

№4 <sup>Том 10</sup>  
2022

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*

ФФВ

**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№4 <sup>Volume 10</sup>  
2022

- ❑ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
- ❑ УПРАВЛЕНИЕ ЗАТРАТАМИ НА ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ АУТОИММУННЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ
- ❑ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ВОЗРАСТНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ❑ АНАЛИЗ КОНКУРЕНЦИИ И УРОВНЯ ДОМИНИРОВАНИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ

УПРАВЛЕНИЕ ЗАТРАТАМИ НА ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ  
С СИСТЕМНЫМИ АУТОИММУННЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ

Герасимова Д.А.<sup>1</sup>, Захарова О.В.<sup>1</sup>, Герасимова Е.В.<sup>2</sup>, Лобутева Л.А.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>2</sup>,  
Пузикова А.И.<sup>1</sup>, Евсикова М.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2022.2>

**ЦЕЛЬ.** Выявить целесообразность применения кластерного анализа для управления затратами на фармакотерапию пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями (САРЗ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Объектом настоящего исследования были результаты сплошной выкопировки историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2020 году. Были проанализированы 954 истории болезни пациентов с САРЗ, среди них с системной склеродермией (ССД) – 411 пациентов (43,1%), системной красной волчанкой (СКВ) – 263 (27,5%), ревматоидным артритом серопозитивным и серонегативным (РА) – 103 (10,8%), системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) – 98 (10,3%), идиопатическими воспалительными миопатиями (полимиозит, дерматомиозит) – 57 (6%), болезнью Шегрена (БШ) – 22 (2,3%). Для описанной выборки историй болезней был проведен иерархический кластерный анализ методом взвешенного попарного среднего с использованием Евклидова расстояния и расстояния Чебышева, а также неиерархическая кластеризация методом *k*-средних (*k-means*) в пакете программ STATISTICA 13.3. Построение модели множественной регрессии с зависимым фактором затрат на ЛП проводилось в программе MS Excel.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате иерархической кластеризации получены 2 дендрограммы, по которым выделено одинаковое количество кластеров – 4. В ходе проведения кластерного анализа было выделено 4 кластера со значимым различием по затратам на фармакотерапию с формирующими показателями ( $p < 0,05$ ) – пол, возраст пациентов, длительность заболевания, число койко-дней, число госпитализаций, степень активности заболевания, количество сопутствующих заболеваний и осложнений, назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на момент госпитализации, ГИБП в анамнезе, общее количество назначенных ЛП, назначение Ацеллбиди, Бенлисты, других ГИБП, и иммуноглобулинов. По статистически значимым факторам построены общие модели множественной регрессии для пациентов с САРЗ и отдельные модели множественной регрессии для каждого кластера.

**ВЫВОДЫ.** Выявлены факторы, коррелирующие с объемом затрат на фармакотерапию пациентов с САРЗ: число дней госпитализации, степень активности заболевания, количество назначенных лекарственных препаратов, применение ГИБП и иммуноглобулинов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** системные аутоиммунные ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты, иммуноглобулины, кластерный анализ, регрессионный анализ.

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) – гетерогенная группа иммуновоспалительных заболеваний человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шегрена (БШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1, 2, 3, 4].

По данным Symmons D., Gabriel S., Greenfield J. и соавт. распространенность САРЗ в общей популяции составляет около 5% [5, 6]. В настоящее время растет заболеваемость САРЗ во всем мире, в том числе в последние десятилетия особенно увеличилась заболеваемость ДП/ПМ и БШ [7, 8, 9]. Пик заболеваемости САРЗ в основном приходится на трудоспособную возрастную группу: 30-50 лет для РА [10], 20-40 лет для СКВ [11], 45-60 лет для ДМ/ПМ [12], 40-55 лет для БШ [13]. Встречаемость САРЗ среди женщин гораздо выше, чем среди мужчин, и достигает 80-90% у пациентов с СКВ и БШ [13, 14]. Заболевания имеют разнообразное клиническое проявления и характеризуются развитием системных (с поражением различных внутренних органов), опасных для жизни осложнений, что приводит к снижению качества жизни, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Смертность при САРЗ остается высокой, особенно у больных СКВ и ССД [14, 15].

Основу патогенеза САРЗ составляют иммуновоспалительные реакции. Продукция аутоантител, к которым иммунная система пациентов теряет толерантность, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и выработке антиген-специфических антител, а в дальнейшем – к воспалению тканей и дисфункции органов. Этиология САРЗ точно не выяснена до сих пор, что определяет сложность проблемы диагностики и лечения САРЗ для здравоохранения [16].

Самыми распространенными группами лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для терапии САРЗ в настоящее время являются базисные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Появление последней группы препаратов произвело революцию в схеме лечения САРЗ и беспрецедентно повысило количество положительных исходов терапии. ГИБП – это биологически активные молекулы, действие которых нацелено на блокирование эффекторных сигналов на разных уровнях патогенеза заболевания. ГИБП подавляют иммуновоспалительный процесс и замедляют прогрессирование деструкции суставов. Однако из-за высокой стоимости ГИБП их назначение также является проблемой для здравоохранения.

Таким образом, неясная этиология системных заболеваний соединительной ткани, сложный патогенез, требующий мультидисциплинарного подхода к лечению, высокая инвалидизация и существенное снижение качества жизни пациентов делают актуальной проблему изучения САРЗ. С другой стороны – высокая распространенность заболеваний в популяции, высокая частота их встречаемости у пациентов трудоспособного возраста, а также высокая стоимость ГИБП, которые преимущественно определяют эффективность фармакотерапии, обозначают приоритетность проблемы рационализации затрат на медикаментозное лечение больных с САРЗ. Перечисленные вопросы современной ревматологии доказывают актуальность управления затратами на лечение пациентов с САРЗ. Вместе с тем, в изученной нами литературе применение кластерного анализа для этих целей не описано.

