дисконтирование затрат — 3%.

Модель пациента / Patient Model

Определение размеров популяции пациентов.

По данным Европейского Общества по трансплантации костного мозга (англ. European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT) общее количество ТГСК в РФ в 2021 году составило 1503 случаев [4]. При этом алло-ТГСК выполнена у 600 чел. (или 37,9% от всех случаев проведения ТГСК), из которых 249 пациентов были в возрасте старше 18 лет, и 351 — младше 18 лет [4]. По экспертным оценкам, пациенты в возрасте от 12 до 18 лет составляют $\frac{1}{3}$ от общей популяции детей, получивших алло-ТГСК, или около 117 пациентов ежегодно [17].

В РФ данные по эпидемиологии хрРТПХ недостаточно точны. Учитывая данные EBMT и принимая во внимание, что хрРТПХ развивается у 30–70% всех взрослых реципиентов алло-ТГСК и 6–33% детей, *расчётная первичная заболеваемость хрРТПХ в РФ в 2022 г. может быть оценена от 76 до 174 случаев у взрослых и от 35 до 82 случаев у детей в возрасте 12–18 лет* [4, 18, 19].

Определение горизонта моделирования. Количество наблюдательных исследований хрРТПХ ограничено, а длительность большинства из них не превышает 5 лет [11, 20, 21]. В расчётах этот период был выбран в качестве горизонта моделирования.

Тактика лекарственной терапии. Согласно консенсусу по профилактике и лечению хрРТПХ EBMT (2024) тактика лекарственной терапии предполагает [22]:

- пациентам с умеренной и тяжёлой формой хрРТПХ в первой линии назначаются системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально);
- назначение схемы FAM (ингаляционный флутиказон по 440 мкг два раза в день, азитромицин 250 мг три раза в неделю и монтелукаст по 10 мг ежедневно) в сочетании с ГКС в качестве начального режима терапии синдрома облитерирующего бронхиолита;
- время, необходимое для предварительной оценки эффективности первой линии терапии хрРТПХ, составляет не менее одного месяца; взрослым с резистентной к стероидам хрРТПХ назначение руксолитиниба, потенциально эффективен и ибрутиниб.

Пациенты с лёгкими формами заболевания получают местную терапию ГКС (мази, кремы с ГКС; при вовлечении кишечника — будесонид 3 мг 3 раза/сут внутрь) до разрешения симптомов [23].

При построении модели учтены данные наблюдательного исследования *It A с соавт.* (2024 г.), включавшего 382 пациента с хрРТПХ, о вовлечённости отдельных систем и органов и тяжести симптомов заболевания [11]. Произведено научно обоснованное допущение, что пациент в первые 0,5 года применения 1 линии терапии пребывает в следующих возможных состояниях:

- полный или частичный ответ (рассматриваются как стероид-чувствительность);
- стабилизация состояния;
- прогрессирование заболевания (рассматривается как стероид-резистентность), смерть, рецидив основного заболевания [19, 23].

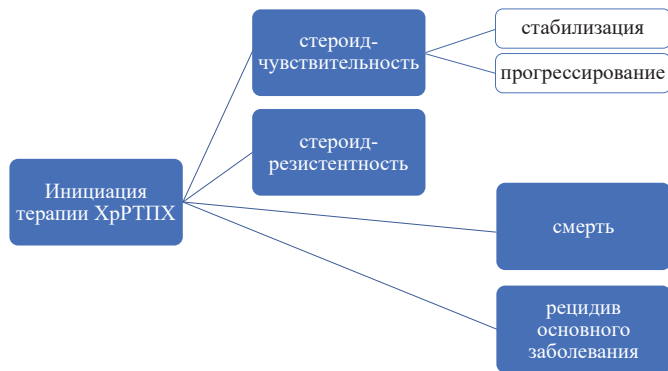


Рис. 1. Дерево решений и марковский цикл
Fig. 1. Decision tree and Markov's cycle

Затем в каждый из последующих периодов (1–5 год) пациент находится в одном из 4 состоя-

ний: смерть, стабилизация (расценивалось как отсутствие прогрессирования симптомов заболевания), прогрессирование (ухудшение течения болезни), рецидив основного заболевания (рис. 1, табл. 1, 2). Вероятность нахождения в одном из состояний в каждый период времени рассчитана на основании кривых Каплана-Майера по общей и безрецидивной выживаемости [11]. Сделано допущение, что в течение 1 года состояние пациента остаётся неизменным.

