

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-2-13

УДК 614.2:616-006.6/616.31-07(574)

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С УСИЛЕНИЕМ ГЕПАТОСПЕЦИФИЧЕСКИМ КОНТРАСТНЫМ СРЕДСТВОМ – ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Л.К. КОШЕРБАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>,Ж.М. АМАНКУЛОВ², <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>,А.Р. КАЛЫМБЕТОВ³, <https://orcid.org/0000-0001-8046-7871>¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан,²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан,³ТОО «Kazakhstan Market Research Group», г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Введение. Рак печени входит в пятерку самых распространенных злокачественных новообразований печени и является второй по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. В настоящее время существует ряд потенциально излечивающих вариантов лечения на ранних стадиях заболевания, и, следовательно, выбор метода первичного диагностического метода играет критическую роль.

Цель исследования. Оценка экономической эффективности и влияния на бюджет здравоохранения Республики Казахстан применения магнитно-резонансной томографии с усилением гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой (МРТ с GA) по сравнению с применением мультифазной компьютерной томографии (КТ) с контрастированием и магнитно-резонансной томографии с усилением гадолинийсодержащими контрастными средствами (МРТ с Gd) для первичной диагностики у пациентов с высоким риском развития ГЦК.

Методы. Была построена математическая модель «дерево решений» для оценки затрат и сравнения экономической эффективности применения МРТ с GA, КТ и МРТ с внеклеточными контрастными средствами в качестве первичного диагностического метода у пациентов с подозрением на ГЦК. Был проведен анализ влияния на бюджет из расчета на 1000 пациентов в год, и проанализировано соотношение стоимости и эффективности, т.е. вероятности успешной диагностики каждой стратегии. Неопределенность параметров модели была оценена путем проведения вероятностного анализа чувствительности.

Результаты. В базовом сценарии модели показатели эффективности для сравниваемых стратегий различались и составили 0,811, 0,861 и 0,903 для применения КТ с контрастированием, МРТ с Gd и МРТ с GA соответственно. Затраты на постановку окончательного диагноза, ассоциированные с МРТ с GA, были сопоставимы с затратами при применении МРТ с Gd (119 209 тенге и 114 255 соответственно) и гораздо ниже затрат, связанных с применением КТ (152 409 тенге). Вероятностный анализ чувствительности для анализа «затраты-эффективность» показал неизменные результаты в подавляющем большинстве итераций.

Обсуждение результатов. Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия МРТ с GA является доминирующей стратегией по сравнению с КТ, т.е. более рентабельной стратегией для диагностики ГЦК у пациентов с выявленными очаговыми поражениями печени. Что касается сравнения затрат-эффективности МРТ с GA в сравнении с МРТ с Gd по итогам данного анализа первая является более дорогой и более эффективной, однако, расчеты затрат следует рассматривать в контексте соответствующих конечных точек и интерпретировать с учетом конечных целей визуализации у пациентов с подозрением на ГЦК.

Выводы. Стратегия МРТ с GA является клинически эффективной и рентабельной стратегией для первичной диагностики ГЦК по сравнению с КТ с контрастированием и традиционной МРТ с контрастным усилением гадолинийсодержащими контрастными средствами. Полученные данные о клинической и экономической эффективности МРТ с GA и потенциальную экономию для бюджета здравоохранения, ассоциированную с ней, а также ее неинвазивный характер, следует учитывать при ведении пациентов группы риска в впервые выявленными очаговыми поражениями печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, МРТ с контрастным усилением гадоксетовой кислотой, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, дерево решений.

Для цитирования: Кошербаева Л.К., Аманкулов Ж.М., Калымбетов А.Р. Клинико-экономическая эффективность применения магнитно-резонансной томографии с усилением гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан // Медицина (Алматы). 2023;1(233):2-13. doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-2-13.

