

Оценка бремени смертности при системной склеродермии для Российской Федерации: результаты систематического обзора и метарегрессионного анализа

Сапожников К.В.¹, Ананьева Л.П.², Лиля А.М.^{2,3}, Гарзанова Л.А.², Саблева Н.А.⁴, Катилова К.А.⁴, Лазарев А.А.⁵, Толкачева Д.Г.⁴

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 115522, Москва,

Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82; ⁵Россия, 193232, Санкт-Петербург, просп. Большевиков, 22, корп. 1А

Цель исследования – разработка популяционной модели смертности пациентов с системной склеродермией (ССД) и оценка бремени заболевания (показателей смертности) для Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed и Embase. Отобрано 11 исследований реальной клинической практики. Анализ данных выполнен в среде R v.4.3.0 с использованием модели метаанализа со случайными эффектами и метарегрессионного анализа. В качестве ковариат выбраны доля пациентов с диффузной формой заболевания и доля пациентов с интерстициальным поражением легких. Для прогнозирования показателей для Российской Федерации приняты значения доли больных 40 и 60% соответственно. Оценка риска систематической ошибки проведена с помощью инструментария ROBINS-Iv2.

Результаты и обсуждение. По итогам метарегрессионного анализа с бивариантным подходом смертность при ССД в России оценена в 26,1 случая на 1000 пациентов в год (95% доверительный интервал, ДИ 17,3–39,3). Стандартизированное отношение смертности составило 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5), что означает превышение риска смерти в 4,2 раза по сравнению с общей популяцией. Полученные значения согласуются с международными данными и подтверждают определяющую роль диффузной формы и поражения легких в формировании смертности.

Заключение. ССД в России является заболеванием с высоким риском преждевременной смертности. Разработанная метарегрессионная модель позволяет получить валидные предварительные оценки бремени болезни в условиях отсутствия национального регистра. Полученные результаты подчеркивают необходимость ранней диагностики поражения легких, стандартизации скрининга и создания национального регистра для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия; бремя болезни; метарегрессия; интерстициальное поражение легких; стандартизированное отношение смертности; эпидемиология.

Контакты: Кирилл Викторович Сапожников; marinheira@rambler.ru

Для цитирования: Сапожников КВ, Ананьева ЛП, Лила АМ, Гарзанова ЛА, Саблева НА, Катилова КА, Лазарев АА, Толкачева ДГ. Оценка бремени смертности при системной склеродермии для Российской Федерации: результаты систематического обзора и метарегрессионного анализа. Современная ревматология. 2026;20(3):12–20. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-12-20>

Assessment of the mortality burden of systemic sclerosis in the Russian Federation: results of a systematic review and meta-regression analysis

Sapozhnikov K.V.¹, Ananyeva L.P.², Lila A.M.^{2,3}, Garzanova L.A.², Sableva N.A.⁴, Katilova K.A.⁴, Lazarev A.A.⁵, Tolkacheva D.G.⁴

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow; ⁵Prof. M.A. Bonch-Bruевич Saint Petersburg State University of Telecommunications, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, *Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*; ⁴82, *Vernadskogo Avenue, Moscow 119571, Russia*;
⁵22, *Bolshevikov Avenue, Build. 1A, Saint Petersburg 193232, Russia*

Objective: to develop a population-based mortality model for patients with systemic sclerosis (SSc) and to assess the disease burden (mortality indicators) for the Russian Federation.

Material and methods. A systematic review was conducted in the PubMed and Embase databases. Eleven real-world clinical practice studies were selected. Data analysis was performed in R v.4.3.0 using a random-effects meta-analysis model and meta-regression analysis. Covariates included the proportion of patients with diffuse disease and the proportion of patients with interstitial lung disease. For forecasting indicators for the Russian Federation, the proportions of patients were assumed to be 40% and 60%, respectively. Risk of bias was assessed using the ROBINS-Iv2 tool.

Results and discussion. Based on bivariate meta-regression analysis, SSc mortality in Russia was estimated at 26.1 deaths per 1000 patient-years (95% confidence interval, CI 17.3–39.3). The standardized mortality ratio was 4.2 (95% CI 2.6–6.5), indicating a 4.2-fold higher risk of death compared with the general population. The obtained estimates are consistent with international data and confirm the determining role of diffuse disease and lung involvement in shaping mortality.

Conclusion. SSc in Russia is associated with a high risk of premature mortality. The developed meta-regression model provides valid preliminary estimates of disease burden in the absence of a national registry. The results emphasize the need for early detection of lung involvement, standardized screening, and establishment of a national registry to monitor disease course and treatment effectiveness.

Keywords: systemic sclerosis; disease burden; meta-regression; interstitial lung disease; standardized mortality ratio; epidemiology.

Contact: Kirill Viktorovich Sapozhnikov; marinheira@rambler.ru

For citation: Sapozhnikov KV, Ananyeva LP, Lila AM, Garzanova LA, Sableva NA, Katilova KA, Lazarev AA, Tolkacheva DG. Assessment of the mortality burden of systemic sclerosis in the Russian Federation: results of a systematic review and meta-regression analysis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-12-20>

Системная склеродермия (ССД) – мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, ограниченным числом патогенетических методов лечения и высоким риском ранней инвалидизации и смерти. Современные крупные систематические обзоры указывают на глобальную годовую заболеваемость около 1,1–1,9 на 100 тыс. в год (обобщенная оценка ~1,4/100 тыс.). Ориентировочная величина новых случаев в мире составляет 1,1–1,3×10⁵ в год [1]. Региональные различия значительны и обусловлены методологией исследований, используемыми диагностическими критериями и доступностью диагностики. Данный вопрос применительно к Российской Федерации не изучался.

