

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АФЛИБЕРЦЕПТА ПРИ ВЛАЖНОЙ ФОРМЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

© К.В. Герасимова¹, Е.В. Деркач², И.А. Лоскутов³

¹ Высшая школа управления здравоохранением, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва;

² Центр оценки технологий в здравоохранении, РАНХ и ГС при Президенте РФ, Москва;

³ Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

Дата поступления: 24.02.2016

Статья принята к печати: 24.03.2016

✧ *Цель исследования.* Провести клинико-экономический анализ применения афлиберцепта (АФЛ) в сравнении с ранибизумабом (РБЗ) у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (вВМД) в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Материалы и методы.* Расчёт затрат проводился при помощи моделирования с построением дерева решений. Модель была построена на основании результатов клинических исследований, сравнивавших эффективность АФЛ и РБЗ у пациентов с вВМД. Временной горизонт составил 2 года. Затраты на применение каждого из препаратов в модели рассчитывались как среднее значение для всех возможных состояний, взвешенное исходя из их вероятности. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты. Они включали стоимость препаратов, затраты на их введение, затраты на ежемесячный контроль лечения в случае РБЗ и проведение лазерной фотокоагуляции (ЛФК) в случае неэффективности ингибиторов ангиогенеза (ИА), а также затраты, связанные со смертью. Проводился вероятностный анализ чувствительности. *Результаты.* Суммарные затраты за 2 года при использовании АФЛ были меньше, чем при использовании РБЗ: 579 543,88 и 697 264,12 руб. на одного пациента соответственно. Экономия в пользу АФЛ составила 117 720,25 руб. на одного пациента за 2 года. Основным фактором, определившим результаты в базовом сценарии, было меньшее число инъекций АФЛ по сравнению с РБЗ за 2 года лечения. Результаты были устойчивыми в ходе анализа чувствительности. *Заключение.* В условиях здравоохранения Российской Федерации АФЛ обладает экономическим преимуществом по сравнению с РБЗ при назначении пациентам с вВМД и является доминирующей альтернативой.

✧ *Ключевые слова:* клинико-экономический анализ; возрастная макулярная дегенерация; афлиберцепт; ранибизумаб.

ECONOMIC ANALYSIS OF AFLIBERCEPT IN WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

© K.V. Gerasimova^{1,2}, E.V. Derkach², I.A. Loskutov³

¹ Highest school of administration in healthcare at First Moscow State Medical University, Moscow;

² Center for health technology assessment at Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow;

³ Clinical and research center of OJSC Russian Railways, Moscow

For citation: Ophthalmology Journal, 2016;9(2):30-35

Received: 24.02.2016

Accepted: 24.03.2016

✧ *Objective.* The aim of the study was to conduct clinical economic analysis of aflibercept (AFL) treatment compared to that of ranibizumab (RBZ) in patients with wet age-related macular degeneration (wAMD) in the Russian Federation Healthcare conditions. *Materials and methods.* Costs calculation was performed by means of simulation with a decision tree construction model. The model was based on the results of clinical studies trials comparing the effectiveness efficacy of AFL and RBZ in patients with wAMD. Time horizon of the model was two years. Costs for the use of each drug in the model were calculated as the average of all possible states weighted according to their probability. Only direct medical costs were taken into account in this study considered. These included costs of

the drug, injection procedure, monthly treatment effect monitoring with in case of RBZ treatment, and laser photocoagulation therapy in case of angiogenesis inhibitors' failure, as well as the costs associated with death. Probabilistic sensitivity analysis was conducted. **Results.** Total costs for 2 years of AFL therapy were less than with of RBZ: 626.077.12579 543,88 and 697 .264.,12 rubles per patient, respectively. Savings for 2 years favoring AFL equal were 71.187.00117 720,25 rubles per patient. The main factor determining driver of the results of in the baseline scenario base case was fewer AFL injections number compared to RBZ during 2 years of treatment. Results were stable during sensitivity analysis. **Conclusion.** In the conditions of Russian Federation Healthcare, AFL has an economic advantage over RBZ in patients with wAMD and is the dominant alternative.

