

УДК 615.065:616.379

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

Оригинальная статья | Original article



# Репортер vs держатель регистрационного удостоверения в оценке серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина: ретроспективный анализ

А.А. Ильенков , А.В. Филиппова , И.К. Туев , Р.В. Драй , Е.В. Ланцова 

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕРОФАРМ»,  
ул. Звенигородская, д. 9, Санкт-Петербург, 191119, Российская Федерация

✉ Ильенков Артем Александрович [a.ilyenkov@gmail.com](mailto:a.ilyenkov@gmail.com); [artem.ilenkov@geropharm.com](mailto:artem.ilenkov@geropharm.com)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Несо согласованность оценки серьезности нежелательных реакций (НР) остается актуальной проблемой фармаконадзора, в частности в отношении широко применяемых в медицинской практике биоаналогов инсулина. Это особенно важно для НР, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов (гипо- и гипергликемия) и аллергическими реакциями, которые нередко расцениваются как серьезные при отсутствии клинического контекста. Подобная несо согласованность снижает аналитическую ценность данных, приводя к накоплению недостоверной информации о безопасности лекарственного препарата.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить оценку серьезности НР препаратов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин) репортерами и отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, выявить пути повышения качества заполнения данных при спонтанном репортировании.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование спонтанных сообщений о НР, полученных с момента регистрации лекарственных препаратов инсулин аспарт, инсулин лизпро и инсулин гларгин производства ООО «ГЕРОФАРМ» в Российской Федерации (2021–2024 гг.). В выборку включены валидные случаи развития НР, кодированные по MedDRA v.25.1. Для оценки использовали критерии серьезности, установленные руководством ICH E2A «Управление данными о клинической безопасности: определения и стандарты для ускоренной отчетности» и Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Применяли методы описательной статистики и сравнительный анализ по предпочтительным терминам MedDRA.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Зафиксированы значительные расхождения оценки: совпадение результатов оценки серьезности НР наблюдали лишь в 41,3% случаев, несоответствия – в 58,7%. В 99,6% случаев репортеры считали НР серьезными, тогда как держатель регистрационного удостоверения оценивал их как несерьезные. Наиболее частыми спорными критериями серьезности были «значимое медицинское событие» – 71,1% всех разногласий и «угроза жизни» – 25,0%. Различия в оценке серьезности в основном касались НР, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов и реакциями гиперчувствительности. Более чем в половине случаев спонтанные сообщения содержали информацию, недостаточную для проведения медицинской оценки.

**ВЫВОДЫ.** Выявленные значительные различия в оценке серьезности НР могут быть связаны с недостаточным качеством представленных данных, частым использованием субъективных критериев оценки («угроза жизни», «значимое клиническое событие») и сохраняющимся недоверием врачей к биоаналогичным лекарственным препаратам. Для повышения эффективности фармаконадзора необходимы образовательные программы и мероприятия, направленные на повышение качества репортирования о НР.

**Ключевые слова:** нежелательная реакция; серьезная нежелательная реакция; фармаконадзор; репортер; держатель регистрационного удостоверения; препараты инсулина; биоаналоги инсулина; инсулин аспарт; инсулин лизпро; инсулин гларгин; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных препаратов

© Ильенков А.А., Филиппова А.В., Туев И.К., Драй Р.В., Ланцова Е.В., 2026  
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

**Для цитирования:** Ильенков А.А., Филиппова А.В., Туев И.К., Драï Р.В., Ланцова Е.В. Репортер vs держатель регистрационного удостоверения в оценке серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина: ретроспективный анализ. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):20–32.  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы являются сотрудниками «ООО «ГЕРОФАРМ», являющегося производителем представленных в статье препаратов инсулина. Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных.

# Reporter vs Marketing Authorization Holder in Seriousness Assessment of Adverse Drug Reactions for Insulin Preparations: A Retrospective Analysis

Artem A. Ilyenkov , Anastasia V. Philippova , Ilya K. Tuev , Roman V. Draï , Elena V. Lantsova 

GEROPHARM LLC,  
9 Zvenigorodskaya St., Saint Petersburg 191119, Russian Federation

✉ Artem A. Ilyenkov [a.ilyenkov@gmail.com](mailto:a.ilyenkov@gmail.com); [artem.ilenkov@geropharm.com](mailto:artem.ilenkov@geropharm.com)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Inconsistent assessment of adverse drug reaction (ADR) remains a relevant pharmacovigilance challenge, particularly regarding insulin biosimilars widely used in the medical practice. This is especially critical for ADRs associated with the pharmacological effects of insulin (hypo- and hyperglycemia) and hypersensitivity reactions, frequently classified as serious due to a lack of adequate clinical context. This discrepancy reduces analytical value of the available data and results in consequent accumulation of inaccurate safety data on a medicinal product.

**AIM.** This study aimed to identify quality improvement approaches to data provided in spontaneous reports and to compare the assessment of ADR seriousness for insulin preparations (insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine) performed by reporters and by pharmacovigilance department of the marketing authorization holder.

**MATERIALS AND METHODS.** A retrospective observational study was conducted using spontaneous ADR reports submitted since the registration of insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine manufactured in the Russian Federation (2021–2024, GEROPHARM LLC). Valid cases were coded using MedDRA v.25.1 and then analyzed. Seriousness criteria were defined according to ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting and the EAEU Good Pharmacovigilance Practice. Descriptive statistics and comparative analysis of MedDRA Preferred Terms were applied.

**RESULTS.** Significant discrepancies were identified: assessments by reporters and marketing authorization holder matched only in 41.3% of cases, while 58.7% demonstrated inconsistency. In 99.6% of the latter cases, reporters classified ADRs as serious, while marketing authorization holder assigned them as non-serious. The most disputable criteria selected by reporters were Important Medical Events (71.1% of all discrepancies) and Life-Threatening Events (25.0%). Disagreements predominantly involved ADRs related to pharmacological effects of insulins and hypersensitivity reactions. More than half of the spontaneous reports contained insufficient information, limiting the accuracy of medical assessment.

**CONCLUSIONS.** The substantial differences in seriousness assessment may be associated with insufficient quality and completeness of the submitted data, frequent use of subjective criteria (such as Life-Threatening and Important Medical Event), and persistent skepticism about biosimilar insulin products. Improving pharmacovigilance accuracy requires educational initiatives and measures aimed at enhancing the quality of spontaneous ADR reporting.