В общем виде за деревом решений первого полугодия терапии следуют марковские циклы, состоящие из 4-х состояний: стабилизация, прогрессирование, рецидив основного заболевания, смерть (рис. 1). Вероятность пребывания в каждом из состояний лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность контроля хрРТПХ (доля лиц в состоянии стабилизации)

Table 1

Efficacy of the crGVHD control (proportion of people in the stable position)

Показатели Indicators	6 мес. 6 months	1 год 1 year	2 года 2 years	3 года 3 years	4 года 4 years	5 лет 5 years
1-я линия [11] / 1-st line [11]						
Стабилизация	62,8	37,68	31,4	28,26	25,12	21,98
Безрецидивная летальность	5,8	6,8	7,55	8,6	8,6	10,69
Рецидив основного заболевания	5,3	8	9,5	10,2	10,2	11,45
Прогрессирование	26,1	47,52	51,55	52,94	56,08	55,98
2-я линия [24] / 2-d line [24]						
Стабилизация	71,39	62,9	50,3	45,7	45,7	45,7
Летальность	18	22	22	22	22	22
Рецидив основного заболевания	2,8	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Прогрессирование	2,1	3,7	16,3	20,9	20,9	20,9
Непереносимость терапии	5,71	5,71	5,71	5,71	5,71	5,71

Расчёт затрат

Прямые медицинские затраты

Лекарственная терапия хрРТПХ. Принято в расчёт, что масса тела взрослого пациента составляет 70 кг (площадь поверхности тела 1,85 м²), ребёнка в возрасте 12–18 лет — 50 кг. В наблюдательном исследовании Schleicher O. с соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что отдельные симптомы хрРТПХ у пациентов, перенёсших алло-ТГСК в детстве, сохранялись и через 19 лет [20]. Ввиду чего было сделано научное допущение, что все пациенты с лёгким течением заболевания получают топическую тера-

пию на весь период моделирования. Затраты на системную терапию хрРТПХ 1 и 2 линии терапии приведены в табл. 2.

Ввиду отсутствия консенсуса по подходам к выбору режима 3-й линии терапии хрРТПХ в случае неэффективности 2-х предыдущих из всех применяемых в реальной клинической практике режимов терапии выбраны два: наиболее (инфликсимаб, 10 мг/кг/нед) и наименее (метотрексат, 5 мг/м²/сут) затратный. Было учтено, что пациенты с неэффективностью предыдущих 2-х линий терапии получают эти режимы весь последующий моделируемый период (табл. 3).

Таблица 2

Затраты на системную терапию хрРТПХ, 1 и 2 линия терапии

Table 2

Cost of the system therapy of the crGVHD control, 1-st and 2-d lines

ЛС, форма выпуска Remedy, SKU	ССД SSD	Частота назначения (%) Frequency (%)	Максимальная зарегистрированная цена, руб. Registered price, RUR	Максимальная зарегистрированная цена, включая НДС, руб. Registered price with VAT, RUR
1 линия / 1-st line				
Взрослые / Adults				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	70 мг 2 мес., затем 2 недели 70/35 мг, затем 2 недели 70/17,5 мг, затем 70/0 мг	88,00	157,42	173,16
Дети / Kids				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	50 мг 2 мес., затем 2 недели 50/25 мг, затем 2 недели 50/12,5 мг, затем 50/0 мг	88,00	157,42	173,16
2 линия / 2-d line				
Взрослые / Adults				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	70/0–2 недели 60/0–2 недели 50/0–2 недели 40/0–2 недели 30/0–2 недели 15/0–2 недели 10/0–2 недели 5/0–2 недели	88,00	157,42	173,16
Дети / Kids				
Преднизолон, табл., 5 мг № 100	50/0–2 недели 40/0–2 недели 30/0–2 недели 25/0–2 недели 17,5/0–2 недели 15/0–2 недели 10/0–2 недели 5/0–2 недели	88,00	157,42	173,16
Взрослые и дети / Adults and kids				
Руксолитиниб, табл., 5 мг № 56	15 мг	100,00	50077,93	55085,72
<p>Примечания: ЛС — лекарственное средство; ССД — средняя суточная доза; * — отмена ранее назначенных стероидов в режиме деэскалации; ** — медианные значения по данным наблюдательного исследования [24].</p> <p>Notes: SSD — average daily dose; * — cancellation of previously prescribed steroids in de-escalation mode; ** — median values from observational study [24].</p>				