**Цель.** Выявить целесообразность применения кластерного анализа для управления затратами на фармакотерапию пациентов с САРЗ.

**Материалы и методы.** Объектом настоящего исследования были результаты сплошной выкопировки историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2020 году в 4-ом ревматологическом отделении НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Были изучены 954 истории болезней пациентов с САРЗ, среди них с ССД – 411 пациентов (43,1%), СКВ – 263 (27,5%), РА – 103 (10,8%), АНЦА-СВ – 98 (10,3%), ПМ и ДМ – 57 (6%), БШ – 22 (2,3%). У 138 пациентов (14,4%) установлен комбинированный диагноз (наличие нескольких САРЗ), из них сочетание двух САРЗ было у 122 пациентов (88%).

Анализ историй болезней показал, что на стационарном этапе лечения находились пациенты в возрасте от 19 до 82 лет, при этом ¾ госпитализированных больных (725 человек, 75,8%) составляли пациенты трудоспособной возрастной группы (18-60 лет для женщин, 18-65 для мужчин). Большинство пациентов составляли женщины (812, 85%, с медианой продолжительности заболевания 6 [2;12] лет (для РА - 8 [3; 16], СКВ – 6 [2; 13], ДП – 1 [0; 4], ССД – 7 [3; 13], ААВ - 4 [1; 7]). Среднее количество сопутствующих заболеваний и осложнений среди пациентов с САРЗ было равно 4 [2; 8]. Наиболее распространёнными среди них оказались сердечно-сосудистые заболевания (79%), хронический гастрит (24%), синдром Иценко-Кушинга (13%), остеохондроз (12%).

Средний период нахождения пациентов на госпитализации составил 12 [7;14] суток. На момент проведения исследования, большинство пациентов (630, 66%) находились на госпитализации повторно. Общая доля пациентов с инвалидизацией составила 58%, в том числе в группе пациентов с АНЦА-СВ выявлен максимальный процент инвалидизации (74,1%). Доля пациентов с установленной инвалидностью в группах с ССД составила 64,8%, с СКВ - 46,3%, с РА и ДМ/ПМ (по 43,6%).

Для выявления факторов, влияющих на увеличение затрат на фармакотерапию пациентов с САРЗ, был проведен иерархический кластерный анализ методом взвешенного попарного среднего с использованием Евклидова расстояния и расстояния Чебышева, а также неиерархическая кластеризация методом k-средних (k-means) в пакете программ STATISTICA 13.3. Мера сходства и виды расстояний при построении дендрограмм были выбраны опытным путем, исходя из условия совпадения количества кластеров, как минимум, на двух дендрограммах при отсечении ветвей на одинаковом наименьшем расстоянии. Кроме того, выбор методики исследования основывался с учетом мнения некоторых исследователей. Так, А. Jagtap в работе 2020 года отмечал существенное преимущество метода попарного среднего по сравнению с другими методами и его применимость в большинстве случаев, требующих проведения иерархической кластеризации [17].

В качестве анализируемого показателя для проведения кластерного анализа использовались суммарные затраты на фармакотерапию пациента, а в качестве формирующих показателей – пол пациента и его возраст, длительность заболевания, число койко-дней, количество госпитализаций, степень активности заболевания, количество сопутствующих заболеваний и осложнений, назначение ГИБП на момент госпитализации, назначение ГИБП в анамнезе, наличие комбинированного диагноза, общее количество назначенных ЛП, а также наиболее высокозатратные ЛП, назначаемые пациентам: Ацеллбия, Бенлиста, другие ГИБП (Актемра, Мабтера, Нукала, Оренсия, Энбрел) и иммуноглобулины (Габриглобин, Гамунекс, Имбиглобулин, Иммуноглобулин, Привиджен).

При кластеризации методом k-средних объекты были сгруппированы таким образом, что значения для любого из них по всем перечисленным признакам в каждом кластере являлись максимально приближенным к средним значениям этих параметров внутри групп. Полученные кластеры были описаны по каждому анализируемому показателю.

Для определения влияния каждого формирующего признака и совокупное их воздействие на моделируемый показатель – значение суммарных затрат на фармакотерапию, нами построена модель множественной регрессии. Ввиду возможности четкой интерпретации её параметров и поиска (оценки) причинно-следственных связей между переменными нами использовалось уравнение линейной множественной регрессии:  $y = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$ . В уравнение регрессии факторы включались только неколлинеарные (с коэффициентом интеркорреляции менее 0,7) и статистически значимые (доказанные с помощью критерия Стьюдента). Статистическая значимость уравнения множественной регрессии оценивалась с помощью F-критерия Фишера.

По построенным уравнениям регрессии для каждого кластера были рассчитаны прогнозируемые значения средней величины затрат на фармакотерапию пациентов и относительная ошибка прогноза.

**Результаты.** В результате иерархической кластеризации были получены 2 дендрограммы (с использованием Евклидова расстояния и расстояния Чебышева), на каждой из которых на одинаковом расстоянии (3,5) было произведено отсечение контрольной линии. Получено одинаковое количество кластеров (4).

Выбор формирующих показателей для дальнейшего использования в кластерном анализе осуществлялся в соответствии с критериями достоверности (таблица 1). В результате из 15 анализируемых факторов в кластерный анализ вошли следующие 14 показателей: пол, возраст пациентов, длительность заболевания, число койко-дней, количество госпитализаций, степень активности заболевания, количество сопутствующих заболеваний (СЗ) и осложнений, назначение ГИБП на момент госпитализации, применение ГИБП в анамнезе, общее количество назначенных ЛП, назначение Ацеллбии, Бенлисты, других ГИБП, и иммуноглобулинов. Для дальнейших исследований фактор «наличие комбинированного диагноза» (значения коэффициента Спирмена 0,3 и критерия Фишера 1,1) в качестве формирующего признака исключен.