**Keywords:** adverse drug reaction; serious adverse drug reaction; pharmacovigilance; reporter; marketing authorization holder; insulin products; insulin biosimilars; insulin aspart; insulin lispro; insulin glargine; spontaneous reports; drug safety

**For citation:** Ilyenkov A.A., Philippova A.V., Tuev I.K., Drai R.V., Lantsova E.V. Reporter vs marketing authorization holder in seriousness assessment of adverse drug reactions for insulin preparations: A retrospective analysis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):20–32. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** There is a potential conflict of interest related to the authors' affiliation with GEROPHARM LLC, manufacturer of the studied insulin preparations. However, when writing this paper, the authors were guided by considerations of the scientific value of the materials obtained and declare impartiality in their data assessment.

## ВВЕДЕНИЕ

Фармаконадзор — ключевой инструмент обеспечения безопасности применения лекарственных средств. Спонтанные сообщения (СС) остаются основным источником данных о нежелательных реакциях (НР) в пострегистрационном периоде [1, 2]. Эффективность системы фармаконадзора во многом зависит от точности и полноты поступающей в регуляторные органы информации [1]. В последнее время при передаче СС отмечена тенденция к завышению оценки серьезности НР репортерами [3, 4], особенно по критериям «угроза жизни» и «значимое медицинское событие», что может приводить к искажению данных о безопасности лекарственных препаратов (ЛП). Особое значение эта проблема приобретает при мониторинге безопасности биоаналогов инсулинов — воспроизведенных биологических ЛП с широким применением в реальной клинической практике. Например, гипо- или гипергликемия часто отражают ожидаемое фармакологическое действие ЛП, но в отсутствие клинического контекста могут необоснованно расцениваться как серьезные НР [2, 3].

Ключевым инструментом эффективного фармаконадзора является объективная оценка индивидуальных случаев НР. Объективность оценки можно повысить путем выявления причин завышения серьезности НР специалистами системы здравоохранения и формирования рекомендаций по улучшению качества спонтанного репортирования о НР.

**Цель работы** — сравнить оценку серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин) репортерами и отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения для выявления путей повышения качества заполнения данных при спонтанном репортировании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы.** Проведен ретроспективный анализ данных СС, направленных напрямую в компанию или в регуляторный орган, по НР зарегистрированных биоаналогичных ЛП инсулина с международными непатентованными наименованиями: инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин производства ООО «ГЕРО-ФАРМ», оценка серьезности которых выполнена специалистом здравоохранения при репортировании. Для анализа использованы СС, поступившие в отдел фармаконадзора (ОФН) с даты получения регистрационного удостоверения в Российской Федерации для ЛП инсулин аспарт (28.09.2021), инсулин лизпро (01.09.2021), инсулин гларгин (18.11.2022) до 31.08.2024.

**Методы.** Для реализации цели исследования в программе Microsoft Office Excel 2016 была сформирована база валидных сообщений о НР ЛП. В анализ не включали невалидные и дублирующие сообщения. Валидными считали сообщения, удовлетворяющие всем следующим критериям: идентифицируемый репортер, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый ЛП и по меньшей мере одна подозреваемая НР. СС считали дублирующими, если совпадали предпочтительный термин (Preferred Term) для НР (кодировка по Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)) и три любых параметра: внутренний номер репортера, реестровый номер регуляторного органа, инициалы пациента/ субъекта, возраст, пол, дата начала применения ЛП, дата окончания применения ЛП, дата начала НР, дата окончания НР. Первичные и повторные СС учитывали как один индивидуальный случай при рассмотрении одной заявленной НР. В случае если СС содержало информацию о нескольких НР, такие НР учитывали и анализировали

отдельно<sup>1</sup>. При анализе критерии «значимое медицинское событие» и «клинически значимое событие» объединяли и рассматривали как единый критерий серьезности под общим наименованием «значимое медицинское событие».

Все НР кодировали с помощью MedDRA версии 25.1 на русском языке. В качестве оценки серьезности НР репортером рассматривали оценку серьезности, заявленную специалистом здравоохранения при репортировании СС. ОФН считал серьезными НР, которые привели к смерти, представляли угрозу для жизни, требовали госпитализации или ее продления, привели к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития. Серьезной считали непреднамеренную подозреваемую передачу инфекционного агента через ЛП<sup>2</sup>, а также медицинские события, квалифицируемые как значимые<sup>3</sup>. Оценка серьезности проводили с учетом оговорок для критериев: «угроза жизни» — событие, при котором пациент подвергается риску смерти во время события, не относится к событию, которое гипотетически могло привести к смерти, если бы было более тяжелым; «значимое медицинское событие» — событие, которое не представляет немедленной угрозы жизни или не приводит к смерти или госпитализации немедленно, но подвергает пациента опасности или может потребовать медицинского вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов<sup>4</sup>. В случае если для одной НР было заявлено несколько критериев серьезности, учитывали каждый из них. Детально рассмотрены НР, кодированные как предпочтительные термины, оцененные репортером как серьезные, а ОФН — как несерьезные, доля которых составила более 1% от общего числа зафиксированных НР; проведен описательный и сравнительный анализ таких НР.

Для количественной оценки результатов был выполнен расчет долей (процентов) по каждому этапу анализа. Общее число НР для каждого исследуемого ЛП рассматривали как базовый знаменатель при определении доли серьезных и несерьезных НР. Далее для каждого ЛП отдельно определяли долю НР, оцененных ре-

портерами и ОФН как серьезные или несерьезные, а также долю совпадений и несовпадений в оценке серьезности между репортером и ОФН. При анализе распределения критериев серьезности в расчет включали только НР, признанные серьезными хотя бы по мнению одной из сторон.

При оценке НР, кодированных в предпочтительных терминах MedDRA и заявленных как серьезные, их долю определяли относительно общего количества всех серьезных НР. Такой подход позволил определить наиболее частые клинические категории и выявить НР, которые систематически классифицировались репортерами как серьезные при отсутствии оснований для такой оценки.

Для обработки данных использовали методы описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди зарегистрированных за рассматриваемый период НР в 55,3% случаев в качестве подозреваемого ЛП заявлен инсулин аспарт, в 28,9% — инсулин лизпро и в 15,8% — инсулин гларгин.

### Оценка серьезности

Оценка серьезности НР, выполненная ОФН, совпадала с оценкой репортера только в 41,3% случаев: в 30,0% случаев НР была признана серьезной, 11,3% — несерьезной. В 58,7% случаев оценка серьезности НР, проведенная ОФН, не совпадала с оценкой репортера: в подавляющем большинстве случаев (99,6%) ОФН счел несерьезными НР, заявленные репортером как серьезные, и в 0,4% случаев — наоборот (*рис. 1*).