Контакты: Кошербаева Ляззат, PhD, ассоциированный профессор, зав. кафедрой политики и менеджмента в здравоохранении, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: klk.lyazzat@gmail.com

Contacts: Lyazzat Kosherbayeva, PhD, ass. prof., Head of health policy and management department of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: klk.lyazzat@gmail.com

Поступила: 01.02.2023

Принята: 17.03.2023

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ
ЖАҒДАЙЫНДА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ КАРЦИНОМАНЫ
ДИАГНОСТИКАЛАУ ҮШІН ГАДОКСЕТ ҚЫШҚЫЛЫ
ГЕПАТОСПЕЦИФИКАЛЫҚ КОНТРАСТЫҚ ҚҰРАЛДЫ КҮШЕЙТУ НЕГІЗІНДЕГІ
МАГНИТТИ-РЕЗОНАНСТЫҚ ТОМОГРАФИЯНЫ
ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Л.К. КӨШЕРБАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>,

Ж.М. АМАНҚҰЛОВ², <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>,

А.Р. ҚАЛЫМБЕТОВ³, <https://orcid.org/0000-0001-8046-7871>

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

³«Kazakhstan Market Research Group» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Бауыр қатерлі ісігі бауырдың ең көп таралған қатерлі ісіктерінің бестігіне кіреді және бүкіл әлемде онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітімнің екінші себебі болып табылады. Қазіргі уақытта аурудың ерте кезеңдерінде емдеудің бірқатар ықтимал емдік нұсқалары бар, сондықтан бастапқы диагностикалық әдісті таңдау маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты. ГЦК-ның жоғары қауіп топтағы науқастарда біріншілік диагностика әдісінің тиімділігін арттыру мақсатында құрамына гадоксет қышқылы (МРТ ГА мен) кіретін гепатоспецификалық контраст көмегімен жасалатын МРТ немесе контраст көмегімен жасалатын мультифазалы КТ және құрамында гадолиний бар контрастпен күшейтілген МРТ (мрт гд) әдістерін салыстырып, ҚР-ның Денсаулық сақтау жүйесіндегі бюджетке экономикалық тиімділіктерін бағалау.

Әдістері. ГЦК күдікті пациенттерде бастапқы диагностикалық әдіс ретінде МРТ-ны ГА-мен, КТ және МРТ-ны жасушадан тыс контрасты заттармен қолданудың экономикалық тиімділігін бағалау және салыстыру үшін "шешім ағашы" математикалық моделі жасалды. Бюджетке тигізетін әсеріне талдау жасалды, яғни жылына 1000 пациентке талдау жүргізілді және шығындар мен тиімділіктің арақатынасы, әр стратегияны жемісті диагностикалау ықтималдығы талданды. Сезімталдықтың ықтималдық талдауын жүргізу арқылы модельдің белгісіз көрсеткіштері бағаланды.

Нәтижелері. Модельдің негізгі сценарийінде салыстырылатын стратегиялардың тиімділік көрсеткіштері сәйкесінше контрастты КТ, Gd-мен МРТ және ГА-мен МРТ қолдану үшін 0,811, 0,861 және 0,903 болды. Қорытынды диагноз қоюға арналған шығындар ГА-мен МРТ-мен байланысты Gd-мен МРТ-ны қолдану кезіндегі шығындармен (тиісінше 119 209 теңге және 114 255 теңге) және КТ-ны қолданумен байланысты шығындардан (152 409 теңге) әлдеқайда төмен болды. Шығындар мен тиімділікті талдауға арналған сезімталдықтың ықтималдық талдауы итерациялардың басым көпшілігінде өзгеріссіз нәтиже көрсетті.

Нәтижелерді талқылауы. Шығындар-тиімділік талдауы ГА бар МРТ стратегиясы КТ-мен салыстырғанда басым стратегия екенін көрсетті, яғни бауырдың фокальды зақымдануы анықталған науқастарда НСС диагностикасының үнемді стратегиясы. Осы талдаудың нәтижелері бойынша МРТ-мен Gd-мен салыстырғанда МРТ-ның шығын-тиімділігін ГА-мен салыстыруға келетін болсақ, біріншісі қымбатырақ және тиімдірек, алайда шығындар есептеулерін тиісті соңғы нүктелер контекстінде қарастырып, ГЦК-ға күдікті пациенттердегі бейнелеудің соңғы мақсаттарын ескере отырып түсіндіру керек.