✧ **Key words:** economic analysis; age-related macular degeneration; aflibercept; ranibizumab.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание сетчатки, являющееся главной причиной необратимой слепоты у людей старше 50 лет в развитых странах [1]. Заболеваемость ВМД значительно увеличивается с возрастом: с 2,5 % в возрасте >65 лет, до 6,7 % в возрасте >70 лет и 10,8 % в возрасте >75 лет [2]. В Российской Федерации ВМД также занимает ведущее место в структуре причин необратимого снижения зрения в возрасте >60 лет, а её распространённость составляет 15 случаев на 1000 человек [3]. В связи с общемировым старением населения прогнозируется значительный рост распространённости ВМД и увеличение связанного с ней социально-экономического бремени.

Имеются две формы ВМД: сухая (атрофическая, или неэкссудативная) и влажная (неоваскулярная, или экссудативная (вВМД)). На долю влажной формы приходится 10–15 % всех случаев ВМД. Именно влажная форма является наиболее клинически значимой, отвечая за >80 % слепоты при ВМД [4]. вВМД характеризуется агрессивным течением: вероятность того, что в течение 5 лет заболевание станет двусторонним, составляет 50 % [2].

В течение долгого времени эффективного лечения вВМД фактически не существовало. Лишь с открытием роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе этого заболевания стал возможен прогресс в этой области. VEGF-A, вырабатываемый клетками пигментного эпителия, является ключевым медиатором этого процесса. Он стимулирует процесс роста патологических сосудов, обладающих повышенной ломкостью и проницаемостью. Вдобавок VEGF-A повышает проницаемость сосудистой стенки уже имеющихся сосудов. В результате компоненты крови и плазмы попадают в межклеточное пространство с дальнейшей организацией транс-

судатов и формированием на их месте рубцов. Прорастание новообразованных сосудов и разрастание соединительной ткани могут приводить к гибели клеток фоторецепторного слоя сетчатки в короткие сроки с необратимой потерей зрения. Ингибирование VEGF-A сопровождается подавлением роста сосудов и снижением проницаемости сосудистой стенки, благодаря чему он стал терапевтической целью новых препаратов для лечения вВМД — ингибиторов ангиогенеза (ИА).

Ранибизумаб (РБЗ) был первым ИА, разрешённым к применению при вВМД в виде интравитреальных инъекций, быстро став «золотым стандартом». Тем не менее его применение имеет ряд ограничений. Так, при использовании РБЗ необходим ежемесячный осмотр [4]. Вдобавок у части пациентов с вВМД отмечается резистентность к РБЗ [6]. Афлиберцепт (АФЛ) — новый ИА, предназначенный для лечения вВМД. АФЛ вводится реже, чем РБЗ, и не требует регулярного осмотра [7].

В данной статье представлены результаты клинико-экономического анализа АФЛ в сравнении с РБЗ у пациентов с вВМД в условиях здравоохранения Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Общая характеристика исследования.

Исследование представляло собой анализ минимизации затрат. Расчёт затрат проводился при помощи моделирования с построением дерева решений. Модель была построена на основании результатов клинических исследований, сравнивавших эффективность АФЛ и РБЗ у пациентов с вВМД. Учитывались только официально зарегистрированные в Российской Федерации режимы дозирования рассматриваемых препаратов при вВМД: АФЛ — 2 мг каждые два месяца после первоначальных трёх ежемесячных инъекций, РБЗ — 0,5 мг ежемесячно [5, 7].

Моделирование производилось в приложении Microsoft Office Excel 2010 для Windows.