**Таблица 1.** Критерии достоверности для формирующих признаков

Формирующий признак	Кoeffициент Спирмена	Критерий Фишера
Пол пациента	<0,001	14,2
Возраст пациента (полных лет)	<0,001	12,8
Длительность заболевания (полных лет)	0,001	5,4
Число койко-дней	<0,001	51,5
Количество госпитализаций	<0,001	16,3
Степень активности заболевания	<0,001	25
Количество СЗ и осложнений	0,05	2,5
ГИБП при госпитализации	<0,001	589,4
ГИБП в анамнезе	<0,001	28,7
<b>Наличие комбинированного диагноза</b>	<b>0,3</b>	<b>1,1</b>
Общее количество назначенных ЛП	<0,001	51,8
Назначение ЛП Ацеллбия	<0,001	713,3
Назначение ЛП Бенлиста	<0,001	57,5
Другие назначаемые ГИБП	<0,001	7,7
Назначение иммуноглобулинов	<0,001	89
Затраты на фармакотерапию (руб.)	<0,001	1596

После проведения кластерного анализа данных 954 историй болезни методом k-средних было получено 4 кластера со значимым различием по признаку затрат на фармакотерапию и с достоверными формирующими показателями. Описательная статистика 4 кластеров представлена в таблице 2.

Значение целевого показателя затрат на фармакотерапию в кластере 1 (3137,82) оказалось ниже в 9 раз по сравнению с кластером 2 (28419,23), в 15 раз по сравнению с кластером 3 (48467,56) и в 31 раз по сравнению с кластером 4 (97668,48). Это обусловлено наименьшим показателем общего числа назначенных ЛП в период госпитализации и, особенно, отсутствием назначений ГИБП и иммуноглобулинов, а также наименьшей степенью активности заболевания (1,8) у пациентов, вошедших в кластер 1. Вместе с тем длительность заболевания у пациентов в

Таблица 2. Описательная статистика кластеров.

Формирующий признак	Кластер 1 n=475	Кластер 2 n=105	Кластер 3 n=228	Кластер 4 n=146
Пол <sup>А</sup> (женщины/мужчины)	1,1	1,1	1,3	1,2
Возраст	49,4	40,9	50,5	46,1
Длительность заболевания	9,7	8,6	7	8,5
Число койко-дней	11,6	9,4	7,4	11,8
Количество госпитализаций	3	4	4	3
Степень активности <sup>АА</sup>	1,8	1,9	1,9	2,4
Количество СЗ и осложнений	6,1	6,5	6,5	5,1
ГИБП при госпитализации*	0,01	0,3	0,7	0,96
ГИБП в анамнезе*	0,2	0,3	0,5	0,4
Общее количество ЛП	7,4	10	9,5	10,5
Назначение ЛП Ацеллбия*	0	0	0,6	0,95
Назначение ЛП Бенлиста*	0	0,26	0,06	0,00
Другие назначаемые ГИБП*	0	0,02	0,06	0,03
Назначение иммуноглобулинов*	0,01	0,7	0,4	0,2
Затраты на фармакотерапию	3137,82	28419,23	48467,56	97668,48

<sup>А</sup> - 1- Ж, 2 -М; <sup>АА</sup> - где 1 - низкая активность заболевания, 2- умеренная, 3 – высокая; \* – где 0 – нет, 1 – да.

кластере 1 была наибольшей (9,7), что свидетельствует об отсутствии существенного влияния данного признака на увеличение стоимости фармакотерапии.

Увеличение затрат на фармакотерапию в кластере 2 (по сравнению с кластером 1) обусловлено максимальными значениями количества сопутствующих заболеваний и осложнений (6,5), а также частоты госпитализаций (4) и, как следствие, увеличение общего числа назначенных ЛП. При этом наибольшую экономическую нагрузку в структуре назначений ЛП для кластера 2 составляют иммуноглобулины, назначаемые 70% пациентов данного кластера, и Бенлиста (26% пациентов).

В кластер 3 включено наибольшее количество пациентов-мужчин. Согласно данным литературных источников, САРЗ у мужчин протекают тяжелее по сравнению с женщинами, в связи с чем пациентам кластера 3 становится необходим циклический прием ГИБП. Данные литературы коррелируют с данными, полученными нами в результате кластерного анализа: в кластер 3 включены пациенты с максимальным назначением данных ЛП в анамнезе (50% пациентов) и высоким показателем назначения ГИБП в текущей госпитализации (70% пациентов). Минимальное значение числа дней госпитализации (7,4) для пациентов кластера 3 согласуется с данными литературных источников (для введения ГИБП пациенты в основном госпитализируются на 3 дня). Включение Ацеллбии и ГИБП других групп, а также их комбинаций с иммуноглобулинами в структуру назначений в 15 раз увеличивают затраты на фармакотерапию в кластере 3 (по сравнению с кластером 1) и составляют около 50 тыс. руб. на 1 пациента.

Самые высокие значения целевого показателя затрат у пациентов кластера 4 (97668,48 руб.) обусловлены высокой степенью активности протекающего заболевания (2,4), требующей назначения максимального количества ЛП (10,5) и обязательного применения ГИБП (96% пациентов).