Смертность при ССД остается высокой по сравнению с таковой в общей популяции и при других ревматических заболеваниях; основные непосредственные причины летальных исходов – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), при этом сочетанное вовлечение легких и ЛАГ определяет худший прогноз и наиболее высокую летальность. Международный эпидемиологический анализ смертности за 2001–2023 гг. выявил более 85 тыс. зарегистрированных случаев смерти, ассоциированных с ССД, с тенденцией к снижению возраст-стандартизованных показателей смертности, но с ростом общих показателей в связи с демографическими изменениями [2]. Типичные оценки пятилетней выживаемости составляют 72–75%, а десятилетней – 62–63%. Ранняя быстрая потеря объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и прогрессивное снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) являются мощными независимыми предикторами смертности [3].

К индивидуальным предикторам худшего исхода относятся: мужской пол, пожилой возраст, быстрое прогрессирование потери ФЖЕЛ, выраженное ИПЛ, наличие ЛАГ и

раннее развитие осложнений, включая склеродермический почечный криз (СПК). На популяционном уровне ключевыми переменными, определяющими бремя смертности при ССД, являются доля больных с диффузной формой и доля больных с поражением легких (ИПЛ и/или ЛАГ); эти характеристики коррелируют с частотой органной недостаточности и смертностью и поэтому необходимы для прогнозирования бремени заболевания на национальном уровне [1, 3].

Оценка эпидемиологических показателей и возрастной структуры продемонстрировала, что ССД поражает преимущественно лиц женского пола и трудоспособного возраста; у женщин пик заболеваемости приходится на 30–50 лет. Вследствие ранней инвалидизации и снижения трудоспособности болезнь вызывает значительные потери продуктивной жизни: в когортах пациентов отмечаются высокий уровень увольнений и ухода с рынка труда, средний возраст вынужденной утраты занятости составляет около 44 лет, а суммарная продолжительность утраченной занятости у отдельных пациентов исчисляется десятками лет. Экономическое бремя ССД включает значительные прямые медицинские расходы и существенную долю косвенных затрат (утраченная продуктивность); в странах с доступными данными совокупные национальные расходы могут достигать сотен миллионов евро в год. Для России прямые оценки экономических потерь и снижения валового внутреннего продукта (ВВП), ассоциированных с ССД, на уровне популяции не публиковались, что лишает здравоохранение инструментов для планирования ресурсов и раннего вмешательства [4, 5].

Терапия при ССД носит комплексный характер с учетом доминирующих проявлений и направлена на замедление прогрессирования фиброза, контроль воспаления, предупреждение сосудистых осложнений и поддержание качества жизни и трудоспособности. При ССД и связанном с ней ИПЛ доказана эффективность иммуносупрессантов (циклофосфамид, микофенолата мофетил) и антифибротических

препаратов (нинтеданиб); при этом в современных рандомизированных клинических исследованиях показано, что терапия нинтеданибом замедляет снижение ФЖЕЛ. Биологические агенты (ритуксимаб, тоцилизумаб и др.) и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток используются у отдельных, тщательно отобранных категорий пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием. Для терапии сосудистых осложнений (синдром Рейно, дигитальные язвы) и ЛАГ применяются стандартные группы препаратов – блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 и др. Соблюдение оптимального соотношения пользы и риска терапии в каждом клиническом случае требует мультидисциплинарного подхода и персонализации лечения [6–8].

Несмотря на наличие многочисленных исследований, посвященных клиническим проявлениям, причинам смерти и факторам прогноза при ССД в различных популяциях, систематические популяционные оценки смертности и экономического бремени для Российской Федерации отсутствуют в официальной статистической отчетности, в которой ССД входит в объединенную группу «системные поражения соединительной ткани» в XIII классе МКБ-10. Это затрудняет формализацию национальных показателей летальности, определение уровня утраты трудоспособности в масштабах страны и расчет влияния ССД на ВВП и показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности). При этом известно, что раннее выявление ИПЛ и ЛАГ, адекватная модификация терапии способствуют сохранению функции легких и трудоспособности [3, 5]. С учетом этого для оценки выживаемости, а также прямых и косвенных затрат целесообразным является создание стандартизированного реестра ССД [2, 8, 9].

Вместе с тем в качестве предварительной оценки бремени ССД в России может быть использована популяционная модель связи основных предикторов летального исхода – распространенности диффузной формы заболевания и вовлечения легких – с адаптацией для российских реалий. Такой моделью может выступать метарегрессия – расширение метаанализа, которое количественно связывает различия в результирующих эффектах между исследованиями с их популяционными или методологическими характеристиками. Практически для ССД это значит, что из опубликованных исследований извлекается общая и стандартизированная смертность со стандартными ошибками, а в качестве ковариат включаются доли диффузной формы (% ДФ) и поражения легких (% ИПЛ) в популяции. В модели зависимая переменная представлена логарифмом смертности, а коэффициенты при % ДФ или % ИПЛ показывают, во сколько раз (в относительных величинах) изменяется смертность при изменении доли соответствующего фенотипа. На выходе метарегрессия дает интерпретируемую количественную связь и позволяет спрогнозировать ожидаемую смертность для России при заданных значениях % ДФ и % ИПЛ. Подобный подход был применен в аналогичных работах [1, 10].

Цель исследования – разработка популяционной модели смертности пациентов с ССД и оценка бремени заболевания для Российской Федерации.