Наибольшая доля несоответствий оценки серьезности НР репортером и ОФН была отмечена для ЛП инсулин гларгин — 65,6% случаев, наименьшая — для ЛП инсулин лизпро — в 50,8% (*рис. 2*). Несоответствие, при котором репортер расценил НР как несерьезное, а ОФН как серьезное, отмечено только для ЛП инсулин аспарт и составляет незначительную часть — 0,7% случаев.

Представленные данные указывают на наличие значительных расхождений в оценке серьезности НР между репортерами СС и ОФН: более чем в половине случаев репортер оценил НР как серьезные, а ОФН, основываясь на рекомен-

<sup>1</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

<sup>4</sup> Там же.

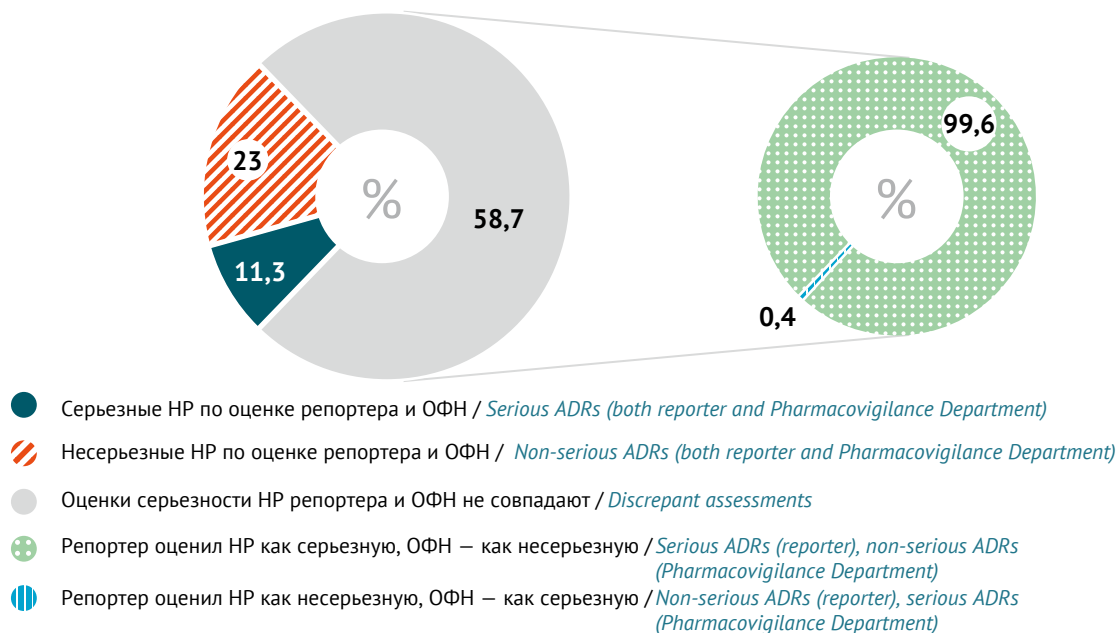


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

**Рисунок 1.** Соответствие оценки серьезности нежелательных реакций (НР) отделом фармаконадзора (ОФН) держателя регистрационного удостоверения и репортера для лекарственных препаратов инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин

**Figure 1.** Proportion of serious and non-serious adverse drug reactions (ADR) and discrepancy in seriousness assessment between Pharmacovigilance Department and reporters for insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine

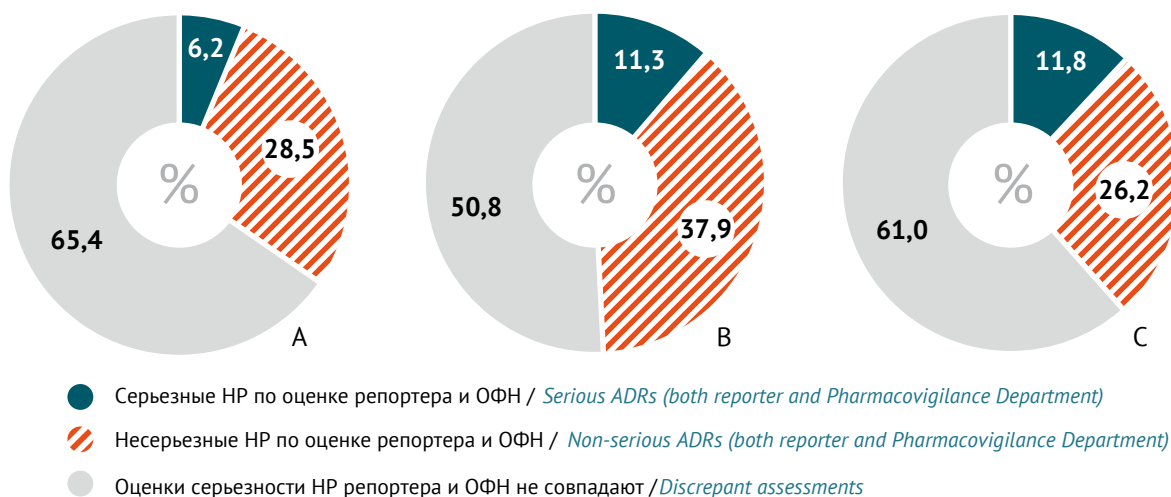


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

**Рисунок 2.** Соответствие оценки серьезности нежелательных реакций (НР) отделом фармаконадзора (ОФН) держателя регистрационного удостоверения и репортера для каждого из лекарственных препаратов: А – инсулин гларгин; В – инсулин лизпро; С – инсулин аспарт

**Figure 2.** Proportion of serious and non-serious adverse drug reactions and discrepancy in seriousness assessment between Pharmacovigilance Department and reporters for each preparation (A, insulin aspart, B, insulin lispro, C, insulin glargine)

дациях ICH E2A по применению критериев серьезности<sup>5</sup>, посчитал такую оценку завышенной.

### Критерии серьезности

Проведен анализ критериев серьезности, которые применялись сторонами в спорных случаях. Для НР, которые репортер расценил как серьезные, а ОФН – как несерьезные, в подавляющем большинстве случаев репортеры использовали критерий «значимое медицинское событие» (табл. 1). Наибольшая доля случаев применения этого критерия репортером наблюдалась для ЛП инсулин аспарт – 76,5%, а наименьшая – для ЛП инсулин гларгин – 63,7%. Наиболее часто при указании этого критерия регистрировали НР, кодирующиеся следующими предпочтительными терминами (в порядке убывания частоты): «гипергликемия», «зуд», «гипогликемия», «крапивница», «астения» и «эритема в месте инъекции».