Представленный график на рисунке 1 иллюстрирует значения показателей для выделенных кластеров и отображает качество проведенного разделения. Согласно графику значений показателей кластеров значимое различие между 4 созданными кластерами получено по одному признаку – стоимость фармакотерапии пациентов с САРЗ.

На следующем этапе исследования нами были построены модели множественной регрессии. По результатам проверки исследуемых факторов на наличие коллинеарности был исключен параметр «Прием ГИБП» из-за его корреляции с фактором «Прием Ацеллбии» ( $r_{X1X2}=0,8$ ). Проверка с использованием t-критерия Стьюдента выявила, что значимыми ( $p<0,05$ ) оказались коэффициенты уравнения регрессии только для показателей: число койко-дней (X1), степень активности заболевания (X2), общее количество назначенных ЛП (X3), назначение Ацеллбии (X4), Бенлисты (X5), других ГИБП (X6) и иммуноглобулинов (X7). Результаты построения уравнения линейной множественной регрессии с учетом только значимых факторов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа

Показатели	Кoeffициенты ( $b_n$ )	P
Y-пересечение (a)	-20985,26	<0,001
Число койко-дней (X1)	842,75	<0,001
Степень активности заболевания (X2)	4753,9	<0,001
Общее количество ЛП (X3)	956,3	<0,001
Назначение ЛП Ацеллбия (X4)	59975,15	<0,001
Назначение ЛП Бенлиста (X5)	38390,9	<0,001
Другие назначенные ГИБП (X6)	81557,7	<0,001
Назначение иммуноглобулинов (X7)	27359,2	<0,001

Построенное уравнение регрессии имеет вид:  $Y = -20985,26 + 842,75X1 + 4753,9X2 + 956,3X3 + 59975,15X4 + 38390,9X5 + 81557,7X6 + 27359,2X7$ .

F-критерий Фишера для данного уравнения составил 299,7 при  $F_{крит}$  равном 2,02, что свидетельствует о значимости построенного уравнения регрессии. Уровень значимости уравнения равен  $4,8E \times 10^{-235}$ , при требуемом уровне 0,05, следовательно, уравнение будет достоверно и при более низком уровне значимости.

При построении модели множественной регрессии отдельно для каждого кластера было установлено, что значимыми для кластера 1 являются три фактора: число койко-дней (X1), общее количество назначенных ЛП (X3), применение иммуноглобулинов (X7). Уравнение регрессии имеет вид:  $Y = -1494,4 + 145X1 + 416,8X3 + 10054,5X7$ .

Для кластера 2 статистически значимым фактором оказалось только применение иммуноглобулинов (X7). Уравнение регрессии имеет вид:  $Y = 21118 + 6091,7X7$ .

В кластере 3 количество статистически значимых факторов наибольшее (шесть): число койко-дней (X1), общее количество назначенных ЛП (X3), применение Ацеллбии (X4), Бенлисты (X5), других ГИБП (X6) и иммуноглобулинов (X7). Уравнение регрессии для кластера 3 имеет вид:  $Y = 30058,9 + 223,7X1 + 478,6X3 + 9092,2X4 + 18185,9X5 + 25106,4X6 + 12248,9X7$ .

В кластере 4 значимым фактором является только один: применение Ацеллбии (X4), при чем в обратной зависимости. Уравнение регрессии имеет следующий вид:  $Y = 177718,4 - 84690,5X4$ . Это может быть вызвано тем, что более 90% пациентов кластера 4 принимали Ацеллбию, но наибольшие затраты на фармакотерапию (>150 тыс. руб.) были опосредованы применением ГИБП из других групп.

Значение коэффициентов статистически значимых факторов для каждого кластера представлены в таблице 4.