Материал и методы. Систематический поиск проведен на основании стратегии поиска от 14.05.2025 (*Приложение 1*)¹ в медицинских базах данных PubMed и Embase. Полученные в результате поиска данные (выгрузка данных) включали характеристики пациентов и особенности дизайна исследований, по которым оценивалась клиническая и методологическая гетерогенность, а также основные исходы – общая смертность (crude mortality rate, CMR)² и стандартизированное отношение смертности (standardized mortality ratio, SMR). SMR рассчитывалось как отношение наблюдаемых смертей к ожидаемым: $SMR = O/E$. Стандартная ошибка (SE) SMR определялась как $1/\sqrt{O}$, где O – число наблюдаемых смертей. CMR рассчитывалась как отношение числа смертей к сумме пациенто-лет наблюдения: $CMR = \text{deaths} / \text{person-years}$. Стандартная ошибка CMR вычислялась по формуле:

$$SE(CMR) = \sqrt{[CMR \times (1 - CMR) / \text{person-years}]}$$

В случаях, когда SMR приводилось отдельно для мужчин и женщин, итоговое SMR для всей когорты получали как взвешенное по долям полов среднее.

Оценка риска систематической ошибки (PCO) проведена с помощью инструментария ROBINS-Iv2 [11].

Систематический поиск, выгрузку данных и оценку PCO выполняли два исследователя независимо друг от друга с последующей синхронизацией результатов. Для разрешения разногласий привлекался третий исследователь.

Статистический анализ данных проведен в среде R v.4.3.0 и включал оценку статистической гетерогенности и оценку публикационного смещения с помощью теста Эггера. Для классического метаанализа были выбраны модели со случайными эффектами (эстиматор Хантера–Шмидта с коррекцией на малый размер выборок). Также выполнен анализ чувствительности методом leave-one-out.

Оценка роли поражения внутренних органов проведена с использованием метарегрессионного анализа. Ковариатами выступили доля пациентов с диффузным поражением кожи и доля пациентов с ИПЛ. Предсказание значений CMR и SMR для России моделировалось при долях пациентов с диффузной формой и поражением легких, равных 40 и 60% соответственно [12, 13]. В метарегрессии использованы два подхода: одномерный и бивариантный. В последнем принято допущение о мере связи между исходами $\rho=0,7$ [14].

Результаты. По итогам систематического поиска отобрано 11 исследований реальной клинической практики (*Приложения 2, 3*) на английском языке [15–25].

Включенные исследования демонстрируют высокую методологическую гетерогенность: годы набора пациентов варьируются от середины XX в. до начала 2000 х годов, размеры когорт – от нескольких десятков до >1000 пациентов [число субъектов $\approx 21-1012$; пациенто-лет (patient-years, PY) $\approx 481,8-12\,890,4$], а типы выборок включают реестры и выборки госпитальных и специализированных центров. Минимальный период наблюдения за пациентами с ССД составил 10 лет (3 исследования) [18, 24, 25], максимальный – 40 лет (1 исследование) [19], в остальных исследованиях оценивалась конечная точка эффективности (выживаемость) в период от 14 до 30 лет (6 исследований) [15–17, 19, 21–23]. В 6 иссле-

¹Приложения 1–8 представлены на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

²В русскоязычной литературе эквивалент CMR – общий коэффициент смертности (ОКС).

дованиях применялась сопутствующая терапия ССД [15–17, 19, 23, 24], в 5 исследованиях информация о терапии отсутствует [18, 20–22, 25].

Суммарное количество участников в отобранных исследованиях – 4003, среднее количество участников в одном исследовании – 364. Минимальное количество участников – 79 (в работе С.Р. Simeon и соавт. [16]), максимальное – 1012 (С. Ferri и соавт. [17]). В когортах, включенных в исследования, наблюдается существенная клиническая гетерогенность: доля женщин составляет 66–92%, средний возраст – чаще 45–50 лет, встречаются возрастные подгруппы старше 65 лет. В среднем длительность заболевания достигает 7 лет, минимальная длительность представлена в исследовании С.Р. Simeon и соавт. [16] – 4,5 года, максимальная – в исследовании L. Scussel-Lonzetti и соавт. [18] – 9,3 года (для женщин). Общее количество пациентов с лимитированной формой ССД составляет 1468, с диффузной формой – 623. Доля диффузной формы по подгруппам колеблется примерно от 3 до 76%, вовлечение легких – от 25 до >80% в отдельных когортах. Данные об антителах, длительности болезни и возрасте дебюта либо неполные, либо отсутствуют в ряде исследований. Подробное описание характеристики популяций пациентов в отобранных работах приведено в *Приложении 4*.

Подготовка данных к анализу и экстракция основных исходов включали ряд мероприятий, связанных с недостаточным и неоднородным репортированием описания популяций и результатов исследований. Выгруженные исходы представлены в *Приложении 5*.

Обработка и реконструкция показателей длительности наблюдения (follow-up, FU) проведена следующим образом. Если в публикации указывался только средний FU по группе, общий суммарный FU (PY) вычислялся как средний FU × число пациентов в соответствующей группе. Если FU приводился по подгруппам (например, по формам болезни), суммарный PY представлен как сумма PY по подгруппам. Такая процедура применялась для исследований С. Ferri и соавт. [17], А.А. Geirsson и соавт. [19], С. Perez-Vocanegra и соавт. [20], R. Hesselstrand и соавт. [21]. В случаях отсутствия явного значения FU, но при наличии кривой выживаемости Каплана–Мейера, проводилась реконструкция индивидуальных данных методом Р. Guyot и соавт. [26] с последующим расчетом суммарного PY (применено к данным L. Scussel-Lonzetti и соавт. [18]). Для ретроспективных исследований при отсутствии такового FU считался равным средней длительности болезни на момент окончания наблюдения; в работе Р. Hissaria и соавт. [22] использовалось значение средней длительности болезни на момент смерти.