Вторым по распространенности применения при несовпадении оценки серьезности НР ре-

портером и ОФН явился критерий «угроза жизни» (около четверти случаев). Наиболее часто репортеры указывали этот критерий для инсулина лизпро (31,6% случаев НР), наименее часто – для инсулина аспарт (22,1%). Основными предпочтительными терминами для НР при выборе критерия «угроза жизни» являлись (в порядке убывания): «гипергликемия», «повышение уровня глюкозы в крови», «астения», «гипогликемия», «головокружение», «мышечная слабость».

Доля НР, которые расценены репортером как несерьезные, а ОФН как серьезные, составила 0,2% от всех НР для всех рассматриваемых ЛП. Все они связаны с ЛП инсулин аспарт. ОФН расценил указанные НР как серьезные, применив критерий «значимое медицинское событие».

### Предпочтительный термин MedDRA

Для всех ЛП преобладали НР, предпочтительные термины которых отражали недостаточный терапевтический эффект: «гипергликемия» (15,1%),

**Таблица 1.** Распределение результатов оценки нежелательных реакций препаратов инсулина по критериям серьезности в случаях расхождения мнений репортера и держателя регистрационного удостоверения\*

**Table 1.** Distribution of seriousness criteria (proportion) for adverse drug reactions assessed in case of a discrepancy between the reporter and Marketing Authorization Holder\*

Критерий серьезности <i>Seriousness criteria</i>	Доля случаев расхождения оценки, % <i>Assessment discrepancy, %</i>			
	Инсулин гларгин <i>Insulin glargine</i>	Инсулин лизпро <i>Insulin lispro</i>	Инсулин аспарт <i>Insulin aspart</i>	Все лекарственные препараты <i>Total preparations</i>
Смерть <i>Death</i>	0,3	0,4	0	0,2
Угроза жизни <i>Life-threatening conditions</i>	25,2	31,6	22,1	25,0
Госпитализация или ее продление <i>Hospitalization (initial or prolonged)</i>	9,0	3,0	1,1	3,0
Стойкая или выраженная нетрудоспособность или инвалидность <i>Prolonged or permanent disability</i>	1,8	1,1	0,3	0,7
Врожденные аномалии и пороки развития <i>Congenital disorders</i>	0	0	0	0
Значимое медицинское событие <i>Important medical events</i>	63,7	64,0	76,5	71,1
Непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат <i>Inadvertent infection via the preparation</i>	0	0	0	0

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

\* Репортер оценил нежелательную реакцию как серьезную, а отдел фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения – как несерьезную.

\* The reporter assessed the adverse drug reaction as serious, while the Pharmacovigilance Department of the Marketing Authorization Holder classified it as non-serious.

<sup>5</sup> E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

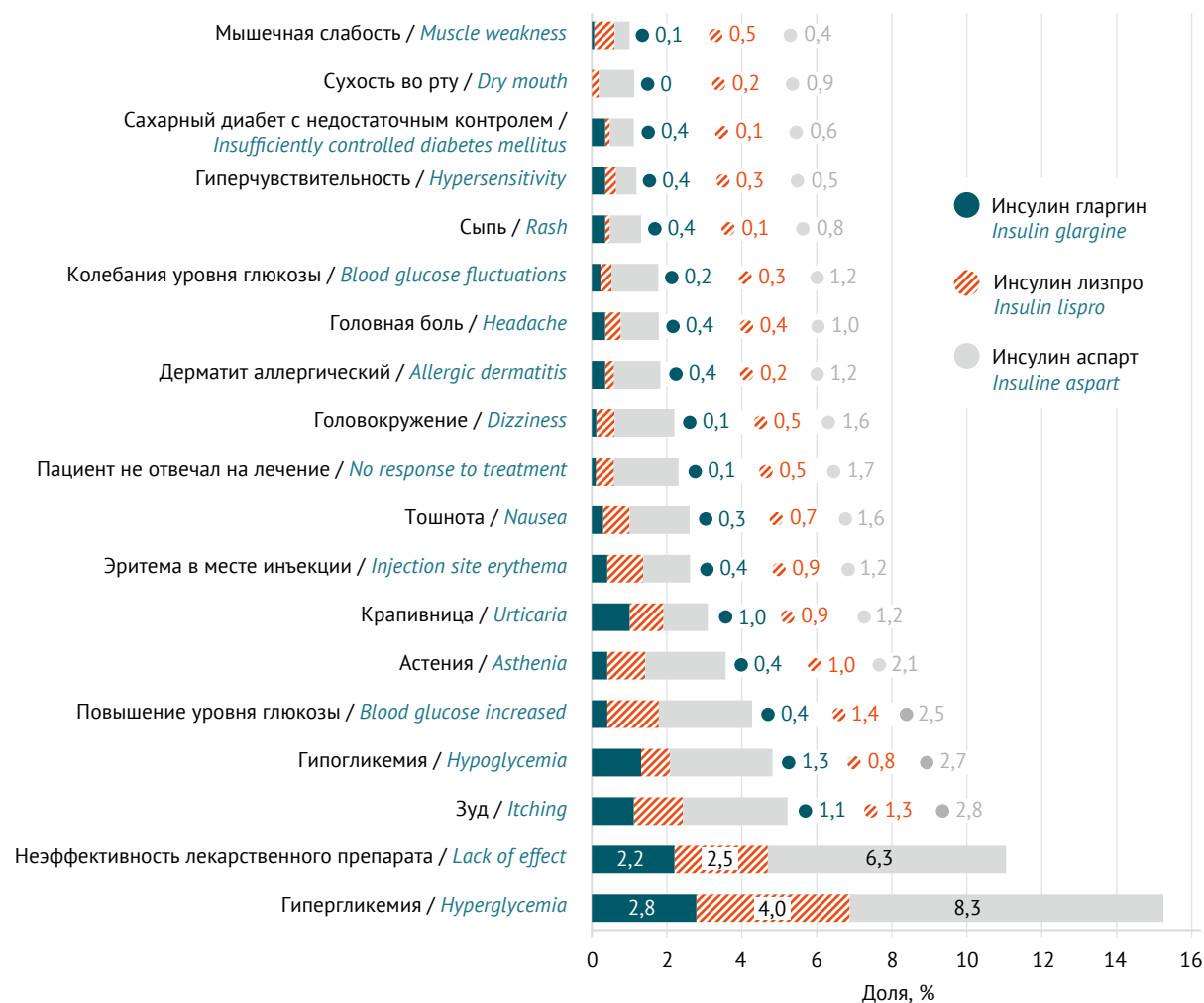


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

**Рисунок 3.** Распределение нежелательных реакций, расцененных репортером как серьезные, а отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения – как несерьезные, доля которых составила более 1% от их общего количества, по предпочтительным терминам MedDRA

**Figure 3.** Distribution of adverse drug reactions by MedRa Preferred Terms (occurring in >1% of all events) that were assessed as serious by the reporter but as non-serious by the Pharmacovigilance Department

«неэффективность ЛП» (10,9%), «повышение уровня глюкозы» (4,2%); а также нестабильность гликемии: «гипогликемия» (4,8%) и «колебания уровня глюкозы» (2,6%) (рис. 3).