Клинические исследования. На данный момент завершены и опубликованы результаты двух исследований, сравнивавших эффективность и безопасность АФЛ и РБЗ у пациентов с ВМД — VIEW 1 и VIEW 2 [8, 9]. VIEW 1 и VIEW 2 являются международными многоцентровыми рандомизированными контролируемые испытаниями (РКИ) с двойным маскированием. Они обладали идентичным дизайном и отличались только странами, в которых проводились: VIEW 1 — США и Канада, VIEW 2 — Европа, Ближний Восток, Азия и Латинская Америка. Доступны результаты за 96 нед. наблюдения. Основными критериями включения пациентов являлись возраст ≥ 50 лет, наличие активной субфовеальной неоваскуляризации вследствие ВМД, максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) от 75 до 23 по шкале ETDRS и отсутствие предшествующей терапии ИА. Пациенты были рандомизированы в 4 группы: АФЛ 0,5 мг каждые 4 нед., АФЛ 2 мг каждые 4 нед., АФЛ 2 мг каждые 8 нед. после трёх ежемесячных инъекций и РБЗ 0,5 мг каждые 4 нед. Поскольку первые два из описанных режимов дозирования АФЛ отличаются от зарегистрированного в Российской Федерации, они не рассматривались как нерелевантные. Целью данных РКИ было доказать равную эффективность АФЛ по сравнению с РБЗ. Главной конечной точкой являлась доля пациентов, сохранивших остроту зрения через 52 нед. (уменьшение МКОЗ по сравнению с исходной не более чем на 15 букв по шкале ETDRS). Критерием равенства являлась граница доверительного интервала (ДИ) разницы долей (РД) по этому показателю, равная 5%. Второстепенными конечными точками являлись доля пациентов с увеличением МКОЗ на ≥ 15 букв, среднее изменение МКОЗ и среднее снижение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗ) по результатам оптической когерентной томографии.

Суммарно в обоих РКИ 91,4% пациентов завершили 52 нед. лечения и 84,0% пациентов завершили 96 нед. лечения. Через 52 нед. лечения доли пациентов, сохранивших остроту зрения, в группах АФЛ и РБЗ были схожими: 95,1 и 94,4% и 95,6 и 94,4% во VIEW 1 и VIEW 2 соответственно. АФЛ был статистически эквивалентен РБЗ: РД = $-0,7\%$ (95% ДИ — 4,5; 3,1) и $-1,1$ (95% ДИ — 4,8; 2,6) соответственно. Доли пациентов с увеличением МКОЗ на ≥ 15 букв через 52 нед. лечения в группах АФЛ и РБЗ также статистически не отличались: 30,6 и 30,9%, РД = $-0,4$ (95% ДИ — 7,7; 7,0) во VIEW 1 и 31,4

и 34,0%, РД = $-2,7$ (95% ДИ — 10,2; 4,8) во VIEW 2.

Не было различий между группами АФЛ и РБЗ по среднему изменению МКОЗ: 7,9 и 8,1 буквы, разница средних значений (РС) = 0,26 (95% ДИ — 1,97; 2,49), $p = 0,82$ во VIEW 1 и 8,9 и 9,4 буквы, РС = $-0,9$ (95% ДИ — 3,0; 1,3), $p = 0,41$ во VIEW 2. Среднее изменение ТЦЗ в группах АФЛ и РБЗ было схожим: $-128,5$ и $-116,8$ $\mu\text{м}$ во VIEW 1 и $-149,2$ и $138,5$ $\mu\text{м}$ во VIEW 2 (результаты статистического тестирования недоступны).

Результаты через 96 нед. лечения не отличались от таковых через 52 нед. (представлены суммарно для обоих РКИ): доли пациентов, сохранивших остроту зрения, — 92,4 и 91,6%; доли пациентов с увеличением МКОЗ на ≥ 15 букв — 33,4 и 31,6%, среднее изменение МКОЗ — 7,6 и 7,9 буквы и среднее изменение ТЦЗ — -133 и -113 $\mu\text{м}$ в группах АФЛ и РБЗ соответственно.

Профиль безопасности АФЛ не отличался от РБЗ. Оба препарата хорошо переносились.

На основании РКИ VIEW 1 и VIEW 2 был сделан вывод о равной эффективности АФЛ и РБЗ у пациентов с ВМД при меньшем количестве инъекций в случае АФЛ.

Структура модели. Модель в исследовании представляла собой дерево решений. С его помощью моделировались течение ВМД на фоне лечения АФЛ и РБЗ и затраты, связанные с применением данных препаратов (рис. 1). Модель основывалась на результатах РКИ VIEW 1 и VIEW 2, при этом было сделано допущение, что выборки исследований репрезентативны относительно пациентов с ВМД в Российской Федерации. Временной горизонт модели соответствовал длительности наблюдения в РКИ VIEW 1 и VIEW 2 и составлял 2 года.