Корректировка распределения подтипов формы ССД в исследовании С. Ferri и соавт. [17] проведена по правилу:

$$\text{limited} = \text{limited} + \text{intermediate} \times 0,95; \text{diffuse} = \text{diffuse} + \text{intermediate} \times 0,05.$$

Данное приближение основано на результатах работы S. Jacobsen и соавт. [23], в которой пациенты с ССД были распределены в группы в зависимости от лимитированной или диффузной формы, а также от поражения сегмента тела (пальцы, конечности, туловище). С.А. Zarafonitis и соавт. [24] сделали допущение, что у всех пациентов была лимитированная форма заболевания.

Средний год исследования (mid cohort year) рассчитывался как среднее арифметическое между годом начала и годом окончания набора/наблюдения в исследовании:

$$\text{mid_cohort} = (\text{year_start} + \text{year_end}) / 2.$$

При выгрузке данных выявлено, что в работах С. Bryan и соавт. [25], R. Hesselstrand и соавт. [21], А.А. Geirsson и соавт. [19] есть упоминание о некоей доле пациентов с поражением легких на старте исследования (легочный фиброз и т. д.), однако сами доли в статьях не приведены. Для замещения недостающих значений процента вовлечения легких использован метаанализ М. Elhai и соавт. [27] (как источник данных и как модельный каркас для предсказания отсутствующих значений). Модель строилась как метарегрессия со смешанными эффектами. Фиксированными эффектами были % смертей от легочной причины и PY FU; случайным эффектом – страна проведения исследования. На основании указанной модели получены предсказания для отсутствующих значений % вовлечения легких. Далее в работе R. Hesselstrand и соавт. [21] пациенты с поражением легких были распределены в группы – с лимитированной и диффузной формами ССД в соответствии с их размером.

Оценка риска систематической ошибки (СО) 11 нерандомизированных исследований с использованием инструмента ROBINS-I (*Приложение 6*) выявила умеренный или серьезный риск в каждой работе. Пять исследований получили общую оценку «серьезный риск» [17, 19, 20–22], шесть – «умеренный риск» [15, 16, 18, 23–25]; ни одно из исследований не было оценено как имеющее низкий риск СО. Наиболее проблемным доменом во всех исследованиях оказалась СО вследствие вмешивающихся факторов. В исследованиях С. Perez-Vocanegra и соавт. [20] и А.А. Geirsson и соавт. [19] не применялся многофакторный анализ, что не позволяет разграничить независимые вклады возраста, формы ССД и органного поражения. R. Hesselstrand и соавт. [21] при изучении биомаркера тромбоспондина 5 ограничились поправкой только на возраст без учета формы ССД и тяжести кожного фиброза. Серьезным ограничением работы С. Ferri и соавт. [17] стал высокий риск СО вследствие отклонения от запланированных вмешательств: объединение данных трех центров за 44 года (1955–1999) охватывает принципиально разные эпохи лечения ССД, при этом период наблюдения не был включен в аналитическую модель. Существенной проблемой исследования Р. Hissaria и соавт. [22] стала неполнота данных. Сведения о поражении желудочно-кишечного тракта и сердца были неполными и исключены из анализа. Изучение аутоантител проведено лишь у 47% пациентов, а капилляроскопия – у 16%, что ограничивает надежность выводов о серологических предикторах выживаемости.

Риск СО при включении пациентов в исследование был умеренным в большинстве работ. Домены классификации вмешательств, измерения исходов и выбора представленного результата продемонстрировали преимущественно низкий риск во всех исследованиях, что объясняется объективностью исхода (смерть верифицировалась по государственному реестрам) и использованием классификационных критериев ССД.

Метаанализ проведен в режиме модели со случайными эффектами (эстиматор Хантера–Шмидта с коррекцией на малый размер выборок). На рис. 1 представлены диаграммы публикационного смещения, на рис. 2–3 – форест-плоты метаанализа с оценкой гетерогенности.

Как видно из рис. 1–3, выявлены умеренное публика-

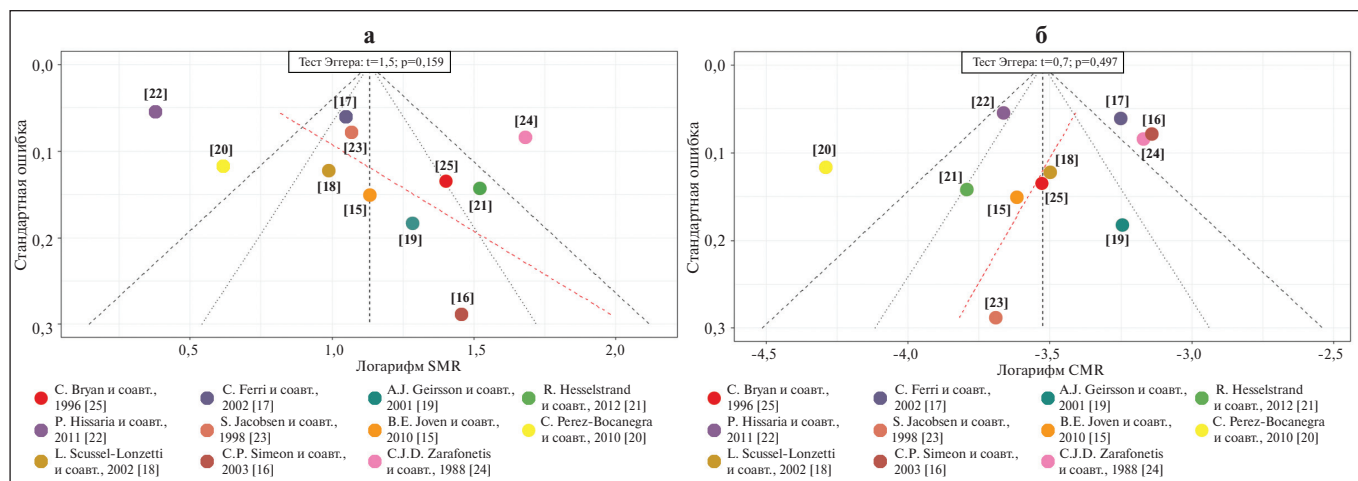


Рис. 1. Оценка публикационного смещения: а – SMR; б – CMR³
Fig. 1. Assessment of publication bias: a – SMR (standardized mortality ratio); б – CMR (crude mortality rate)

ционное смещение и выраженная статистическая гетерогенность для обоих исходов.