Қорытынды. ГА бар МРТ стратегиясы контрасты КТ-мен және құрамында гадолиний бар контрасты құралмен күшейтілуі кәдімгі МРТ-мен салыстырғанда ГЦК бастапқы диагностика үшін клиникалық тиімді және үнемді стратегия болып табылады. ГА бар МРТ клиникалық және экономикалық тиімділігі және онымен байланысты денсаулық сақтау бюджеті үшін ықтимал үнемдеу, сондай-ақ оның инвазивті емес сипаты туралы нәтижелер бауырдың фокальды зақымдануы алғаш анықталған қауіп тобындағы пациенттерді басқару кезінде ескерілуі керек.

Негізгі сөздер: гепатоцеллюлярлы карцинома, гадоксет қышқылының контрасты күшейтілген МРТ, шығындар тиімділігін талдау, бюджетке әсерді талдау, шешім ағашы.

Дәйексөз үшін: Көшербаева Л.К., Аманқұлов Ж.М., Қалымбетов А.Р. Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау жүйесі жағдайында гепатоцеллюлярлы карциноманы диагностикалау үшін гадоксет қышқылы гепатоспецификалық контрастық құралды күшейту негізіндегі магнитті-резонанстық томографияны қолданудың клиникалық-экономикалық тиімділігі // Медицина (Алматы). 2023;1(233):2-13. doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-2-13.

SUMMARY

THE CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF THE HEPATOSPECIFIC GADOXETIC ACID-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING MAGNETIC RESONANCE FOR THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE CONDITIONS OF THE HEALTH CARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

LK KOSHERBAEVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>,
ZM AMANKULOV², <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>,
AP KALYMBETOV³, <https://orcid.org/0000-0001-8046-7871>

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Kazakhstan Market Research Group, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Liver cancer is one of the five most common malignant neoplasms of the liver and is the second leading cause of death from cancer worldwide. Currently, there are several potentially curative treatment options in the early stages of the disease and, therefore, the choice of the primary diagnostic method plays a critical role.

Objectives. The aim of this study is to evaluate the cost-effectiveness and impact on the healthcare budget of the Republic of Kazakhstan of the use of magnetic resonance imaging with enhancement of hepatospecific contrast agent gadoxetic acid (MRI with GA) compared with the use of multiphase computed tomography (CT) with contrast and magnetic resonance imaging with enhancement with gadolinium-containing contrast agents (MRI with Gd) for primary diagnosis in patients at high risk of developing HCC.

Methods. A mathematical decision tree model was constructed to estimate costs and compare the cost-effectiveness of using MRI with GA, CT, and MRI with extracellular contrast agents as the primary diagnostic modality in patients with suspected HCC. A budget impact analysis was performed per 1000 patients per year, and the cost-effectiveness ratio, i.e., the likelihood of successful diagnosis of each strategy, was analyzed. The uncertainty of the model parameters was assessed by performing a probabilistic sensitivity analysis.

Results. In the baseline scenario of the model, the performance scores for the compared strategies were different and were 0.811, 0.861, and 0.903 for contrast-enhanced CT, Gd MRI, and GA MRI, respectively. The costs of making a final diagnosis associated with MRI with GA were comparable to the costs of using MRI with Gd (119,209 tenge and 114,255, respectively) and much lower than the costs associated with the use of CT (152,409 tenge). Probabilistic sensitivity analysis for cost-effectiveness analysis showed consistent results in most iterations.

Discussion. Cost-effectiveness analysis showed that the strategy of MRI with GA is the dominant strategy compared to CT, i.e., a more cost-effective strategy for diagnosing HCC in patients with identified focal liver lesions. Regarding the cost-effectiveness comparison of MRI with GA versus MRI with Gd, the former is more expensive and more effective in this analysis, however, cost calculations should be considered in the context of the relevant endpoints and interpreted with regard to the final goals of imaging in patients with suspected HCC.