Согласно структуре модели при условии выживания к концу периода наблюдения пациент мог оказаться в одном из двух взаимоисключающих состояний — улучшение зрения в результате лечения или отсутствие такого улучшения. Критерием улучшения зрения являлось увеличение МКОЗ на ≥ 15 букв по шкале ETDRS. Этот исход был выбран как наиболее значимый с клинической точки зрения. При отсутствии улучшения зрения на фоне лечения ИА пациенту в модели проводилась лазерная фотокоагуляция (ЛФК). При использовании РБЗ осуществлялся ежемесячный контроль лечения, при использовании АФЛ ежемесячного контроля не было. Вероятности улучшения зрения и смерти были взяты

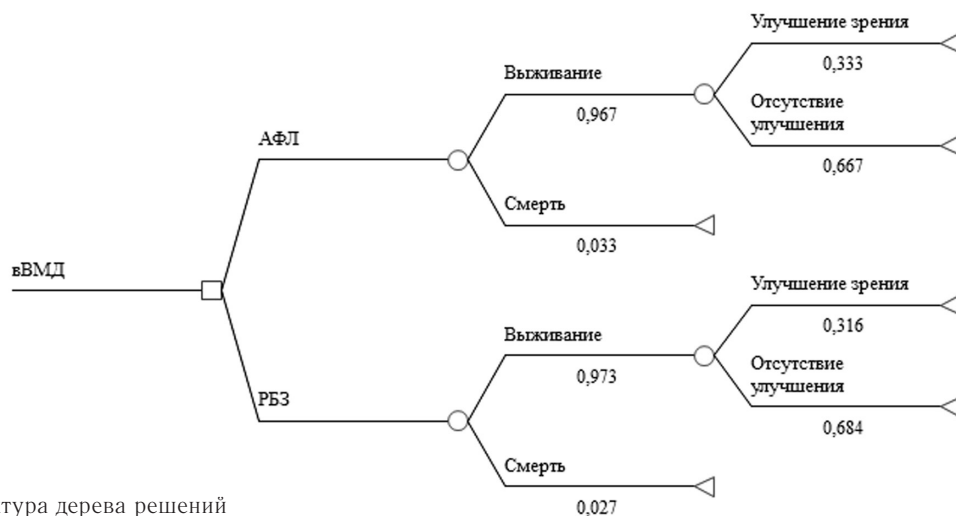


Рис. 1. Структура дерева решений

из РКИ, а вероятности выживания и отсутствия улучшения были рассчитаны как реципрокные¹. Количество инъекций препаратов соответствовало средним значениям в РКИ: АФЛ — 11,2, РБЗ — 16,5. Одна ампула препарата использовалась для одной инъекции. Нежелательные явления в модели не учитывались.

Затраты, источники информации о ценах. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты. Дисконтирования не производилось.

Затраты на применение каждого из препаратов в модели рассчитывались как среднее значение для всех возможных состояний, взвешенное исходя из их вероятности.

Затраты складывались из стоимости препаратов, затрат на их введение, затрат на ежемесячный контроль лечения в случае РБЗ и проведение ЛФК в случае неэффективности ИА, а также затрат, связанных со смертью (табл. 1). Затраты на контроль лечения складывались из стоимости посещения офтальмолога и стоимости методов обследования, применяемых на этом визите, — оценка остроты зрения, тонометрия и осмотр глазного дна. Стоимость введения препаратов равнялась стоимости контроля лечения, так как перед инъекцией ИА пациент также проходит обязательное обследование. Затраты на ЛФК складывались из стоимости посещения офтальмолога и непосредственно процедуры ЛФК. Было сделано допущение, что смерть происходит в середине периода наблюдения (1 год), при этом в течение предшествующего периода времени пациент получает препарат.

¹ Рассчитаны как вероятности ненаступления события и равны $1 - p$, где p — это вероятности наступления события (улучшение зрения или смерть).

Стоимость РБЗ была рассчитана как среднее значение результатов опубликованных тендеров за 2015 г. Цена АФЛ была предоставлена производителем. Поскольку стоимость медицинской помощи в регионах Российской Федерации может отличаться, стоимости посещения офтальмолога, методов обследования и ЛФК в исследовании рассчитывались как средние значения нормативов финансирования и тарифов на отдельные медицинские услуги (где таковые существуют) нескольких крупных городов из разных регионов: Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Пермь, Омск, Красноярск. Источником цен являлись генеральные тарифные соглашения фондов обязательного медицинского страхования на 2016 г.