По результатам метарегрессионного анализа получены оценки CMR и SMR для России (табл. 1). Результаты анализа чувствительности приведены в *Приложении 8*.

С учетом того, что бивариантный подход является более мощным, он использован в качестве основного результата. Таким образом, смертность на фоне ССД в России оценивается как 26,1 (95% доверительный интервал, ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год, что в 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5) раза больше общепопуляционной смертности.

Результат анализа чувствительности методом leave-one-out представлен в *Приложении 7*. По данным этого анализа, не выявлено исследований, создающих существенные искажения итоговых (пулированных) результатов для обоих исходов: при поочередном исключении каждого исследования SMR колеблется от 2,9 до 3,3, а годовая CMR – от 28 до 32 на 1000 пациентов. Это указывает на устойчивость центрального вывода о значительном повышении смертности при ССД (приблизительно трехкратное превышение риска по SMR и ~2,8–3,2% годовой смертности), а также на то, что нет единственного исследования, резко меняющего точечную оценку. Наибольшее снижение гетерогенности (I²) для SMR (до 87,6%) наблюдается при исключении данных P. Hissaria и соавт. [22], что говорит о вкладе этой когорты в общую вариабельность. Для годовой CMR наиболее заметное изменение I² (до 83,7%) и повышение точечной оценки происходит при исключении результатов, полученных P. Perez-Vocaneгра и соавт. [20], что отражает клинические и демографические особенности этой когорты (21% пожилых пациентов, 73,8% пациентов с поражением легких) и ее относительно большой вес по сравнению с таковым в других исследованиях. В большинстве вариантов показатель I² остается очень высоким (>85–90%), что свидетельствует о реальной и существенной межисследовательской гетерогенности, а не о влиянии единичного выброса.

Анализ чувствительности выявил критические источники неопределенности. Отказ от реконструкции FU привел к росту оценок CMR и SMR и расширению доверительных

интервалов: 29,5 (95% ДИ 14,1–61,6) и 5,8 (95% ДИ 3,0–11,3) соответственно, что свидетельствует о высокой чувствительности оценок к способу расчета суммарных РУ и подтверждает, что репортирование FU является одним из ключевых требований для надежной оценки смертности. Исключение импутации доли вовлечения легких также привело к существенному увеличению неопределенности и смещению точечных оценок, что подчеркивает зависимость вывода от предположений об отсутствующих данных: использование внешней модели [27] для предсказания пропущенных значений облегчает включение большего числа исследований, но вводит модельную зависимость и потенциальный источник СО. Чувствительность к исключению отдельных исследований была в целом умеренной: удаление работ с наиболее крупным вкладом (С. Ferri и соавт. [17] и P. Hissaria и соавт. [22]) изменяло оценки в пределах доверительного интервала основной модели. В совокупности результаты указывают на устойчивое направление эффекта (повышенная летальность при большей доле тяжелых фенотипов), но с выраженной зависимостью величины и неопределенности от методики восстановления FU и стратегии обращения с пропущенными ковариатами.

Ограничения исследования и обсуждение результатов. Полученные в настоящем исследовании оценки смертности при ССД для Российской Федерации составляют 26,1 (95% ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год и SMR – 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5), что в целом соответствует международным представлениям о высокой летальности при ССД и укладывается в диапазон опубликованных оценок для крупных когорт и метаанализов. В систематическом обзоре и метаанализе французской группы обобщенное SMR для ССД составило 3,45, а в собственной французской мультицентровой когорте – 5,73, что демонстрирует широкий, но клинически правдоподобный диапазон оценок в зависимости от дизайна исследования, структуры выборки и периода наблюдения [27]. Таким образом, рассчитанное нами значение SMR 4,2 находится между этими величинами и не противоречит современным данным. В дополнение следует отметить, что, согласно результатам исследований крупных международных

³Цветные рисунки к этой статье см. на сайте: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

когорт, смертность при ССД определяется в основном кардиопульмональными осложнениями, прежде всего степенью распространения фиброза легких и наличием ЛАГ, а также в меньшей степени поражением сердца и СПК [28–30]. Это хорошо согласуется с выбранной нами структурой метарегрессии, в которой доли пациентов с поражением легких и диффузной формой заболевания использовались как основные популяционные предикторы смертности.