Ту же тенденцию наблюдали отдельно для каждого из рассматриваемых ЛП. Так, НР инсулина гларгин чаще всего соответствовали предпочтительным терминам «гипергликемия» (2,8%), «неэффективность ЛП» (2,2%) и «гипогликемия» (1,3%), НР инсулина лизпро – «гипергликемия» (4,0%), «неэффективность ЛП» (2,5%) и «повышение уровня глюкозы» (1,4%), НР инсулина аспарт – «гипергликемия» (8,7%), «неэффективность ЛП» (6,3%), «гипогликемия» (2,7%) и «колебания уровня глюкозы» (1,2%).

На втором месте как для всех ЛП, так и для каждого в отдельности были НР аллергической природы. Для всех ЛП предпочтительными терминами, использованными для кодирования НР, были «зуд» (5,2%), «крапивница» (3,1%), «эритема в месте инъекции» (2,6%). Те же предпочтительные термины преобладали при описании НР аллергической природы инсулина гларгин и инсулина лизпро соответственно: «зуд» (1,1 и 1,3%), «крапивница» (1,0 и 0,9%), «эритема в месте инъекции» (0,4 и 0,9%). Для инсулина аспарт, помимо НР с предпочтительными терминами «зуд» (2,8%) и «эритема в месте инъекции» (1,2%), наиболее часто встречался «дерматит аллергический» (1,2%).

Прочие предпочтительные термины для всех ЛП отражали симптомы двух основных состояний: нестабильного контроля гликемии и аллергии. Для описания проблем с гликемическим контролем (как самих по себе, так и отдельных симптомов) репортеры использовали следующие предпочтительные термины: «повышение уровня глюкозы», «астения», «тошнота», «пациент не отвечал на лечение», «головокружение», «головная боль», «сахарный диабет с недостаточным контролем», «сухость во рту», «мышечная слабость», для описания НР аллергического характера: «сыпь» и «гиперчувствительность».

Таким образом, НР, которые репортеры оценили как серьезные, в ОФН — как несерьезные, сосредоточены на описании двух проблем: неоптимальный контроль гликемии (состояния гипо- и гипергликемии и колебания уровня глюкозы в крови), а также развитие местных и системных аллергических реакций.

НР, которые репортер заявил как несерьезные, а ОФН — как серьезные, выявлены только для ЛП инсулин аспарт, основным предпочтительным термином для таких НР явилась «гипергликемия» (28,6%). Остальные НР, описанные предпочтительными терминами «ацидоз», «неэффективность лекарственного препарата», «мышечные спазмы», «глюкозурия» и «кетонотелы», регистрировались с частотой 14,3% каждая.

Важно отметить, что в 54,4% случаев, проанализированных в настоящем исследовании, информация в СС, предоставленная репортером, ограничивалась только обязательной: сведения о репортере, пациенте, ЛП, кодировка наименования НР в соответствии с MedDRA. В таких случаях отсутствовала информация о клиническом течении, методах лечения, исходе НР. Лишь в 45,5% случаев репортер предоставил дополнительную информацию о НР, что позволило провести более точную оценку клинического контекста, в том числе оценку серьезности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов данного исследования показал, что более чем в половине случаев имела место несогласованность мнений репортера и ОФН в оценке серьезности НР (50,8, 65,4 и 61,0% случаев для инсулина лизпро, инсу-

лина гларгин и инсулина аспарт соответственно). Совпадение оценки серьезности для всех ЛП наблюдалось лишь в 41,3% случаев. При этом в подавляющем большинстве случаев таких разногласий (99,6%) репортер считал НР серьезной, тогда как держатель регистрационного удостоверения расценивал ее как несерьезную. Обратная ситуация отмечена только для нескольких НР при применении инсулина аспарт (0,2% от всех рассматриваемых НР для всех ЛП). В 96,1% всех несогласованных случаев репортеры использовали критерии «значимое медицинское событие» и «угроза жизни», что не соответствовало результатам оценки НР на основе стандартизированного международного подхода<sup>6</sup>.

Повышение уровня серьезности при оценке НР репортерами может быть связано с тем, что серьезные НР чаще воспринимаются ими как потенциально опасные для жизни или здоровья пациента, а значит — более значимые с точки зрения клинической практики и профессиональной ответственности. Поэтому врачи склонны уделять им больше внимания и считать их приоритетными для отчетности [5, 6].

Наши наблюдения согласуются с данными фармаконадзора Великобритании, Португалии, Нидерландов, Дании и Германии: более половины НР, репортируемых специалистами здравоохранения этих стран, расценены ими как серьезные [7–9]. В частности, в Германии доля серьезных НР в возрастной группе пациентов от 0 до 17 лет по данным EudraVigilance превышала 70,0% [7]. В исследованиях Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), основанных на базе данных Системы отчетов о нежелательных реакциях для ЛП (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS), частота серьезных НР среди пациентов, получающих инсулин, также была высокой. Например, в 66,6% из почти 42 000 сообщений, направленных специалистами здравоохранения по инсулинам лизпро, гларгин и аспарт, НР были заявлены репортером как серьезные<sup>7</sup>. Однако, по нашему опыту, оценка события как серьезного не всегда совпадает с клиническим контекстом и тяжестью состояния пациента.