Conclusions. The GA MRI strategy is a clinically effective and cost-effective strategy for the primary diagnosis of HCC compared to contrast-enhanced CT and traditional gadolinium-enhanced MRI. The data obtained on the clinical and cost-effectiveness of MRI with GA and the potential savings for the healthcare budget associated with it, as well as its non-invasive nature, should be considered in the management of patients at risk with newly diagnosed focal liver lesions.

Keywords: hepatocellular carcinoma, gadoxetic acid-enhanced, MRI, cost effectiveness analysis, budget impact analysis, decision tree.

For reference: Kosherbaeva LK, Amankulov ZM, Kalymbetov AP. The clinical and economic effectiveness of the hepatospecific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in the conditions of the health care system of the Republic of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;1(233):2-13. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-233-1-2-13.

Введение

Рак печени является пятым по распространенности видом рака и второй по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире [1]. По данным Казахстанского научно-исследовательского института онкологии и радиологии в 2020 году был зарегистрирован 861 случай (543 у мужчин и 318 у женщин) первичных злокачествен-

ных новообразований (ЗН) печени [2]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным типом рака печени, представляя около 95% первичных раков печени [3]. Хронические заболевания печени, протекающие длительно и характеризующиеся воспалением печени, последующим фиброзом и аберрантной регенерацией гепатоцитов, могут вызвать цирроз печени, который по

некоторым данным присутствует у 90% пациентов с ГЦК [1]. Около 90% ГЦК связаны с известной этиологией, чаще всего это хронический вирусный гепатит В или С, чрезмерное употребление алкоголя (алкогольная болезнь печени) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [4].

Варианты лечения, доступные для пациентов с ГЦК, частично зависят от функционального статуса печени. Выбор становится более ограниченным с увеличением степени дисфункции печени. Прогноз пациентов с ГЦК сильно зависит от стадии заболевания. Выбор потенциально излечивающих вариантов лечения на ранних стадиях заболевания относительно широк, и, следовательно, долгосрочный прогноз у этих пациентов может быть хорошим. На очень ранней стадии заболевания (BCLC 0)¹ 5-летняя выживаемость составляет от 70 до 90%, а на ранней стадии (BCLC A) – от 50 до 70% [5]. На промежуточных и поздних стадиях заболевания выбор вариантов лечения более ограничен и в основном направлен на увеличение продолжительности жизни и уменьшение бремени симптомов заболевания. Соответственно, показатели выживаемости значительно ниже; прогноз у пациентов с запущенным заболеванием особенно неблагоприятный, со средней выживаемостью <12 мес. В Казахстане показатель 5-летней выживаемости при ЗН печени составляет 26,2%, что является минимальным показателем среди всех видов рака [2].

Диагноз ГЦК может быть установлен неинвазивным путем по рентгенологическому признаку, выявляемому при динамической компьютерной томографии (КТ) печени или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1, 6, 7]. Классическим рентгенологическим признаком является контрастное усиление очагового поражения печени в артериальную фазу и «вымывание» в порто-венозную фазу на КТ или МРТ при применении внеклеточного контрастного средства.

В течение последнего десятилетия гепатоспецифические контрастные средства для МРТ были признаны важными инструментами для выявления небольших ГЦК и характеристики очаговых поражений печени [8-10]. Гадоксетовая кислота (гадолиний-этоксibenзил-диэтиленetriамин пентауксусная кислота; Gd-EOB-DTPA; Примовист, Байер АГ, Лехеркузен, Германия), широко используемое гепатоспецифическое контрастное средство, которое выводится с желчью и мочой в соотношении, приблизительно равном 1:1. Свойство достаточной гепатобилиарной экскреции позволяет визуализировать гепатобилиарную фазу (ГБФ), которая достигается примерно через 20 минут после введения препарата и демонстрирует выраженный контраст между злокачественным очаговым поражением и окружающей тканью печени [11]. В настоящее время использование МРТ с GA для оценки случайно обнаруженных гиперваскулярных очаговых поражений печени увеличилось и начало заменять КТ или обычную МРТ печени с использованием внеклеточных контрастных средств.