При этом прямое сопоставление с российскими публикациями ограничено отсутствием национальных эпидемиологических исследований. Имеющиеся единичные российские работы посвящены главным образом структуре поражения органов, качеству жизни, маршрутизации пациентов и прогрессированию ИПЛ, а не прямой оценке популяционной смертности [31, 32]. Есть единичные публикации, в которых отмечалась выживаемость в разные периоды времени и в зависимости от исходной тяжести течения заболевания и проводимой терапии. Например, в исследовании Н.Г. Гусевой [33] проанализирована выживаемость через 5, 10 и 15 лет после начала болезни у 262 пациентов, лечившихся в Институте ревматологии в 1960–1980 гг., и показано в значительной мере естественное течение ССД. Так, неблагоприятный исход отмечался при остром течении ССД (2/3 пациентов погибли в первые 2 года болезни), а при хроническом течении 5-летняя выживаемость составила 93%, 10-летняя – 87%, 15-летняя – 85%, за исключением больных с ЛАГ [33]. В работе Л.А. Гарзановой и соавт. [34] у 151 пациента с ССД, включенного в исследование с 2008 по 2020 г., оценивалась переносимость терапии ритуксимабом и выживаемость за период 5,6±2,6 года. За все время наблюдения зафиксировано 17 (11%) летальных исходов (2/100 пациенто-лет; 95% ДИ 1,3–3,2). Отмечено, что в большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения ритуксимабом. Однако эти данные необходимо трактовать с учетом характеристики исследуемой группы пациентов: преобладание диффузной формы и ИПЛ с исходно тяжелым снижением диффузионной способности легких, высокая активность заболевания и ряд других висцеритов (поражение сердца и почек), что подразумевает исходно плохой прогноз. Тем не менее эти работы дают лишь общее представление о смертности от ССД в России.

Таким образом, отсутствие выра-

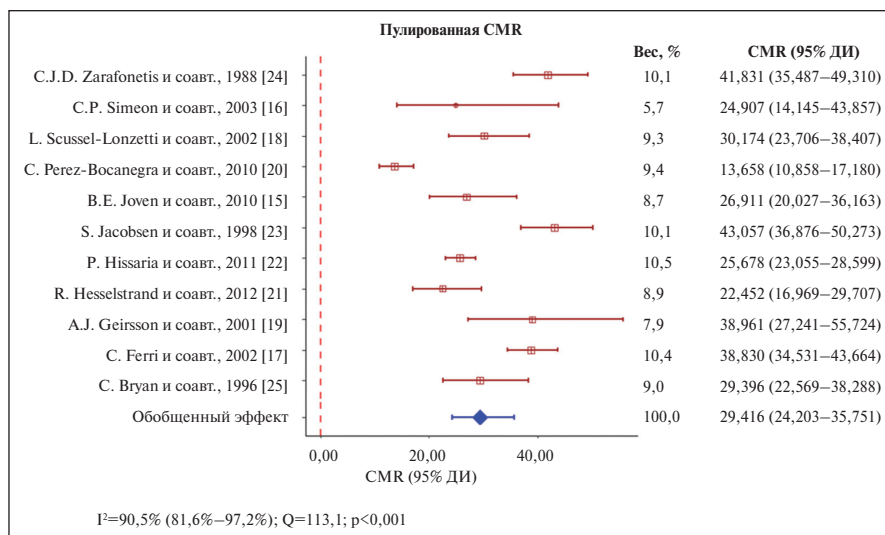


Рис. 2. Форест-плот с оценкой статистической гетерогенности для SMR, смертей на 1000 пациентов

Fig. 2. Forest plot with assessment of statistical heterogeneity for SMR, deaths per 1000 patients

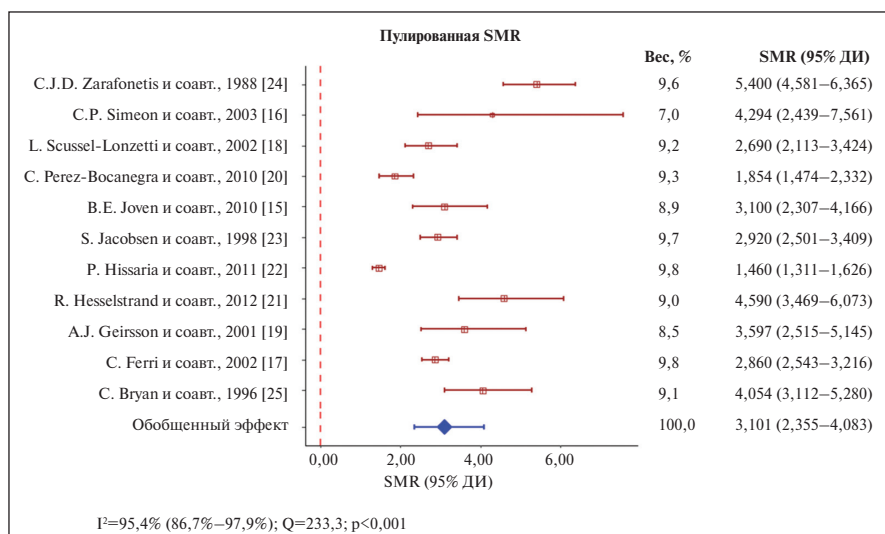


Рис. 3. Форест-плот с оценкой статистической гетерогенности для SMR

Fig. 3. Forest plot with assessment of statistical heterogeneity for SMR

женных расхождений между нашей модельной оценкой и оценками, полученными при изучении зарубежных когорт, следует рассматривать скорее как косвенный признак ее клинической правдоподобности, чем как полную верификацию на российских данных.

С учетом полученной оценки смертности и преобладания летальных сердечно-легочных осложнений необходимо пересмотреть взгляд на ограниченную социальную значимость

Таблица 1. Оценки CMR и SMR для России, 95% ДИ
Table 1. CMR and SMR estimates for Russia, 95% CI

Показатель	Одномерный подход	Бивариантный подход
Годовая CMR на 1000 пациентов	26,0 (17,2–39,2)	26,1 (17,3–39,3)
SMR	4,2 (2,6–6,5)	4,2 (2,6–6,5)

ССД. Очевидно, что подходы к курации больных ССД требуют системного улучшения ранней диагностики, скрининга ИПЛ и легочной гипертензии, своевременного начала патогенетически обоснованной терапии и стандартизации маршрутизации пациентов.