В международных и российских базах научных публикаций и в материалах регуляторных

<sup>6</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

<sup>7</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

органов не удалось найти результаты исследований, направленных на прямое сравнение расхождений в оценке серьезности НР репортером и держателем регистрационного удостоверения. Согласно международной и российской регуляторной практике уровень серьезности не может быть снижен после первичной оценки. Если хотя бы одна из сторон – репортер или держатель регистрационного удостоверения – расценила НР как серьезную, она должна быть передана в регуляторные органы с тем уровнем серьезности, который является более высоким из двух оценок<sup>8</sup>. То есть расхождения в оценках могут приводить только к повышению уровня серьезности, но не к его снижению.

Обращает на себя внимание тот факт, что, в отличие от зарубежных исследований [7–9], в выборке данного исследования преобладали критерии «угроза жизни» и «значимое медицинское событие». Выбор этих критериев нередко связан с субъективностью оценки, поскольку их применение требует предположений о возможном развитии события и оценок потенциального риска при отсутствии медицинской помощи. В европейских странах серьезные НР регистрируют с применением четких объективных критериев серьезности произошедшего события (госпитализация или ее продление, стойкая либо выраженная нетрудоспособность или инвалидность и смерть) [7–9], в то время как в Российской Федерации подавляющее большинство репортеров использует критерии, допускающие значительную долю субъективности.

Применение субъективных критериев, в том числе со значительной долей несогласованности мнений репортеров и ОФН, может быть связано или с недостаточностью опыта репортеров в анализе НР, или с их стремлением зарегистрировать серьезные НР с целью привлечения внимания к недостаткам, по их мнению, характерным для ЛП инсулина, в том числе с целью согласования замены биоаналогичного продукта на оригинальный. Недоверие к биоаналогам и воспроизведенным препаратам остается важным фактором, влияющим на оценку НР специалистами. Результаты опроса российских врачей показали, что 83% специалистов считают оригинальные препараты более качественными, чем биоаналоги, хотя и признают

экономическую целесообразность их замены биоаналогами. Среди потребителей 64% считали, что оригинальные ЛП лучше биоаналогов, хотя 59% респондентов утверждали, что выбор препарата в аптеке зависит в большей степени от соотношения цены и эффективности. Среди фармацевтических специалистов в 2022 г. 41% предпочитал оригинальные ЛП против 45% в 2021 г., что свидетельствует о растущем признании равной эффективности биоаналогов [10, 11]. Подобное скептическое отношение может оказывать влияние на интерпретацию серьезности НР в сообщениях, особенно когда речь идет о новых или биоаналогичных препаратах.

Европейские данные косвенно подтверждают эту тенденцию: в Великобритании, по данным опроса 163 пациентов, 84% респондентов сомневались в полной эквивалентности воспроизведенных и оригинальных ЛП, а в Италии 40% из 2000 опрошенных пациентов не использовали воспроизведенные ЛП в связи с сомнениями в их качестве и эффективности [12, 13].

В ходе исследования установлено, что большинство НР, рассматриваемых репортерами как серьезные, связаны либо с влиянием ЛП на углеводный обмен, либо с развитием реакции гиперчувствительности. Следует отметить, что в базе данных FDA более 40% всех зарегистрированных НР для ЛП инсулинов также связаны с их фармакологическими эффектами<sup>9</sup>: гипергликемия, гипогликемия, повышение или понижение уровня глюкозы в крови, а также неэффективность ЛП. Это совпадает с полученными нами данными, в соответствии с которыми фармакологические эффекты инсулинов составили значительную часть всех зарегистрированных НР. Клиническая значимость таких НР может существенно отличаться в зависимости от контекста, то есть от тяжести проявления, скорости прогрессирования, наличия осложнений и необходимости неотложного вмешательства. Для одних пациентов гипер- или гипогликемия представляют лишь временное отклонение, устранимое коррекцией дозы, тогда как в других случаях именно эти состояния могут стать триггером угрожающих жизни осложнений.

Отметим существенное различие частоты сообщений о НР, связанных с аллергическими реакциями, по данным, полученным в исследовании,

<sup>8</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

<sup>9</sup> [FDA Adverse Event Reporting System \(FAERS\) Public Dashboard](#). FDA; 2023.

и данным FDA<sup>10</sup>: 12,0% против 2,2% от общего числа серьезных НР соответственно. Возможными причинами могут быть различия в практике фармаконадзора, критериях оценки репортеров, а также в настороженности медицинских работников к проявлениям иммунологических реакций. Вероятно, в российской системе фармаконадзора репортеры более склонны фиксировать кожные проявления и местные реакции как потенциально значимые, особенно если они связаны с изменением терапии или переходом на новый ЛП. Этот аспект требует дальнейшего изучения, так как завышение серьезности аллергических реакций может влиять на общую картину безопасности биоаналогичных инсулинов. Хотя в литературе данных по этому вопросу найдено не было, на наш взгляд, в Российской Федерации наблюдается гипердиагностика таких аллергических реакций, как «зуд», «эритема в месте инъекции», «крапивница» и «гиперчувствительность».

Анализ распределения типов НР, ставших причиной расхождений в оценке серьезности, показал, что гипергликемия, неэффективность ЛП и зуд – наиболее частые реакции, которые вызывают настороженность репортеров и нередко классифицируются ими как серьезные. В то же время сотрудники ОФН рассматривают эти события как несерьезные, поскольку при их оценке руководствуются установленными критериями серьезности<sup>11</sup>. Это хорошо иллюстрируется на примере НР «зуд» или «крапивница». Уже исходя из самих предпочтительных терминов понятно, что такие проявления не соответствуют критериям, наиболее часто выбираемым репортерами: «угроза жизни» и «значимое медицинское событие». НР «зуд» или «крапивница» не представляют угрозы для жизни и не относятся к значимым медицинским событиям, так как не требуют вмешательств, направленных на предотвращение смерти, инвалидизации или необходимости госпитализации. Соответственно, сотрудники ОФН классифицируют эти случаи как несерьезные на основании нормативных критериев, тогда как репортеры, вероятно, подменяют понятия серьезности и тяжести, которые не являются равнозначными<sup>12</sup>. Не каждое проявление кожной сыпи или зуда следует счи-

тать серьезной аллергической реакцией. Серьезной аллергическую реакцию следует расценивать лишь при ухудшении состояния, требующем экстренного вмешательства, или при развитии жизнеугрожающих состояний, таких как анафилактический шок или отек Квинке<sup>13</sup>.