Применение МРТ с GA для диагностики рака печени рекомендовано ведущими клиническими руководствами, в том числе Азиатско-Тихоокеанским клиническим руководством [12], клиническими рекомендациями Европейской Ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [1], рекомендациями Японского общества гепатологов [13], практическими рекомендациями Американской ассоциации изучения заболеваний [7] и Корейской группы по изучению рака печени Национального онкологического центра Кореи [14].

Информация об экономической эффективности, сравнивающая МРТ с GA, КТ и традиционную МРТ для диагностики ГЦК, может внести вклад в стандартизированное ведение пациентов с подозрением на ГЦК, основанное на доказательствах. С этой целью были проанализированы затраты и изучена эффективность трех различных диагностических стратегий, используемых для первичной диагностики ГЦК, путем проведения анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет. Насколько известно авторам, в Казахстане ранее не предпринималось попыток проанализировать экономическую эффективность МРТ с GA для диагностики ГЦК.

МЕТОДЫ

Обзор модели

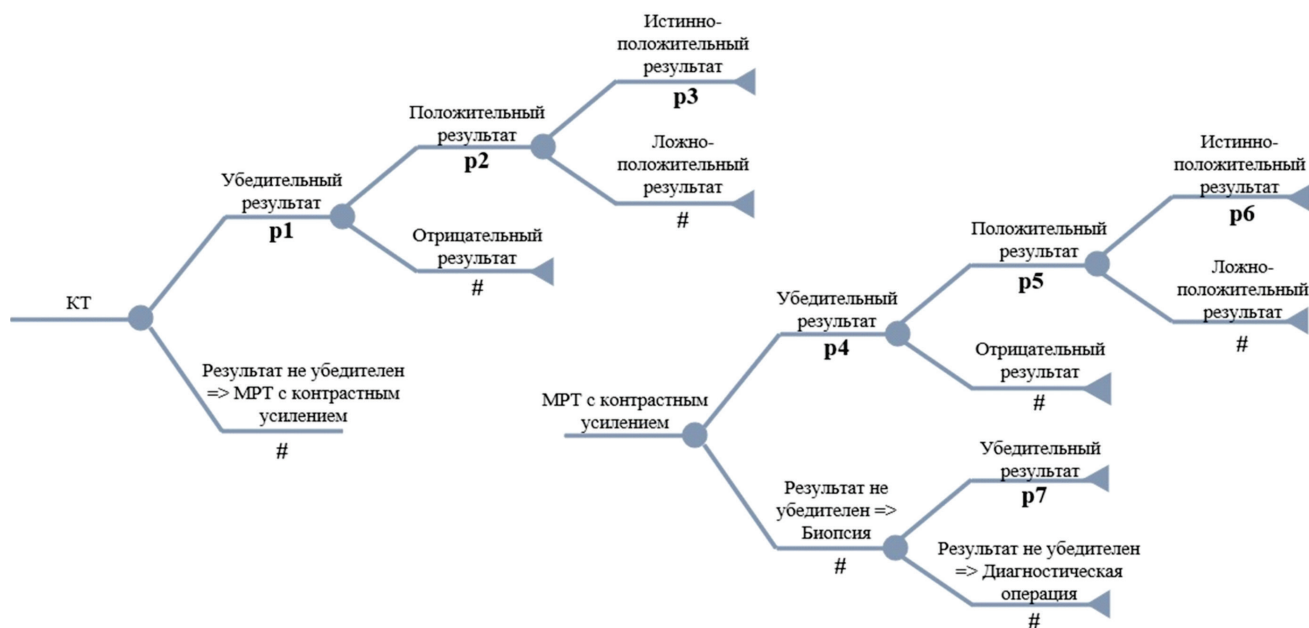
Была разработана модель «дерево решений» с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel® и надстройки Simple Decision Tree для оценки ожидаемых затрат и результатов, связанных с диагностическими стратегиями, используемыми для случайно обнаруженных гиперваскулярных очаговых поражений печени, с подозрением на ГЦК. Эта модель была разработана для имитации групп пациентов высокого риска развития ГЦК с впервые выявленным очаговым поражением печени размером 1 см и более, в соответствии с диагностическим алгоритмом, представленным в клиническом протоколе, одобренном Протоколом №57 Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 07 марта 2019 года. В модели «дерево решений» в качестве отправной точки используются пациенты, которым требуется визуализация опухоли с последующей верификацией диагноза (рис.1). В исследовании сравниваются три основные диагностические стратегии, т.е. 1) стратегия мультифазной КТ с контрастированием, 2) стратегия МРТ с усилением гадолинийсодержащими контрастными средствами, и 3) стратегия МРТ с усилением гепатоспецифическим контрастным средством гадоксетовой кислотой для начальной диагностики у пациентов с высоким риском развития ГЦК.