Несмотря на валидность и клиническую интерпретируемость построенной модели, создание стандартизированной базы данных представляется перспективным и полезным. Модель метарегрессии даже при клинически адекватном прогнозе по определению ограничена агрегированным характером данных и не заменяет индивидуальный анализ течения заболевания, причин смерти, времени до события и ответа на терапию. Для понимания того, какой должна быть такая база, целесообразно ориентироваться на уже существующие международные платформы. Наиболее значимой является EUSTAR – крупнейшая международная база данных по ССД, включающая стандартизированный минимальный набор данных и позволяющая анализировать смертность, прогрессирование поражения органов-мишеней и факторы риска неблагоприятного исхода. В анализ смертности EUSTAR было включено более 11 тыс. пациентов, а медиана наблюдения составила 2,3 года [27, 35]. Существенное преимущество EUSTAR состоит в систематическом сборе широкого спектра характеристик заболевания, что позволяет не только описывать когорту, но и строить прогностические модели. Более поздние работы, основанные на данных базы EUSTAR, демонстрируют возможность анализа отдельных фенотипов ССД, траекторий поражения органов и исходов на больших выборках при проспективном наблюдении [36–41].

Испанский регистр RESCLE представляет собой национальную многоцентровую когорту, созданную для оценки выживаемости, причин смерти и прогностических факторов; он охватывает 14 центров, а его анализ показал независимую прогностическую роль возраста дебюта, фенотипа заболевания, наличия ИПЛ и/или ЛАГ и СПК [42]. Его ключевая ценность заключается в том, что он отражает именно национальные, а не интернациональные особенности оказания помощи и тем самым позволяет оценивать смертность и факторы риска применительно к одной системе здравоохранения.

Французская мультицентровая когорта включала 625 пациентов, наблюдавшихся с 2000 по 2013 г. с последующим сбором информации до 2016 г.; она предоставила одни из наиболее детальных данных о выживаемости, SMR и прогностических факторах, включая возраст, фенотип ССД, наличие СПК, ЛАГ, показатели ФВД у пациента [28].

Таким образом, каждый из существующих регистров демонстрирует, что наибольшую ценность имеют не просто учетные базы, а стандартизированные клинические платформы, позволяющие одновременно фиксировать фенотип болезни, тяжесть поражения внутренних органов, маршрутизацию, лечение и весь комплекс медицинских и социальных исходов.

В качестве российского примера можно привести реестр детей с ревматическими заболеваниями на базе специализированного центра Морозовской больницы г. Москвы, в который на 2025 г. было включено 67 пациентов с ССД. Создание этого реестра позволило выявить недостатки нормативно-правовой базы по регулированию льготного лекарственного обеспечения больных ССД и предложить ряд мероприятий для их устранения [42].

Логичным следующим шагом в изучении проблемы могла бы быть не только ее валидация на российских данных, но и институционализация системного сбора информации. Создание регионального или (в идеале) национального регистра, структурированного по образцу международных платформ и адаптированного к российской клинической практике, даст возможность максимально полно проследить весь путь пациента – от дебюта заболевания и диагностики до выбора терапии, мониторинга осложнений и исходов – и тем самым обеспечить реальное улучшение качества оказания медицинской помощи больным ССД в России.

Проведенное исследование не лишено некоторых ограничений. Агрегированная (study-level) метарегрессия имеет ряд слабых сторон, существенно влияющих на интерпретацию результатов. Во-первых, экологическое искажение (ecological bias): ассоциации на уровне когорт могут не отражать индивидуальных рисков, поэтому выводы о причинно-следственной связи между фенотипом и смертностью носят популяционный характер. Во-вторых, высокая гетерогенность по времени набора, типу когорт (регистровые исследования и сбор данных на базе медицинской организации), критериям диагностики и полноте репортирования (различия в определении и верификации поражения легких, неполные данные об антителах, FU) увеличила неопределенность оценок смертности, расширив их доверительные интервалы. В-третьих, реконструкция FU выполнена на основании допущения о его равномерном распределении среди пациентов. В-четвертых, использование внешнего метаанализа для импутации пропусков о долях пациентов с поражением легких создает потенциальный круговой эффект и повышает зависимость вывода от выбора модельного источника (M. Elhai и соавт. [27]). Наконец, в бивариантной модели принято допущение о корреляции $\rho=0,7$, взятое из зарубежного исследования [14]. В-пятых, небольшое количество отобранных исследований и большое число пропусков в описании популяций не позволили включить в модель такие важные переменные, как доли пациентов с антицентромерными антителами и антителами к топоизомеразе I, данные о ФВД и проводимой терапии. Вместе с тем полученные клинически обоснованные оценки и в целом удовлетворительные результаты анализов чувствительности свидетельствуют в пользу валидности модели.

Заключение. Проведенный систематический обзор и бивариантная метарегрессия показали, что SMR при ССД в России существенно превышает общепопуляционную и составляет 26,1 (95% ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год, а SMR достигает 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5). Полученные оценки хорошо согласуются с международными данными о неблагоприятном прогнозе ССД и подтверждают определяющее значение тяжелых фенотипов заболевания, прежде всего диффузной формы и ИПЛ, в формировании популяционного бремени смертности. В клиническом плане это подчеркивает необходимость раннего выявления пациентов группы высокого риска, стандартизированного скрининга ИПЛ и ЛАГ, а также своевременной маршрутизации в специализированные центры.