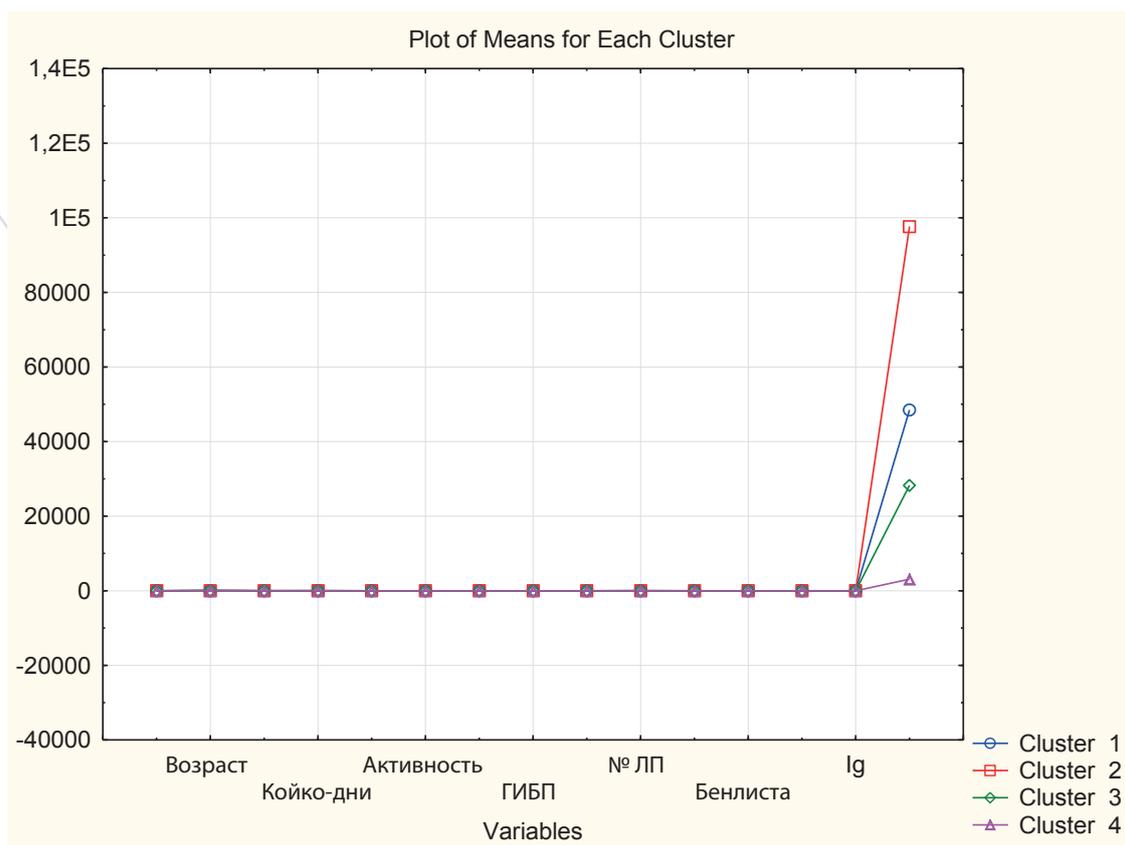


Рисунок 1. Значения показателей выделенных кластеров.

Таблица 4. Значение коэффициентов статистически значимых факторов

Показатели	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Y-пересечение (а)	-1904,2	21118	30058,9	177718,4
Число койко-дней (X1)	155	н/д	223,7	н/д
Степень активности заболевания(X2)	н/д	н/д	н/д	н/д
Общее количество ЛП (X3)	425,4	н/д	478,6	н/д
Назначение ЛП Ацеллбия (X4)	н/д	н/д	9092,2	-84690,5
Назначение ЛП Бенлиста (X5)	н/д	н/д	18185,9	н/д
Другие назначенные ГИБП (X6)	н/д	н/д	25106,4	н/д
Назначение иммуноглобулинов (X7)	9947,5	6091,7	12248,9	н/д
F <sub>факт</sub>	74	6	43	56,8
F <sub>крит</sub>	3,01	2,69	2,13	3,9

F-критерий Фишера для всех построенных уравнений выше Fкрит (таблица 4), что позволяет сделать вывод о значимости данных уравнений регрессии.

Прогнозируемые значения средней величины затрат на фармакотерапию больных в каждом кластере, рассчитанные по построенным уравнениям регрессии, существенно не отличаются от фактических средних значений этого показателя по соответствующим кластерам. При этом рассчитанная относительная ошибка прогноза имеет минимальные значения и колеблется от 0,0040 до 0,1070. Таким образом, построенные уравнения регрессии с высокой степенью точности отражают реальную картину, характеризующую затраты на фармакотерапию госпитализированных больных САРЗ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Методология кластерного анализа представляет собой классификацию данных на практически полезные подгруппы, тем самым находя широкое применение в медицине и здравоохранении при разноплановых исследованиях различных заболеваний. У. Кози и соавт. использовали кластерный анализ при изучении механизмов заболеваний (исследовании патофизиологии фенотипов синдрома обструктивного апноэ сна [18];

Rubio-Rivas M. и соавт. – для выявления клинических фенотипов пациентов с саркоидозом и гепатоцеллюлярной карциномой [19,20]). Л. Markasz и соавт. применили кластерный анализ для прогнозирования развития заболеваний (для оценки риска развития ретинопатии недоношенных) и составления прогноза развития заболевания у пациентов с синдромом Леннокса-Гастро [21,22]; S. Kwak и соавт. – для идентификации подгрупп пациентов со стенозом аорты [23].

В фармакоэпидемиологии кластерный анализ приобрел большую популярность в связи с возникновением коронавирусной инфекции (COVID-19): M.R. Mahmoudi и соавт. проводили оценку скорости распространения COVID-19 [24], Silenou B. C. и соавт. оценивали влияние факторов на возникновение вспышек новой коронавирусной инфекции [25]. Кластерный анализ нашел применение в фармацевтической географии: в работе Р.В. Султангуловой и С.Г. Сбоевой кластерный анализ был использован для выявления территориальной типологии распространенности заболевания и уровня лекарственной помощи больным микозами кожи и слизистых [26]; И.А. Джупарова и С.Г. Сбоева с помощью кластерного

Таблица 5. Прогнозируемые значения средней величины затрат

№ кластера	Уравнение регрессии	Затраты (руб.)		Ошибка прогноза
		Факт	Прогноз	
1	$Y = -1904,2 + 155X_1 + 425,4X_3 + 9947,5X_7$	3137,82	3141,2	0,0108
2	$Y = 21118 + 6091,7X_7$	28419,23	25382,2	0,1070
3	$Y = 30058,9 + 223,7X_1 + 478,6X_3 + 9092,2X_4 + 18185,9X_5 + 25106,4X_6 + 12248,9X_7$	48467,56	49213,4	0,0150
4	$Y = 177718,4 - 84690,5X_4$	97668,48	97262,4	0,0040

анализа провели типологизацию фармацевтической помощи отдельным категориям граждан, проживающим в Сибирском федеральном округе [27]; И.П. Артюхов, И.А. Наркевич и В.В. Богданов проводили кластеризацию муниципальных образований по состоянию доступности медицинской помощи в Красноярском крае [28]. Кластеризация методом k-средних была проведена А.В. Лобутевой и соавт. для оценки влияния факторов и управления стоимостью медикаментозного лечения пациентов с катарактой [29].

Вместе с тем, исследования по изучению САРЗ в контексте кластерного анализа в изученной нами российской и зарубежной литературе не определены.