Модель подразумевает применение одной из сравниваемых диагностических техник, каждая из которых может привести к окончательному результату либо к неубедительному результату. Если КТ или МРТ может окончательно диагностировать ГЦК, дальнейшие диагностические тесты не проводятся. Если результат КТ не позволяет установить диагноз, проводится дополнительная визуализация с применением МРТ с Gd. Если МРТ дает неубедительный результат, пациентам проводится чрескожная биопсия печени. В свою очередь, чтобы максимально имитировать реальную клиническую практику в этой модели, если результат чрескожной биопсии убедителен, дальнейшие диагностические тесты не проводятся, а пациентам с неубедительным результатом биопсии проводится диагностическая операция для постановки окончательного диагноза (рис. 1).

Вероятности переходов

Для получения вероятностей перехода для "дерева решений" были проанализированы доступные опубликованные данные. Вероятности перехода, использованные для каждого узла шансов в анализе, представлены в таблице 1.

¹Классификация рака печени Барселонской клиники (BCLC)



- p1 Вероятность постановки/установления окончательного диагноза при применении КТ с контрастированием,
 p2 Вероятность положительного результата при применении КТ с контрастированием,
 p3 Вероятность положительного результата при наличии ГЦК (чувствительность КТ с контрастированием),
 p4 Вероятность постановки/установления окончательного диагноза при применении МРТ с контрастным усилением,
 p5 Вероятность положительного результата при применении МРТ с контрастным усилением,
 p6 Вероятность положительного результата при наличии ГЦК (чувствительность МРТ с контрастным усилением),
 p7 Вероятность окончательного диагноза при биопсии, # 1 минус сумма других вероятностей в случайном узле

Рисунок 1 - Схема принятия решений для пациентов из группы риска с подозрением на ГЦК

Таблица 1 - Вероятности перехода, использованные в анализе базового сценария

Параметр модели	Среднее значение	Распределение, использованное для вероятностного анализа чувствительности	Ссылка на источник
КТ с контрастированием			
Вероятность постановки/установления окончательного диагноза при применении КТ с контрастированием	0,561	Бета	[15]
Вероятность положительного результата при наличии ГЦК (чувствительность КТ с контрастированием)	0,713		[18]
Вероятность отрицательного результата при отсутствии ГЦК (специфичность КТ с контрастированием)	0,918		[18]
Вероятность положительного результата при применении КТ с контрастированием	0,708		
МРТ с Gd			
Вероятность постановки/установления окончательного диагноза при применении МРТ с Gd	0,833	Бета	[16]
Вероятность положительного результата при наличии ГЦК (чувствительность МРТ с Gd)	0,796		[18]
Вероятность отрицательного результата при отсутствии ГЦК (специфичность МРТ с Gd)	0,931		[18]
Вероятность положительного результата при применении МРТ с Gd	0,790		
МРТ с GA			
Вероятность постановки/установления окончательного диагноза при применении МРТ с GA	0,978	Бета	[17]
Вероятность положительного результата при наличии ГЦК (чувствительность МРТ с GA)	0,881		[18]
Вероятность отрицательного результата при отсутствии ГЦК (специфичность МРТ с GA)	0,926		[18]
Вероятность положительного результата при применении МРТ с GA	0,874		
Другие параметры			
Вероятность наличия ГЦК (распространенность)	0,991	Бета	[19]
Вероятность окончательного диагноза при биопсии	0,952	Бета	[20]