Несмотря на ряд ограничений исходных данных, удалось разработать и реализовать методологически корректную, прозрачную и устойчивую метарегрессионную модель, обеспечившую интерпретируемые и практически значимые оценки смертности для России, подкрепленные многоступенчатыми

анализами чувствительности и бивариантным подходом. Это позволяет рассматривать ее как валидный инструмент предварительной популяционной оценки смертности в условиях отсутствия в Российской Федерации популяционных данных о ССД. Одновременно результаты исследования указывают

на необходимость создания стандартизированной регистровой системы, которая позволит оценивать не только смертность, но и структуру органного поражения, маршрутизацию пациентов, эффективность терапии и утрату трудоспособности в реальной клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190.
- Belangoy KP, Nishimura Y, Haradaet K, et al. Global trends in systemic sclerosis-related mortality, 2001–2023: an epidemiological analysis using World Health Organization mortality data. *Clin Rheumatol*. 2026 May; 45(5):2741-2748. doi: 10.1007/s10067-026-07995-2.
- Rana A, Dilshad RA, Nawaz S, et al. Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, with and without pulmonary hypertension, on survival: a systematic review. *Cureus*. 2025 Jul 4;17(7):e87303. doi: 10.7759/cureus.87303.
- Xiang L, Kua SMY, Low AHL, et al. Work productivity and economic burden of systemic sclerosis in a multiethnic Asian population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 May;74(5): 818-827. doi: 10.1002/acr.24521.1
- Chen Y, Wu L, Hernandez-Munoz JJ, et al. The economic burden of systemic sclerosis – a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2022 Feb;25(2):110-120. doi: 10.1111/1756-185X.14270.
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
- Moynadeh P, Bonella F, Oberste M, et al. Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with and without pulmonary hypertension on survival: a large cohort study of the German Network for Systemic Sclerosis. *Chest*. 2024 Jan;165(1):132-145. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.013.
- Allanore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: SENSCIS-ON. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1722-1729. doi: 10.1136/ard-2022-222564.
- Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017 Sep;219:86-92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.003.
- Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
- Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):361-366. Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Determination of the sensitivity of new criteria for systemic scleroderma in the Russian patient population. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):361-366. (In Russ.).
- Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4): 418-423. Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Autoantibody profile in systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):418-423. (In Russ.).
- Ukolova E. A Comparative Analysis of Regional Mortality Differences Using Underlying and Multiple Causes of Death: A Case Study of Czechia. *Spat Demogr*. 2024;12:8. doi: 10.1007/s40980-024-00130-2.
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, et al. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb; 39(4):285-93. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.06.002.
- Simeon CP, Armadans L, Fonllosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):71-5. doi: 10.1093/rheumatology/keg033.
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar; 81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005.
- Geirsson AJ, Wöllheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1117-22. doi: 10.1136/ard.60.12.1117.
- Perez-Bocanegra C, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, et al. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6): 1112-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq046.
- Hesselstrand R, Andreasson K, Wuttge DM, et al. Increased serum COMP predicts mortality in SS: results from a longitudinal study of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):915-20. doi: 10.1093/rheumatology/ker442.
- Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, et al. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J*. 2011 May;41(5):381-90. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02281.x.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol*. 1998 Jul;37(7):750-5. doi: 10.1093/rheumatology/37.7.750.
- Zarafonetz CJD, Dabich L, Negri D, et al. Retrospective studies in scleroderma: effect of potassium para-aminobenzoate on survival. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):193-205. doi: 10.1016/0895-4356(88)90094-7.
- Bryan C, Howard Y, Brennan P, et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol*. 1996 Nov;35(11):1122-6. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1122.
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/102471-2288-12-9.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269.
- Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 3;21(1):86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1.
- Simeon-Aznar CP, Fonllosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death.

- Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728. doi: 10.1097/MD.0000000000001728.
30. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
31. Хорольский ДВ, Клименко АА, Першина ЕС и др. Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких у пациентов с системной склеродермией: анализ данных когортного исследования. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(2):79-84.
- Khorol'skii DV, Klimentko AA, Pershina ES, et al. Predicting the progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cohort study data analysis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2024;17(2):79-84. (In Russ.).
32. Klimenko A, Zhilyaev E, Mikheeva E, et al. AB0672 Functional capacity and quality of life in patients with systemic sclerosis — data from Moscow register of patients with systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1464.
33. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(1):39-45.
- Guseva NG. Systemic scleroderma: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(1):39-45. (In Russ.).
34. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199-206.
- Garzanova LA, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Tolerability and safety of rituximab in systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(2):199-206. (In Russ.).
35. Hu S, Hou Y, Wang Q, et al. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 22;20(1):235. doi: 10.1186/s13075-018-1735-4.
36. Sobanski V, de Vries-Bouwstra J, Hoffmann-Vold AM, et al. Lung function and skin fibrosis changes as predictors of survival in SSc-associated interstitial lung disease: a EUSTAR study. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Oct 1;64(10):5344-5353. doi: 10.1093/rheumatology/keaf264.
37. Wyss A, Jordan S, Graf N, et al. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024 Oct 31;26(1):187. doi: 10.1186/s13075-024-03418-2.
38. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1553-1570. doi: 10.1002/art.40906.
39. Becker M, Graf N, Sauter R, et al. Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1242-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215145.
40. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):648-656. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455.
41. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease — individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jan 30;20(1):17. doi: 10.1186/s13075-018-1517-z.
42. Севостьянов ВК, Лотоцкая ПС, Балашов СЛ и др. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2022;(5-6):49-58.
- Sevost'yanov VK, Lototskaya PS, Balashov SL, et al. Clinical and epidemiological analysis of juvenile systemic scleroderma according to the Moscow Registry of Children with Rheumatic Diseases. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2022;(5-6):49-58. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2026/22.05.2026/27.05.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке компании АО «БИОКАД».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted with the support of the JSC Biocad.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сапожников К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>
Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
Саблева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>
Катилова К.А. <https://orcid.org/0009-0007-5498-6214>
Лазарев А.А. <https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>
Толкачева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>