В ходе настоящего исследования было выявлено влияние активности заболевания и количества назначенных ЛП на повышение стоимости лекарственной терапии больных САРЗ. Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными J. Mauskopf и соавт. при исследовании болезни Альцгеймера, обозначившими увеличение прямых и общих затрат при повышении тяжести заболевания [30]. Также, в 2020 году A.L. Yeo и соавт. обнаружили взаимосвязь между низкой активностью СКВ и значительным снижением прямых затрат на лечение заболевания [31]. О влиянии числа назначаемых лекарственных препаратов на величину затрат при фармакотерапии госпитализированных пациентов (больных с катарактой) указывалось в работе А.В. Лобутевой и соавт. [29].

Назначение ГИБП в текущую госпитализацию пациентов также явилось параметром, увеличивающим затраты на лечение. Очевидное влияние данного фактора обозначалось в работе Kirsten Minden по сравнительному анализу исследований затрат на лечение ювенильного ревматоидного артрита [32]. Зинчук И.Ю. сообщил о тяжелой экономической нагрузке лечения пациентов с РА при отнесении 90% общих расходов на противоревматические лекарственные препараты на долю ГИБП [33]. Оригинальное исследование финских ученых, проведенное в 2020 году, показало существенное увеличение (более, чем на 9000 евро) прямых затрат на терапию воспалительных заболеваний кишечника при включении в схему лечения инфликсимаба [34]. Matt Stevenson и соавт. в своей работе выявили увеличение дополнительных затрат на QALY (добавленные годы жизни с поправкой на качество) более, чем на 40000 фунтов стерлингов при назначении ГИБП по сравнению с базисной терапией у пациентов с умеренным и тяжелым РА [35].

В упомянутом анализе [29] утверждалась прямая зависимость между стоимостью терапии и продолжительностью заболевания, однако в настоящем исследовании подобная корреляция не была достоверно установлена. Такие показатели, как ранняя диагностика и эффективная терапия, которые позиционировались как факторы, снижающие общие затраты на лечение, в настоящем исследовании учитывались лишь опосредованно и, очевидно, требовали четкого обозначения и направленной оценки.

В ряду факторов, предположительно оказывающих влияние на стоимость лекарственной терапии пациентов с САРЗ, в настоящей работе исследовалось наличие ГИБП в анамнезе – применение лекарственных препаратов группы в предыдущие госпитализации больных. При проведении фармакоэкономического исследования И.С. Крысановой и соавт. было определено снижение прямых и непрямых затрат на лечение тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с atopическим дерматитом вследствие применения дилумаба (ГИБП) более, чем в 2 раза [36]. При оценке затрат на лечение болезни Крона выяснилось снижение расходов через 12 месяцев после применения инфликсимаба (ГИБП) у пациентов [37]. Тем не менее, в нашей работе не было выявлено достоверно значимое уменьшение стоимости лекарственной терапии при наличии ГИБП в анамнезе.

Результаты проведенных нами кластеризации и статистического анализа показали, что для 50% пациентов затраты на ЛП в период одной госпитализации не превышали 5 тыс. руб. Затраты от 5 тыс. до 50 тыс. руб. были необходимы для 35% пациентов. Очень высокие (более 90 тыс. руб.) затраты выявлены для сравнительно небольшого количества больных – 15%. Эти данные свидетельствуют о том, что размеры затрат на лекарственную терапию САРЗ в кластере 1 являются сравнительно невысокими для системы здравоохранения, однако 2, 3 и 4 кластеры пациентов требуют особого внимания в управлении затратами на фармакотерапию в связи с их высокой экономической нагрузкой. Полученные в настоящем исследовании статистически достоверные уравнения линейной регрессии могут быть использованы при прогнозировании затрат на лекарственную терапию пациентов с САРЗ.

Сбор данных медицинских карт пациентов осуществлялся первично, что исключило возможность неверной интерпретации значений исследуемых признаков. Однако из-за отсутствия в первичной документации информации по показателям, характеризующим активность и тяжесть заболеваний (данных, необходимых для расчета индексов DAS 28, CDAI, SDAI, SLICC/ACR, SLEDAI-2k, BVAS, VDI, KC) влияние перечисленных классификационных факторов в анализе не было учтено. Совместное проведение кластерного и корреляционно-регрессионного анализов позволяет не только проанализировать однородные кластеры с распределенными в них объектами исследования, но и планировать будущие расходы системы здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов.

Выводы. Использование кластерного анализа позволяет выявить факторы, влияющие на увеличение затрат на фармакотерапию пациентов с САРЗ. Количество назначенных ЛП, преимущество назначения ГИБП и иммуноглобулинов, число дней госпитализации, а также степень активности заболевания следует рассматривать в качестве наиболее значимых показателей, повышающих величину затрат на фармакотерапию пациентов с САРЗ. Указанные факторы целесообразно учитывать в первую очередь для эффективного управления затратами на лекарственную терапию стационарных пациентов с САРЗ. Пол, возраст пациентов, длительность заболевания, число госпитализаций, количество СЗ и осложнений, а также применение ГИБП в анамнезе не оказывают достоверного влияния на стоимость фармакотерапии пациентов с САРЗ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.-720 с./ Nasonov E.L., Nasonova V.A. Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo.-M.: GEOTAR-Media, 2010.-720 s.;
2. Goldblatt F., O'Neill S.G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases// Lancet. 2013. С.382, №9894. P. 797–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3;
3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований // Научно-практическая ревматология. – 2015. - № 3. – С. 230-237/ Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmunnye revmatische zabolevaniya: itogi i perspektivy nauchnyh issledovaniy // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2015. - № 3. – С. 230-237;
4. Ананьева Л.П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Современная ревматология. – 2019. - №1. – С. 5-10/ Anan'eva L.P. Rol' autoantitel v rannej diagnostike sistemnyh immunovospalitel'nyh revmatischekikh zabolevanij // Sovremennaya revmatologiya. – 2019. - №1. – С. 5-10. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10;