В узлах первого шанса для КТ с контрастированием, МРТ с Gd и МРТ с GA в дереве решений были получены два случайных события, которым была присвоена вероятность постановки окончательного диагноза и вероятность неубедительного результата соответственно, основанная на результатах доступных исследова-

ний [15, 16, 17]. Для расчетов чувствительности и специфичности сравниваемых технологий для диагностики ГЦК использовались данные из опубликованного в 2017 году систематического обзора и метаанализа Duncan с соавт. [18]. Вероятность положительного результата вычислялась по формуле:

$$P(T+) = (Sensitivity) \times (Prevalence) + (1 - Specificity) \times (1 - Prevalence)$$

где P(T+) – вероятность положительного результата, Sensitivity- чувствительность (доля положительных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые). Prevalence – распространенность, Specificity – специфичность (доля отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые).

Вероятность наличия ГЦК (распространенность) была взята из систематического обзора Egta с соавт. [19]. Данные о вероятности постановки окончательного диагноза при биопсии были получены из исследования, проведенного Childs с соавт. [20].

Затраты

Затраты оценивались с позиции плательщика в системе здравоохранения Казахстана (табл. 2). Рассматривались только прямые медицинские затраты. Данные о стоимости вмешательств, использованные в проведенном анализе дерева решений, были получены из приказа исполняющего обязанности министра здравоохранения РК от 30 октября 2020 года №КР ДСМ-170 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» [21], а также данных Портала

ценообразования РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий». За стоимость контрастных средств были взяты предельные установленные цены согласно приказу министра здравоохранения РК от 4 сентября 2021 года № КР ДСМ-96. «Об утверждении предельных цен на международное непатентованное наименование лекарственного средства или техническую характеристику медицинского изделия в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и(или) в системе обязательного социального медицинского страхования», а также предельные цены, опубликованные в приказе министра здравоохранения РК от 9 января 2023 года «О внесении изменений в приказ министра здравоохранения РК от 5 августа 2021 года №КР ДСМ-77 «Об утверждении предельных цен на торговое наименование лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и(или) в системе обязательного социального медицинского страхования» [22, 23]. За стоимость контрастных средств на основе гадолиния было взято среднее значение цен на контрастные средства, зарегистрированные и разрешенные к применению на территории Казахстана (табл. 2а). Все затраты выражены в национальной валюте.

Таблица 2 - Затраты, использованные в модели

Параметр модели	Затраты (тенге)	Распределение, использованное для вероятностного анализа чувствительности	Ссылка на источник
Компьютерная томография с контрастированием ^а	28 377	Гамма	[21]
МРТ с усилением гадолинийсодержащими контрастными средствами ^б	45 134	Гамма	[21]
Магнитнорезонансная томография с контрастным усилением гадокетовой кислотой ^в	91 405	Гамма	[21]
Чрескожная аспирация печени	221 982	Гамма	[21]
Открытая биопсия печени	295 967	Гамма	[21]

^аСтоимость контрастного вещества учтена в тарифе на услуги компьютерной томографии,

^бСтоимость тарифа на МРТ + средняя предельная стоимость на гадолинийсодержащее контрастное средство,

^вСтоимость тарифа на МРТ + предельная стоимость на Примовист.