В выборке встречались и другие НР, часто оцениваемые репортерами как серьезные: эритема в месте инъекции, тошнота, головокружение, головная боль и аллергический дерматит. Эти события не относятся к категории опасных или потенциально жизнеугрожающих, однако их доля среди НР, классифицированных репортерами как серьезные, оказалась высокой. Это указывает не на особенности конкретных клинических проявлений, а на системный характер некорректного применения критериев серьезности при первичном репортировании. Симптомы со стороны различных органов и систем – дерматологические, гастроэнтерологические, неврологические – могут быть ошибочно классифицированы как серьезные вне зависимости от их клинической сути, что подчеркивает проблему интерпретации критериев в рутинной практике.

Одной из ключевых проблем, выявленных в исследовании, является недостаточная полнота данных в СС, что затрудняет объективную оценку НР, в том числе по критериям серьезности. Так, 39% СС содержали неполные сведения, аналогично в нашем исследовании более 55% сообщений о НР не включали достаточной клинической информации [14]. Возможные факторы, которые могут способствовать неполным данным в сообщениях, включают ограниченное время у специалистов здравоохранения, сложность требований к отчетности, отсутствие обратной связи и недостаточную осведомленность репортеров о процессах фармаконадзора [15–17].

Большинство СС не содержали полной информации о состоянии пациента, его анамнезе, развитии и исходе НР, а в некоторых случаях отсутствовала полная информация о подозреваемом ЛП (включая номер серии), что затрудняло не только объективную клиническую оценку, но и расследование претензии по качеству. Кроме того, репортеры часто кодировали отдельные симптомы вместо це-

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

<sup>12</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>13</sup> Там же.

лостных синдромов, что противоречит рекомендациям MedDRA<sup>14</sup> и искажает клиническую картину. Такой подход увеличивает количество СС, содержащих НР, формально соответствующих критериям серьезности, однако при этом не отражается реальное клиническое состояние пациента. Мы считаем необходимым придерживаться синдромного подхода, позволяющего учитывать клинический контекст в целом, а не разрозненные проявления.

Так, если гипергликемия указана как отдельная НР и отсутствуют другие симптомы, формирующие клинический синдром, ее следует расценивать как несерьезную НР. Оценивать гипергликемию как серьезную следует только в тех случаях, когда она сопровождается развитием диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного состояния, которые требуют экстренной госпитализации и сопровождаются выраженными нарушениями обмена веществ, дегидратацией и иногда нарушением сознания<sup>15</sup>. Аналогичная ситуация наблюдается и при гипогликемии: она становится серьезной при развитии когнитивных нарушений, судорог или потери сознания, когда пациенту требуется помощь третьих лиц и немедленное медицинское вмешательство<sup>16</sup> [5].

Анализ данных показывает, что в значительном числе случаев оценка серьезности НР репортерами основывалась на субъективном восприятии, а не на строгих клинических критериях. Это особенно заметно при регистрации аллергических реакций, гипергликемии и гипогликемии, которые репортеры часто рассматривают как серьезные НР даже в ситуациях, где они не сопровождаются осложнениями, требующими неотложного вмешательства. Отсутствие системного подхода, основанного на синдромном анализе, приводит к тому, что отдельные симптомы кодируются разрозненно, что искажает клиническую картину и завышает долю серьезных НР.

Для улучшения качества репортирования НР необходимы упрощение подачи СС, разработка более структурированных форм и внедрение понятных регламентов объема информации, необходимой для экспертной оценки случаев, а также возможное применение финансовых стимулов за качественное предоставление

данных о СС [18, 19]. Для упрощения подачи сообщений целесообразно внедрение обновленных электронных форм с дополнительными структурированными полями и контекстными подсказками. Такие формы не изменяют общую частоту фиксируемых НР, однако позволяют собирать более полную клиническую информацию. Важную роль играет сотрудничество между медицинскими специалистами и фармаконадзорными центрами, обеспечивающее обратную связь и методическую поддержку [18]. Также необходимо совершенствование образовательных программ для повышения осведомленности врачей о принципах фармаконадзора [17, 20]. Международные исследования подтверждают, что повышение уровня информированности и автоматизация процесса отчетности являются ключевыми факторами, способствующими улучшению качества собираемых данных [15, 17, 21].

Таким образом, недостаточная полнота сообщений о НР остается одной из ключевых проблем фармаконадзора, что может приводить к субъективным оценкам ввиду недостаточно полного и качественного предоставления информации, затрудняя медицинскую оценку. Для повышения точности мониторинга безопасности ЛП необходимо комплексное решение, включающее оптимизацию процесса репортирования, в том числе автоматизации, развитие образовательных инициатив и совершенствование взаимодействия между медицинским сообществом и структурами, ответственными за фармаконадзор.

Одним из ограничений настоящего исследования является невозможность раскрытия абсолютного количества индивидуальных спонтанных сообщений о НР, включенных в анализ<sup>17</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что оценка серьезности НР при применении воспроизведенных препаратов инсулина репортером и ОФН держателя регистрационного удостоверения совпала только в 41,3% случаев. В 99,6% случаев несоответствия оценки репортеры считали НР серьезными, а ОФН – несерьезными; преимущественно в случаях, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов и с реакциями аллергической природы. В 96,1%

<sup>14</sup> Вводное руководство по стандартизированным запросам MedDRA (SMQ) версии 25.1.2022.

<sup>15</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. Diabetes advocacy: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S307–S308. <https://doi.org/10.2337/dc25-S017>

Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

<sup>16</sup> Там же.

<sup>17</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», п. 421.

случаев причиной расхождений является субъективное применение репортерами критериев серьезности «угроза жизни» и «значимое медицинское событие» без достаточного клинического обоснования. Это может быть связано как с недостаточной информированностью репортеров о системе фармаконадзора в целом, так и с сохраняющимся недоверием к биоаналагам инсулина. Расхождения в оценке серьезности также могут быть частично обусловлены низким качеством репортирования НР без уточнения клинического контекста, деталей события и разрозненным репортированием отдель-

ных симптомов одного клинического события, а не целостным его представлением.

Для повышения точности оценки НР медицинскими специалистами необходимы образовательные инициативы в области фармаконадзора, улучшение качества описания случаев при заполнении СС, а также внедрение подходов, подразумевающих репортирование не отдельных разрозненных симптомов, а всего возможного симптомокомплекса, характерного для конкретного клинического состояния. Такой подход позволяет корректнее оценивать серьезность события с учетом клинического контекста.