5. Symmons D., Gabriel S.E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. C.7, №7. P. 399–408. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.75;
6. A comparison of health-related quality of life (HRQoL) across four systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) / J. Greenfield, M. Hudson, E. Vinet [et al.] // *PLoS ONE.* 2017. C.12, №12. DOI: 10.1371/journal.pone.0189840;
7. Hospitalization mortality and associated risk factors in patients with polymyositis and dermatomyositis: A retrospective case-control study / C. Wu, Q. Wang, L. He [et al.] // *PLoS One.* 2018. C.23, №2. DOI: 10.1371/journal.pone.0192491;
8. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease / Y. Sugiyama, R. Yoshimi, M. Tamura [et al.] // *Arthritis Res Ther.* 2018. C.20, №1. DOI: 10.1186/s13075-017-1506-7;
9. Jousse-Joulin S, Coiffier G. Current status of imaging of Sjogren's syndrome // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020. C.34, №6. DOI: 10.1016/j.berh.2020.1015924;
10. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis / B.M. Köhler, J. Günther, D. Kaudewitz, H. M. Lorenz // *J Clin Med.* 2019. C.8, №7. P. 938. DOI: 10.3390/jcm8070938;
11. Olesińska M., Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement // *Reumatologia.* 2018. C.56, №1. P. 45-54. DOI: 10.5114/reum.2018.74750;
12. Yang S.H., Chang C., Lian Z.X. Polymyositis and dermatomyositis - challenges in diagnosis and management // *J Transl Autoimmun.* 2019. №2. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100018;
13. Vivino F.B. Sjogren's syndrome: Clinical aspects // *Clin Immunol.* 2017. №182 P. 48-54. DOI: 10.1016/j.clim.2017.04.005;
14. Ingegnoli F., Ughi N., Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018. C.32, №2. P. 223-240. DOI: 10.1016/j.berh.2018.08.005;
15. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update // *Curr Opin Rheumatol.* 2018. C.30, №2. P. 144-150. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480;
16. Amador-Patarroyo M.J., Rodriguez-Rodriguez A., Montoya-Ortiz G. How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases? // *Autoimmune Dis.* 2011. P. 1-7. DOI: 10.1155/2012/251730;
17. Jarman A. Hierarchical Cluster Analysis: Comparison of Single linkage, Complete linkage, Average linkage and Centroid Linkage Method // 2020. DOI:10.13140/RG.2.2.11388.90240;
18. Cluster analysis identifies a pathophysiologically distinct subpopulation with increased serum leptin levels and severe obstructive sleep apnea / Y. Kozu, Y. Kurosawa, S. Yamada [et al.] // *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2021. C.25, №2. P. 767-776. DOI: 10.1007/s11325-020-02160-8;
19. Rubio-Rivas M., Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients // *European journal of internal medicine.* 2021. №77. P. 59-65. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.024;
20. Reducing the heterogeneity in hepatocellular carcinoma. A cluster analysis based on clinical variables in patients treated at a quaternary care hospital / S. Niño-Ramirez, D. Jaramillo-Arroyave, O. Ardila, L. G. Guevara-Casallas // *Revista de gastroenterologia de Mexico (English).* 2021. C.86, №4. P. 356-362. DOI: 10.1016/j.rgmxen.2021.08.010;
21. Cluster Analysis of Early Postnatal Biochemical Markers May Predict Development of Retinopathy of Prematurity / L. Markasz, K. W. Olsson, G. Holmström, R. Sindelar // *Translational vision science & technology.* 2020. C.9, №13. P. 14. DOI: 10.1167/tvst.9.13.14;
22. Asadi-Pooya A. A., Bazrafshan M., Farazdaghi M. Cluster analysis of a large dataset of patients with Lennox-Gastaut syndrome // *Seizure.* 2021. №92. P. 36-39. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.08.005;
23. Unsupervised Cluster Analysis of Patients With Aortic Stenosis Reveals Distinct Population With Different Phenotypes and Outcomes / S. Kwak, Y. Lee, T. Ko [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging.* 2020. C.13, №5. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009707;
24. Fuzzy clustering method to compare the spread rate of Covid-19 in the high risks countries / M. R. Mahmoudi, D. Baleanu, Z. Mansor [et al.] // *Chaos, Solitons & Fractals.* 2020. №140. DOI: 10.1016/j.chaos.2020.110230;
25. Availability and Suitability of Digital Health Tools in Africa for Pandemic Control: Scoping Review and Cluster Analysis / B. C. Silenou, J. Nyirenda, A. Zaghloul [et al.] // *JMIR public health and surveillance.* 2021. C.7, №12. DOI: 10.2196/30106;
26. Султангулова Р.В., Сбоева С.Г. Фармакогеографическая диагностика распространенности заболеваний микозов кожи и слизистых // *Вестник Академии наук Республики Башкортостан.* – 2015. - №4 (80). – С. 29-33/ Sultangulova R.V., Sboeva S.G. Farmakogeograficheskaya diagnostika rasprostranennosti zabolevanij mikofov kozhi i slizistykh // *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan.* – 2015. - №4 (80). – С. 29-33;
27. Джупарова И.А., Сбоева С.Г. Типология фармацевтической помощи отдельным категориям граждан в Сибирском федеральном округе // *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация.* -2010. -№2. -С. 140-143/ Dzhuparova I.A., Sboeva S.G. Tipologiya farmacevticheskoy pomoshchi ot del'nym kategoriyam grazhdan v Sibirskom federal'nom okruge // *Vestnik VGU, seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* -2010. -№2. -S. 140-143;
28. Артюхов И.П., Наркевич И.А., Богданов В.В. Кластеризация муниципальных образований по состоянию доступности медицинской помощи населению субъекта Российской Федерации (на модели Красноярского края) // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* – 2010. - № 8. – С. 109-112/ Artyuhov I.P., Narkevich I.A., Bogdanov V.V. Klasterizaciya municipal'nyh obrazovanij po sostoyaniyu dostupnosti medicinskoj pomoshchi naseleniyu sub»ekta Rossijskoj federacii (na modeli Krasnoyarskogo kraja) // *Sib. med. zhurn. (Irkutsk).* – 2010. - № 8. – С. 109-112;
29. Кластерный анализ затрат на фармакотерапию больных катарактой в специализированных стационарах / А.В. Лобутева, О.В. Захарова, С.А. Кривошеев [и др.] // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2015. - №3. - С. 115-118/ Klasternyj analiz zatrat na farmakoterapiyu bol'nykh kataraktoj v specializirovannyh stacionarah / A.V. Lobuteva, O.V. Zaharova, S.A. Krivosheev [i dr.] // *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* – 2015. - №3. - S. 115-118;
30. Mauskopf J., Racketa J., Sherrill E. Alzheimer's disease: the strength of association of costs with different measures of disease severity // *The journal of nutrition, health & aging.* 2010. C.14, №8. P. 655-663. DOI: 10.1007/s12603-010-0312-6;
31. Lupus Low Disease Activity State and Reduced Direct Health Care Costs in Patients With Systemic Lupus Erythematosus / A. L. Yeo, R. Koelmeyer, R. Kandane-Rathnayake [et al.] // *Arthritis care & research.* 2020. C.72, №9. P. 1289-1295. DOI: 10.1002/acr.24023;
32. Minden K. What are the costs of childhood-onset rheumatic disease? // *Best practice & research. Clinical rheumatology.* 2006. C.20, №2. P. 223-240. DOI: 10.1016/j.berh.2005.11.004;
33. Зинчук И. Ю., Амирджанова В. Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* - 2014. -№3. – С. 331-335/ Zinchuk I. YU., Amirdzhanova V. N. Social'noe bremya revmatoidnogo artrita // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* - 2014. -№3 - S. 331-335;
34. Direct costs of inflammatory bowel diseases in a Finnish tertiary-level clinic / R. Rankala, J. Kosonen, K. Mattila [et al.] // *Frontline gastroenterology.* 2020. №5, c.12. P. 385-389. DOI: 10.1136/flgastro-2020-101466;
35. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation / M. Stevenson, R. Archer, J. Tosh [et al.] // *Health technology assessment (Winchester, England).* 2016. C.20, №35. P. 1-610. DOI: 10.3310/hta20350;
36. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и atopического дерматита и влияние на него дупилумаба / И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, О. И. Карпов, В. Ю. Ермакова // *Качественная клиническая практика.* -2020. -№3. С. 15-26/ Ekonomicheskoe bremya tyazholyj bronhial'noj astmy i atopicheskogo dermatita i vliyanie na nego dupilumaba / I. S. Krysanov, V. S. Krysanova, O. I. Karpov, V. YU. Ermakova // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* -2020. -№3. - S. 15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26;
37. Costs of care for Crohn's disease following the introduction of infliximab: a single-centre UK experience / M. B. Sprakes, A. C. Ford, N. C. Soares [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2010. №11-12. P. 1357-1363. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04482.x.