Таблица 3

Стоимость режимов 3 линии терапии, учтённые при моделировании

Table 3

Cost of the 3-d line of therapy used in the modeling

Режим терапии Therapy regimen	Дозировка Dose	Стоимость упаковки, руб. / KCG Cost, RUR	Стоимость 1 мес. терапии, руб. One month cost, RUR	Стоимость 1 мес. терапии, включая НДС, руб. One month cost with VAT, RUR
Дети (min) / Kids (min)				
Метотрексат, 5 мг/м ² /сут	Табл. 10 мг № 50	655,65	283,24	311,56
Фолиевая кислота, табл., 5 мг/сут	Табл. 1 мг № 60	47,75	119,38	131,31
Дети (max) / Kids (max)				
Инфликсимаб	Инфликсимаб — еженедельно	Инфликсимаб: KCG ds36.028, K3 — 8,51	Еженедельно	555970,62
Взрослые (min) / Adults (min)				
Метотрексат, 5 мг/м ² /сут	Табл. 10 мг № 50	655,65	363,89	400,27
Фолиевая кислота, табл., 5 мг/сут	Табл. 1 мг № 60	47,75	119,38	131,31
Взрослые (max) / Adults (max)				
Инфликсимаб	Инфликсимаб — еженедельно	Инфликсимаб: KCG st36.042, K3 — 7,31	Еженедельно	8678,62

Стоимость профилактики осложнений терапии хрРТПХ и их лечения в случае возникновения.

Частота госпитализаций вследствие инфекционных осложнений при лекарственной терапии у пациентов с РТПХ изучена в исследовании реальной клинической практики, включавшем 3610 пациентов (из них 408 — с хрРТПХ), с максимальным сроком наблюдения 96 мес. (8 лет) [25]. Учитывали, что пациенты с хрРТПХ имеют высокие риски лекарственной устойчивости возбудителей неспецифических инфекций, а также развития инвазивных микозов, поэтому при расчётах ввиду необходимости использования лекарственного средства резерва учитывали соответствующий повышающий коэффициент. Затраты в связи с профилактикой и лечением неинфекционных осложнений терапии ГКС рассчитаны исходя из сведений о частоте встречаемости отдельных видов осложнений [26–32].

Обращения за медицинской помощью в связи с симптомами хрРТПХ. При расчёте прямых затрат учитывали, что все пациенты при назначении нового режима терапии госпитализируются в круглосуточный стационар. Основной риск летальности при

терапии стероид-рефрактерной хрРТПХ отмечен в первые три месяца терапии, поэтому в этот период требуется наблюдение в трансплантационной клинике [33]. Принято в расчёт: после первичной госпитализации, во время которой назначается новый режим терапии, больные наблюдаются в дневном или круглосуточном стационаре 2–4 раза в год, что учтено в анализе чувствительности при определении наибольших и наименьших затрат.

Прямые немедицинские затраты

В расчётах учитывали, что пациенты с лёгким течением заболевания трудоспособны, но имеют ограничения физической активности лёгкой степени (инвалидность 3 группы). В случае среднетяжёлого и тяжёлого течения хрРТПХ определяется стойкая утрата трудоспособности (инвалидность 2 и 1 группы, соответственно) [34]. Детям до 18 лет со среднетяжёлым и тяжёлым хрРТПХ присваивается статус «ребёнок-инвалид». После достижения 18-летнего возраста — «инвалид с детства». При этом все эти категории граждан получают «набор социальных услуг» за счёт средств бюджета субъекта Российской

Федерации» [36]. Учтены тарифы на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в городе Санкт-Петербурге на 2024 г. [37].

Непрямые (косвенные) расходы

С учётом данных Росстата об уровне безработицы в РФ в 2023 г. (3,2–3,5%) расчёт косвенных расходов осуществлён с помощью метода человеческого капитала [38]. Учитывали, что сам пациент или 1 из родителей ребёнка-инвалида до достижения им 18-летнего возраста нетрудоспособен и выбывает из производства ВВП на весь период нетрудоспособности. Весь этот период место остаётся вакантным. Исходя из демографических характеристик пациентов с хрРТПХ после алло-ТГСК (медиана возраста 50–52 года), учитывали, что все взрослые находятся в трудоспособном возрасте весь период моделирования.