Анализ чувствительности. Для определения влияния возможной неточности в оценках параметров модели, связанной со случайной вариативностью, был проведён вероятностный анализ чувствительности. В качестве переменных в анализе чувствительности использовались вероятности всех учтённых моделью состояний пациента, количество инъекций препаратов и стоимость всех учтённых медицинских услуг. Для вероятностей событий в анализе чувствительности применялось бета-распределение, для затрат — гамма-распределение.

В ходе анализа чувствительности использовались несколько пороговых значений: любое пре-

Таблица 1
Значения стоимости ресурсов, использованных в исследовании

Расходуемые ресурсы	Стоимость (руб.)
Ампула АФЛ	52 096,00
Ампула РБЗ	42 158,00
Контроль за ходом лечения	426,79
ЛФК	1 565,87

имущество в пользу препарата, доминировавшего в базовом сценарии, вероятность преимущества не менее половины показанного в базовом сценарии, вероятность преимущества, равного или превышающего показанное в базовом сценарии. Количество циклов в анализе чувствительности составляло 1000.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовый сценарий. Результаты базового сценария моделирования показали доминирование АФЛ над РБЗ. Суммарные затраты за 2 года при использовании АФЛ были меньше, чем при использовании РБЗ: 579 543,88 руб. и 697 264,12 руб. на одного пациента соответственно. Экономия в пользу АФЛ составила 117 720,25 руб. на одного пациента за 2 года.

Основным фактором, определившим результаты в базовом сценарии, было меньшее число инъекций АФЛ по сравнению с РБЗ за 2 года лечения, в результате чего расходы на препараты составили 573 910,03 и 686 254,30 тыс. руб. соответственно (рис. 2). В структуре общих затрат на лекарства пришлось 99 и 98 % при применении АФЛ и РБЗ соответственно.

Анализ чувствительности. В ходе анализа чувствительности вероятность доминирования АФЛ составляла 73 %. В 63 % случаев экономия в пользу АФЛ составляла не менее половины преимущества, продемонстрированного в базовом сценарии. В 52 % случаев вероятность экономии в пользу АФЛ равнялась или превышала экономию, продемонстрированную в базовом сценарии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В выполненном исследовании была проведена оценка клинико-экономической эффективности АФЛ, нового ИА для лечения вВМД в сравнении с РБЗ, являющимся «золотым стандартом» лечения данного заболевания. Результаты исследования показали, что АФЛ является доминирующей альтернативой. При равной с РБЗ эффективности применение АФЛ сопровождается меньшими суммарными затратами. Это достигается за счёт меньшего количества инъекций и отсутствия необходимости в регулярном контроле лечения, что помимо экономии средств снижает общее бремя лечения вВМД для пациента. Результаты, показанные в базовом сценарии, были устойчивы в ходе анализа чувствительности.

К особенностям исследования следует отнести использование результатов РКИ в качестве основы для модели, что обеспечивает наибольшую достоверность данных о сравнительной эффективности АФЛ и РБЗ при вВМД и, следовательно, определяет точность моделирования течения заболевания. Необходимо отметить достаточно высокий риск смерти в использованных РКИ, что, по-видимому, обусловлено высоким средним возрастом их участников (78 лет).

К основным ограничениям исследования прежде всего следует отнести относительно небольшой период моделирования, что не позволяет оценить долгосрочные последствия от применения препаратов. Это связано с тем, что максимальный период наблюдения в использованных РКИ составляет 2 года. Также в исследовании не оценивалось вли-