## MANAGING THE COST OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES TREATMENT: CLUSTER ANALYSE

*Gerasimova D.A.<sup>1</sup>, Zakharova O.V.<sup>1</sup>, Gerasimova E.V.<sup>2</sup>, Lobuteva L.A.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>2</sup>, Puzikova A.I.<sup>1</sup>, Evsikova M.D.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>2</sup>*Nasonova Research Institute of Rheumatology*

**AIM.** To determine the feasibility of using cluster analysis to manage treatment costs of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs).

**MATERIALS AND METHODS.** The object of the study was the case histories of patients hospitalized in 2020. A total of 954 case histories of patients with SARDs were analyzed, among them systemic scleroderma – 411 patients (43.1%), systemic lupus erythematosus – 263 (27.5%), rheumatoid arthritis seropositive and seronegative – 103 (10.8%), systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – 98 (10.3%), idiopathic inflammatory myopathies (polymyositis, dermatomyositis) – 57 (6%), Sjögren's disease – 22 (2.3%). Hierarchical cluster analysis by weighted pairwise mean using Euclidean distance and Chebyshev distance, and non-hierarchical clustering by k-means were performed for the sample of case histories in the STATISTICA 13.3. Multiple regression model with a dependent factor of treatment costs was built in MS Excel.

**RESULTS.** Hierarchical clustering resulted in 2 dendrograms, which yielded the same number of clusters – 4. The cluster analysis identified 4 clusters with significant differences ( $p < 0.05$ ) in treatment costs with formative indicators: gender, age of patients, duration of disease, number of bed-days, number of hospitalizations, disease activity level, number of comorbidities and complications, previous use of biologic agents, total number of medications prescribed, use of Acellbia, Benlista, other biologic agents, and immunoglobulins during hospitalization. General multiple regression model for all patients with SARDs and separate multiple regression models for each cluster were constructed using statistically significant factors.

**CONCLUSIONS.** Factors affecting the treatment costs for patients with SARDs include the number of days of hospitalization, the degree of disease activity, the number of medications prescribed, and the use of biologic agents and immunoglobulins during hospitalization.

**KEY WORDS:** systemic autoimmune rheumatic diseases, biologic agents, immunoglobulins, cluster analysis, regression analysis.