Размер ВВП в 2023 г. определён в 171 трлн руб. [39]. Численность населения РФ на 1 января 2023 г. составила 146447424 человек [40]. Итого расчётный ВВП на душу населения в 2023 году составил 1,167 млн руб.

Сведения о восстановлении трудоспособности у пациентов с хрРТПХ, пребывающих в состоянии

«стабилизация» заболевания отсутствуют, ввиду чего влияние доли трудоспособных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением РТПХ на общее бремя заболевания было учтено в анализе чувствительности.

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности результатов исследования социально-экономического бремени хрРТПХ проведён по следующим параметрам: изменение целевой группы; оказание медицинской помощи пациентам с хрРТПХ в условиях дневного или круглосуточного стационара; применение в качестве 3 линии терапии наименее (метотрексат) и наиболее затратного (инфликсимаб) режима терапии; доля трудоспособных пациентов через 2 года иммуносупрессивной терапии (25–50% пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением хрРТПХ в статусе «стабилизация»).

Результаты / Results

Детская популяция. Суммарные затраты на популяцию пациентов с хрРТПХ в возрасте 12–18 лет составляют от 498,12 млн руб. до 1,487 млрд руб. в зависимости от моделируемого размера популяции и выбора режима 3-ей линии терапии (рис. 2–3).



Рис. 2. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 35 пациентов в условиях наблюдения в круглосуточном стационаре и минимальной стоимости третьей линии терапии

Fig. 2. Cost structure (RUR) based on the target population of 35 patients in a hospital and the minimum cost of the third line therapy

Как видно из рис. 2–3, при расчёте бремени хрРТПХ с учётом минимальной первичной заболеваемости (35 человек в год) при выборе наименее затратного режима терапии прямые медицинские затраты оставили 37% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 43% (или 15,9% от общих затрат) — приходилась на расходы по профилактике и лечению. Несколько меньшими были затраты на наблюдение за пациентами: 28% от прямых медицинских затрат (или 10,4% от об-

щих затрат). Доля затрат на лекарственную терапию хрРТПХ, составляла 21% от прямых медицинских затрат (или 7,9% от общего бремени). Доля прямых немедицинских затрат составила 17% от общих затрат. При этом основной вклад вносили затраты на выплаты по инвалидности — 53,39 млн руб. (64% от прямых немедицинских затрат, или 10,7% от общих затрат). На непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, приходилось 46% от суммарных затрат (229,35 млн руб. за пять лет).



Рис. 3. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 82 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и максимальной стоимости третьей линии терапии

Fig. 3. Cost structure (RUR) based on the target population of 82 patients in a hospital and the maximum cost of the third line therapy

При увеличении популяции до 82 человек и рассмотрении максимальной стоимости терапии 3-й линии структура затрат несколько менялась. Доля прямых медицинских затрат увеличивалась до 51% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 55% (или 27,9% от общих затрат) — приходилась на стоимость лекарственной терапии хрТПХ. Расходы на профилактику и лечение осложнений составили 25% от прямых медицинских затрат (или 12,4% от общих затрат). Доля прямых не-

медицинских затрат в данном случае составила 13% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию продолжали вносить выплаты по инвалидности — 125,34 млн руб. (64% от прямых немедицинских затрат, или 8,4% от общих затрат). Непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, снижались до 36% от суммарных затрат (537,088 млн руб. за пять лет).

Взрослая популяция. На рис. 4–5 представлены полученные результаты.



Рис. 4. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 76 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и минимальной стоимости терапии

Fig. 4. Cost structure (RUR) based on the target population of 76 patients in hospital and the minimum cost of the therapy

Таким образом, общий размер социально-экономического бремени хрТПХ во взрослой популяции пациентов составляет от 969,019 млн руб. до 3,29 млрд руб. в пятилетней перспективе.

Исходя из представленных на рис. 4–5 данных, прямые медицинские затраты при рассмотрении взрослой популяции в 76 пациентов и минимальной стоимости терапии 3-й линии составили 42% от общего экономического бремени. При этом большая их

часть — 41% (или 16,9% от общих затрат) — приходилась на расходы, связанные со стоимостью профилактики и лечения осложнений. Далее следовали затраты, связанные со стоимостью наблюдения за пациентами: затраты на данную категорию составили 29% от прямых медицинских затрат (или 12,1% от общих затрат). Доля затрат, связанных с лекарственной терапией хрТПХ, составляла 21% от прямых медицинских затрат (или 8,8% от общего бремени).