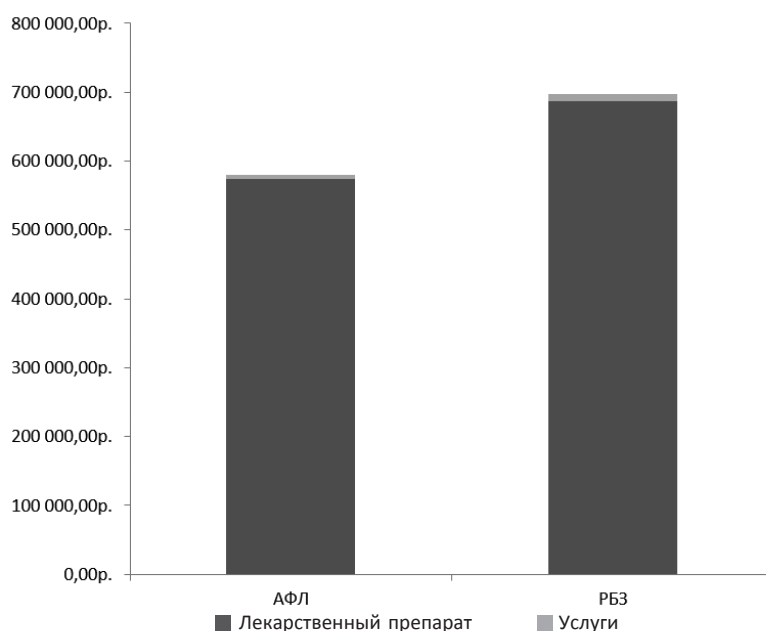


Рис. 2. Затраты в зависимости от вида израсходованных ресурсов, руб.

яние лечения на частоту развития слепоты, соответственно не учитывались прямые медицинские затраты на её лечение и непрямые затраты, связанные с утратой пациентом способности к самообслуживанию и труду. Это связано с недостатком данных о сравнительной эффективности АФЛ и РБЗ для предотвращения слепоты. Однако, учитывая равную эффективность АФЛ и РБЗ по использованным в РКИ VIEW 1 и VIEW 2 конечным точкам, нет оснований предполагать различия между препаратами по влиянию на риск слепоты. Следовательно, отсутствие этого исхода в модели влияет скорее на абсолютные значения затрат для каждого препарата, но не на разницу между ними.

Ещё одним ограничением является невключение в структуру модели нежелательных явлений. Это было оправдано тем, что АФЛ и РБЗ не имеют отличий по профилю безопасности, а основные нежелательные явления связаны непосредственно с инъекцией (конъюнктивальное кровоизлияние, боль в глазу, повышение внутриглазного давления, кратковременное снижение остроты зрения), преходящи и не требуют дополнительного лечения. Вдобавок к этому серьёзные нежелательные явления в исследовании встречались с вероятностью <1 % и также не способны оказать кардинального влияния на результаты моделирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях здравоохранения Российской Федерации АФЛ при сходном клиническом эффекте обладает экономическим преимуществом по сравнению с РБЗ при назначении пациентам с ВМД и является доминирующей альтернативой с фармако-экономической точки зрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, et al. 2002 Global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11:67-115. doi: 10.1076/opep.11.2.67.28158.

Сведения об авторах:

Ксения Владимировна Герасимова — канд. мед. наук, доцент — Высшая школа управления здравоохранением, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.

Елена Владимировна Деркач — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник. Центр оценки технологий в здравоохранении, РАНХиГС при Президенте РФ, Москва. E-mail: derelena@gmail.com.

Игорь Анатольевич Лоскутов — д-р мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением. Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва.

2. Pece A, Azzolini C, Parodi MB, et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with age-related macular degeneration eligible for ranibizumab. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2012;7(3):219-225. doi: 10.1586/eop.12.24.
3. Белехова С.Г., Астахов Ю.С. Роль генетически детерминированных факторов в патогенезе возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. — 2015. — Т. 8. — № 4. — С. 30–39. [Belekhova SG, Astakhov YS. The role of genetically determined factors in age-related macular degeneration pathogenesis. *Ophthalmology Journal.* 2015;8(4):30-39. (In Russ.)] doi: 10.17816/OV2015430-39.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(11):1640-2. doi: 10.1001/archophth.1984.01040031330019.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис (ранибизумаб) [электронный ресурс]. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86232&t= [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Lutsentis (ranibizumab) [elektronnyy resurs]. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86232&t= (In Russ).]
6. Krebs I, Glittenberg C, Ansari-Shahrezaei S, et al. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1443-1446. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения эйлеа [электронный ресурс]. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1396540&t= [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Eylea [elektronnyy resurs]. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1396540&t= (In Russ).]
8. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
9. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193-201. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011.

Information about the authors:

Kseniya V. Gerasimova — PhD, assistant professor. Highest school of administration in healthcare at First Moscow State Medical University, Moscow.

Elena V. Derkach — PhD, leading scientific researcher. Center for health technology assessment at Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow. E-mail: derelena@gmail.com.

Igor A. Loskutov — DMedSc, head of ophthalmology department. Clinical and research center of OJSC Russian Railways, Moscow.