## Литература / References

1. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical issues of drug safety, possibilities of improving pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
2. Литвиненко ТС, Сафроненко АВ, Макляков ЮС и др. Анализ спонтанных сообщений как «инструмент» фармаконадзора. *Биомедицина*. 2022;18(2):40–5. Litvinenko TS, Safronenko AV, Maklyakov YuS, et al. Analysis of spontaneous reports as a methodological pharmacovigilance tool. *Biomedicina*. 2022;18(2):40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>
3. Шаталова ОВ, Смусева ОН, Маслаков АС. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(2):123–6. Shatalova OV, Smuseva ON, Maslakov AS. Safety monitoring of antithrombotic therapy using spontaneous reports. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):123–6 (In Russ.). EDN: [PZKSDX](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45)
4. Костылева МН, Белоусов ЮБ, Грацианская АН и др. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):27–32. Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, et al. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):27–32 (In Russ.). EDN: [TAYDAX](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45)
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13042>
6. Калиева ДЕ, Тургамбаева АК, Керимбаева ЗА и др. Осведомленность о генерических препаратах среди медицинского персонала и пациентов. *Наука и здравоохранение*. 2021;5:236–47. Kalieva DE, Turgambayeva AK, Kerimbayeva ZA, et al. Awareness of generic drugs among healthcare professionals and patients: A literature review. *Science and Healthcare*. 2021;5:236–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.5.025>
7. Leitzen S, Dubrall D, Toni I, et al. Analysis of the reporting of adverse drug reactions in children and adolescents in Germany in the time period from 2000 to 2019. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247446>
8. Inch J, Watson MC, Anakwe-Ume S, et al. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*. 2012;35(10):807–18. <https://doi.org/10.1007/bf03261977>
9. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Costa Pereira A, et al. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(4):275–82. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12078>
10. Бондаренко ВА, Солянская ЮВ. Опрос фармацевтов в выявлении их вовлеченности и готовности участвовать в формировании потребительского выбора: актуализация дополнительного обучения. *Практический маркетинг*. 2024;(2):4–9. Bondarenko VA, Solyanskaya YuV. Survey of pharmacists to assess their involvement and willingness to participate in shaping consumer choice: Updating additional training. *Practical Marketing*. 2024;(2):4–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-3762-2024-2320-4-9>
11. Бондаренко ВА, Солянская ЮВ. Исследование трендов в поведении врачей, сотрудников первого стола и конечных потребителей в отношении различных аспектов фармацевтического рынка. *Практический маркетинг*. 2024;(4):31–8. Bondarenko VA, Solyanskaya YuV. Study of trends in the behavior of physicians, pharmacists and end consumers regarding various aspects of the pharmaceutical market. *Practical Marketing*. 2024;(4):31–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-3762-2024-4322-31-38>
12. Al Ameri MN, Whittaker C, Tucker A, et al. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK. *Transpl Int*. 2011;24(8):770–9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01268.x>
13. Mattioli F, Siri G, Castelli F, et al. Approval rating and opinion of outpatients and general practitioners toward generic drugs: A questionnaire-based real-world study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;(11):1423–33. <https://doi.org/10.2147/PPA.S126486>
14. Plessis L, Gómez A, García N, et al. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia—a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):751–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2223-5>
15. Putri RA, Ikawati Z, Rahmawati F, et al. An awareness of pharmacovigilance among healthcare professionals due to an underreporting of adverse drug reactions issue: A systematic review of the current state, obstacles, and strategy. *Curr Drug Saf*. 2024;19(3):317–31. <https://doi.org/10.2174/0115748863276456231016062628>
16. Shkrelis R, Dharmo K, Haloçi E, et al. Knowledge, attitude and practice towards pharmacovigilance and reporting of adverse drug reactions among health care professionals in Albania: A cross-sectional study. *Pak J Pharm Sci*. 2023;36(3):713–21. PMID: [37580918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37580918/).
17. Abu Hammour K, El-Dahiyat F, Abu Farha R. Health care professionals knowledge and perception of pharmacovigilance in a tertiary care teaching hospital in Amman, Jordan. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(3):608–13. <https://doi.org/10.1111/jep.12683>
18. Le TT, Nguyen TTH, Nguyen C, et al. Factors associated with spontaneous adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in Vietnam. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):122–7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13037>

19. Cervantes-Arellano MJ, Castelán-Martínez OD, Marín-Campos Y, et al. Educational interventions in pharmacovigilance to improve the knowledge, attitude and the report of adverse drug reactions in healthcare professionals: Systematic review and meta-analysis. *DARU J Pharm Sci.* 2024;32(1):421–34. <https://doi.org/10.1007/s40199-024-00508-z>
20. Li R, Curtis K, Van C, et al. Why hospital-based healthcare professionals do not report adverse drug reactions: A mixed methods study using the Theoretical Domains Framework. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(7):1165–75. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03326-x>
21. Ribeiro A, Lima S, Zampieri ME, et al. Filling quality of the reports of adverse drug reactions received at the Pharmacovigilance Centre of São Paulo (Brazil): Missing information hinders the analysis of suspected associations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1329–34. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1369525>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ильенков А.А.* – разработка методологии, сбор и анализ данных, работа с литературными источниками, написание исходного текста рукописи, формулировка выводов; *Филиппова А.В.* – значительный вклад в дизайн работы, критическое смысловое редактирование, анализ литературы, участие в формулировке выводов; *Туев И.К.* – значительный вклад в концепцию исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Драй Р.В.* – смысловое редактирование текста, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Ланцова Е.В.* – участие в обсуждении и формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Соответствие принципам этики.** Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Artem A. Ilyenkov* developed methodology, collected and analyzed data, reviewed literature, drafted the initial manuscript, and formulated conclusions. *Anastasia V. Philippova* significantly contributed to the study design, critically revised the manuscript, analyzed literature, and participated in formulating the conclusions. *Ilya K. Tuev* conceptualized the study and finally approved the manuscript for publication. *Roman V. Drai* critically revised the manuscript and finally approved the version for publication. *Elena V. Lantsova* participated in the discussion, formulated the conclusions and finally approved the version for publication.

**Ethics approval.** According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from the ethics approval process.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Ильенков Артем Александрович / Artem A. Ilyenkov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7455-8141>

**Филиппова Анастасия Владимировна, канд. мед. наук / Anastasia V. Philippova, Cand. Sci. (Med.)**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3499-4608>

**Туев Илья Константинович / Ilya K. Tuev**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9420-3381>

**Драй Роман Владимирович, канд. мед. наук / Roman V. Drai, Cand. Sci. (Med.)**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>

**Ланцова Елена Викторовна, канд. мед. наук / Elena V. Lantsova, Cand. Sci. (Med.)**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Поступила 30.09.2025

После доработки 21.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received September 30, 2025

Revised November 21, 2025

Accepted December 4, 2025