Рис. 5. Структура затрат (руб.) в расчёте на целевую популяцию 258 пациентов при наблюдении в круглосуточном стационаре и максимальной стоимости терапии

Fig. 5. Cost structure (RUR) based on the target population of 258 patients in hospital and the maximum cost of the therapy

Доля прямых немедицинских затрат составила 7% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию вносили затраты на выплаты по инвалидности — 35,05 млн руб. за 5 лет (51% от прямых немедицинских затрат, или 3,6% от общих затрат). Сходная сумма — 33,52 млн руб. расходовалась на социальное обеспечение (49% прямых немедицинских затрат). На не прямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, приходился 51% от суммарных затрат (497,896 млн руб. за пять лет).

При увеличении популяции до 174 человек и рассмотрении максимальной стоимости терапии 3-й линии структура затрат несколько менялась. Доля прямых медицинских затрат увеличивалась до 60% от общего экономического бремени. При этом большая их часть — 64% (или 38,6% от общих затрат) — приходилась на стоимость лекарственной терапии хрРТПХ — 1,269 млрд руб. Расходы, связанные с профилактикой и лечением осложнений, составляли 19% от прямых медицинских затрат (или 11,4% от общих затрат). Доля прямых немедицинских затрат в данном случае составила 5% от общих затрат. При этом основной вклад в данную категорию продолжали вносить выплаты по инвалидности — 80,5 млн руб. за 5 лет (51% от прямых немедицинских затрат, или 2,4% от общих затрат). Непрямые затраты в данной группе пациентов, выраженные в потерях ВВП, снижались до 35% от суммарных затрат (1,139 млрд руб. за пять лет).

Проведённый анализ чувствительности к изменению ключевых параметров модели как во взрослой, так и в детской популяции показал, что прямые немедицинские затраты менялись незначительно. Основные изменения в размере общего экономического бремени наблюдались в случае изменения размера целевой популяции, а также в стоимости терапии.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что бремя хрРТПХ в РФ в 5-летней перспективе в детской и взрослых популяциях несколько различаются. Так, в детской популяции пациентов бремя составляет от 475 млн до 1,48 млрд руб., а во взрослой — от 903 млн руб. до 3,3 млрд руб. Совокупное бремя хрРТПХ в РФ в 5-летней перспективе составляет от 1,4 до 4,8 млрд руб. Значимый разброс затрат связан с дефицитом данных, касающихся реальной клинической практики оказания медицинской помощи указанной группе пациентов в различных регионах РФ. При этом анализ чувствительности продемонстрировал, что максимальное влияние на точность результата оказывают данные о количестве пролеченных пациентов, минимальное — сведения о форме оказания медицинской помощи (дневной — круглосуточный стационар).

Анализ структуры затрат показал, что основные затраты как в детской, так и во взрослой популяциях связаны с потерями ВВП вследствие нетрудоспособности лиц экономически активного возраста (пациенты или их родители). Среди затрат системы здравоохранения — как у детей, так и у взрослых основные затраты связаны с профилактикой и лечением осложнений лекарственной терапии хрРТПХ.

Таким образом, проведённый клинико-экономический анализ продемонстрировал, что с хрРТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга ассоциированы значительные потери как системы здравоохранения, так и государства в целом, что требует разработки новых стратегий профилактики хрРТПХ, которые позволят обеспечить лучшие как гуманитарные, так и экономические результаты.

Ограничения исследования / Limitations of the study: отсутствие данных о выживаемости пациентов более, чем в 5-летней перспективе не позволяет

делать прогноз затрат при большем горизонте моделирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование

Данное исследование было профинансировано компанией АО «Санофи Россия».

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Колбин А. С.* — разработка концепции исследования, редактирование текста; *Гомон Ю. М.* — построение модели, написание текста; *Проскурин М. А.* — расчёты и анализ полученных данных; *Балыкина Ю. Е.* — расчёты, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)

РИНЦ SPIN-код: 7966–0845

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0001-7704-9900](https://orcid.org/0000-0001-7704-9900)

РИНЦ SPIN-код: 1839–9558

Проскурин Максим Александрович — ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0002-9468-0953](https://orcid.org/0000-0002-9468-0953)

РИНЦ SPIN-код: 7406–2352

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: [0000-0003-2143-0440](https://orcid.org/0000-0003-2143-0440)

РИНЦ SPIN-код: 1886–5256

ADDITIONAL INFORMATION

Financing

This study was funded by Sanofi Russia JSC.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Kolbin AS* — conception, edition of the manuscript text; *Gomon YuM* — modelling, writing; *Proskurin MA* — calculation and analysis; *Balykina JE* — calculation, writing.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine SPbSMU named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: [0000-0002-1919-2909](https://orcid.org/0000-0002-1919-2909)

RSCI SPIN code: 7966–0845

Yulia M. Gomon — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine SPbSMU named after I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0001-7704-9900](https://orcid.org/0000-0001-7704-9900)

RSCI SPIN code: 1839–9558

Maksim A. Proskurin — Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0002-9468-0953](https://orcid.org/0000-0002-9468-0953)

RSCI SPIN code: 7406–2352

Yulia M. Gomon — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: [0000-0003-2143-0440](https://orcid.org/0000-0003-2143-0440)

RSCI SPIN code: 1886–5256

Список литературы / References

1. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1161-7. doi: 10.1038/bmt.2013.51.
2. Transplant Activity Survey. The European Society for Blood and Marrow Transplantation Web site. Available at: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey>. Accessed April 24, 2024
3. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование. 2021. [Oncogematologicheskaya pomoshch' vzrosloму naseleniyu v Rossii: socialno-economichecoe issledovanie (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekkh>. Ссылка активна на 25.04.2024.
4. EBMT Transplant Activity Survey: List of reporting transplant centers in 2022, Available at: <https://www.ebmt.org/annual-report-2022>. Accessed April 24, 2024
5. Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., и др. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;7(2):94-111. [Machneva EB, Panarina VYu, Aliiev TZ, et al. Chronic "graft versus host" disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):94-111 (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-94-111.
6. DeFilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood Adv*. 2021 Oct 26;5(20):4278-4284. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004941.
7. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:215-233. doi: 10.1053/bbmt.2003.50026.
8. Fiuzza-Luces C, Simpson RJ, Ramirez M, et al. Physical function and quality of life in patients with chronic GVHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jan;51(1):13-26. doi: 10.1038/bmt.2015.195.
9. Yu J, Judy JT, Parasuraman S, et al. Inpatient Healthcare Resource Utilization, Costs, and Mortality in Adult Patients with Acute Graft-versus-Host Disease, Including Steroid-Refractory or High-Risk Disease, following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Mar;26(3):600-605. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.028.
10. Scheid C, Kudernatsch R, Eckart M, et al. Treatment Pathways and Health Outcomes of German Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Health Claims Data Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Dec;9(4):577-588. doi: 10.1007/s40801-022-00320-8.
11. Im A, Pusic I, Onstad L, et al. Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):143-150. doi: 10.3324/haematol.2023.282734.
12. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни проблемы и пути решения. *Педиатрическая фармакология*. 2011. 8(3):6-12. [Omelyanovsky VV, Avxentyeva MV, Derkach EV, Svshnikova ND. Analysis of the cost of the disease — problems and solutions. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):6-12. (In Russ.)].
13. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2023 г. No 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов». [Postanovleniye Pravitelstva RF ot 28 dekabrya 2023 g. No 2353 «O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoй pomoshchi na 2024 god i na planovyy period 2025 i 2026 godov» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekj>. Ссылка активна на 25.04.2024.
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 25.04.2024.
15. Портал государственных закупок. [Portal gosudarstvennykh zakupok (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekjq>. Ссылка активна на 25.04.2024.
16. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 февраля 2018 г. № 86н «Об утверждении классификации технических средств реабилитации (изделий) в рамках федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду, утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р». [Prikaz Ministerstva truda i sotsialnoy zashchity RF ot 13 fevralya 2018 g. № 86n «Ob utverzhdenii klassifikatsii tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii (izdeliy) v ramkakh federalnogo perechnya reabilitatsionnykh meropriyatiy, tekhnicheskikh sredstv reabilitatsii i uslug, predostavlyayemykh invalidu, utverzhdennoгo rasporyazheniyem Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 30 dekabrya 2005 g. N 2347-r» (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71797812/>. Ссылка активна на 25.04.2024
17. Школа для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений». ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, 15-16.06.2022. [Shkola dlya vrachey-gematologov s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktualnyye voprosy transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok: fokus na terapii oslozhneniy». PSPBGMU im. I.P. Pavlova. 15-16.06.2022. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekja>. Ссылка активна на 25.04.2024.
18. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, et al. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges. *Blood Rev*. 2023 Jul;60:101054. doi: 10.1016/j.blre.2023.101054.
19. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
20. Schleicher O, Horndasch A, Krumbholz M, et al. Patient-reported long-term outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2022 Sep 29;12:963223. doi: 10.3389/fonc.2022.963223. Erratum in: *Front Oncol*. 2022 Dec 15;12:1116757.
21. Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jul;55(7):1379-1387. doi: 10.1038/s41409-020-0834-4.
22. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e147-e159. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3.
23. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2020. — 320 с. [Protokoly transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. Ed by VG Savchenko. Moscow: Praktika; 2020 (In Russ.)]. ISBN 978-5-89816-178-1.
24. Ferreira AM, Szor RS, Molla VC, et al. Long-Term Follow-Up of Ruxolitinib in the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2021 Sep;27(9):777.e1-777.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.002.
25. Michonneau D, Quignot N, Jiang H, et al. Clinical and economic burden associated with graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation in France. *Bone Marrow Transplant*. 2023 May;58(5):514-525. doi: 10.1038/s41409-023-01930-8.
26. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
28. Ward LM, Ma J, Lang B, et al. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2018 Aug;33(8):1435-1443. doi: 10.1002/jbmr.3447.

29. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 May 15;4(5):e004587. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004587.
30. Valderhaug TG, Hjelmestaeth J, Rollag H, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation*. 2007 Nov 15;84(9):1125-30. doi: 10.1097/01.tp.0000287191.45032.38.
31. Приказ МЗ РФ «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при СД 2 типа» от 1 октября 2020 года N 1054н. [Prikaz MZ RF «Ob utverzhdenii standartov meditsinskoj pomoshchi vzoslym pri SD 2 tipa» ot 1 oktyabrya 2020 goda N 1054n. (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566006443>. Ссылка активна на 25.04.2024.
32. Feroze KB, Zeppieri M, Khazaeni L. Steroid-Induced Glaucoma. 2023 Jul 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
33. Моисеев И.С. Совершенствование методов профилактики и лечения РТПХ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. — М.; 2019. [Moiseyev IS. Sovershenstvovaniye metodov profilaktiki i lecheniya RTPKh. Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekgA>. Ссылка активна на 25.04.2024.
34. Приказ Минтруда и соцзащиты РФ от 27 августа 2019 г. N 585н (Зарегистрировано в Минюсте России 18 ноября 2019 г. N 56528) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». [Prikaz Mintruda i sotszashchity RF ot 27 avgusta 2019 g. N 585n. (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 18 noyabrya 2019 g. N 56528) «O klassifikatsiyakh i kriteriyakh. ispolzuyemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsialnoy ekspertizy grazhdan federalnymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsialnoy ekspertizy» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekhg>. Ссылка активна на 25.04.2024.
35. Федеральный закон «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» от 15.12.2001 N 166-ФЗ в редакции от 25.12.2023. [Federalnyy zakon «O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossiyskoy Federatsii» ot 15.12.2001 N 166-FZ v redaktsii ot 25.12.2023 (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekhz>. Ссылка активна на 25.04.2024.
36. Федеральный закон от 28.12.2013 N 442-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». [Federalnyy zakon ot 28.12.2013 N 442-FZ (red. ot 25.12.2023) «Ob osnovakh sotsialnogo obsluzhivaniya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekiH>. Ссылка активна на 25.04.2024.
37. Распоряжение Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга от 15.12.2023 № 3777-р «Об утверждении тарифов на социальные услуги, предоставляемые поставщиками социальных услуг в Санкт-Петербурге, на 2024 год». [Rasporyazheniye Komiteta po sotsialnoy politike Sankt-Peterburga ot 15.12.2023 № 3777-r «Ob utverzhdenii tarifov na sotsialnyye uslugi. predostavlyayemye postavshchikami sotsialnykh uslug v Sankt-Peterburge. na 2024 god» (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AekiX>. Ссылка активна на 25.04.2024.
38. Федеральная служба государственной статистики. Трудовые ресурсы, занятость и безработица. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Trudovyye resursy. zanyatost i bezrobotitsa (In Russ.)]. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/labour_force. Ссылка активна на 25.04.2024.
39. Федеральная служба государственной статистики. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3Aekj4>. Ссылка активна на 25.04.2024.
40. Федеральная служба государственной статистики [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 25.04.2024.