Таблица 2а - Расчет затрат на контрастные средства

Наименование контрастного вещества	Единица измерения	Предельная цена по МНН (тенге)	Средняя стоимость за 1 введение (тенге)	Ссылка на источник
Гадодиамид	раствор для внутривенного введения 0,5 ммоль/мл 15 мл, флакон	10 530,74	12 057,28	[22]
Гадопентетовая кислота	раствор для внутривенного введения 15 мл, флакон	7 719,63		
Гадобутрол	раствор для внутривенного введения 1 ммоль/мл 7,5 мл, шприц	17 921,47		
Гадоксетовая кислота	раствор для внутривенного введения 0,25 ммоль/мл, шприц	58 327,50	58 327,50	приказ МЗ РК от 9 января 2023 года №2 «О внесении изменения в приказ МЗ РК от 5 августа 2021 года №КР ДСМ-77» [23]

Оценка эффективности

Основная цель каждой оцениваемой диагностической стратегии состоит в том, чтобы правильно диагностировать ГЦК и избежать проведения инвазивных вмешательств в диагностических целях. За основной критерий эффективности была принята правильная постановка диагноза. Таким образом, истинно положительный и истинно отрицательный результаты, полученные с использованием КТ/МРТ, оценивались как 1, т.е. верный диагноз с помощью КТ/МРТ. Когда окончательный диагноз был неправильным (ложноположительным) или был установлен путем чрескожной биопсии или хирургическим путем из-за неубедительных результатов КТ или МРТ, присваивалось значение 0, т.е. неверный диагноз по результатам КТ/МРТ.

Анализ «затраты-эффективность»

После расчета общих затрат на пациентов были рассчитаны показатели затраты-эффективности (cost-effectiveness ratio (CER)) и инкрементальные показатели затраты-эффективности (incremental cost-effectiveness ratio (ICER)). Стратегии были расположены в соответствии с возрастающими затратами. Коэффициент CER для каждой сравниваемой стратегии рассчитывался по формуле:

$$CER = \frac{C}{E},$$

где C – затраты сравниваемых схем, E – эффективность сравниваемых схем.

Далее, ICER был получен путем деления разницы в ожидаемых общих затратах на разницу в эффективности по формуле:

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0},$$

где C – затраты сравниваемых схем, E – эффективность сравниваемых схем.

Анализ чувствительности

Так как обычно существует неопределенность, связанная со значениями входных параметров экономической модели, которые могут быть получены в результате клинических испытаний, наблюдательных исследований или, в некоторых случаях, заключения экспертов, в базовом анализе (анализе базового сценария) используется точечная оценка каждого значения входного параметра. В вероятностном анализе эти параметры представлены в виде распределений вокруг точечной оценки, которые можно суммировать с использованием нескольких параметров (таких как среднее значение и стандартное отклонение для нормального распределения). Вероятностный анализ чувствительности (Probabilistic sensitivity analysis (PSA)) – это метод, используемый в экономическом моделировании, который позволяет разработчику модели количественно оценить уровень достоверности результатов анализа по отношению к неопределенности входных данных модели. В PSA набор значений входных параметров выбирается путем случайной выборки из каж-

дого распределения, и модель «запускается» для получения выходных данных (затраты и последствия для здоровья), которые сохраняются. Это повторяется много раз (обычно от 1 000 до 10 000), в результате чего получается распределение результатов, которое можно изобразить в виде графика и проанализировать.

Чтобы оценить надежность результатов анализа «затраты-эффективность», было исследовано широкое распределение неопределенных параметров, с использованием вероятностного анализа чувствительности. Для параметризации вероятностей переходов и значений эффективности использовалось бета-распределение. Для экономических параметров модели применялось гамма-распределение. Количество итераций модели было ограничено 1 000.

Анализ влияния на бюджет

В анализе влияния на бюджет учитывались только прямые медицинские затраты. Для расчетов была использована симулируемая когорта размером 1000 пациентов. При этом проанализированы сценарии, в которых 100% пациентов проводится исследование КТ или МРТ с Gd, и моделируемый сценарий, в котором 100% пациентов проводится исследование с помощью МРТ с GA. Анализ влияния на бюджет выполнялся по следующей формуле:

$$ABV = C_{\text{КТ или МРТ с Gd}} - C_{\text{МРТ с GA}}$$

где АВВ – разница в суммарных затратах при использовании КТ или МРТ с Gd по сравнению с МРТ с GA у когорты из 1000 пациентов, тенге; $C_{\text{КТ или МРТ с Gd}}$ – суммарные затраты на когорты пациентов, которым проводится исследование с применением КТ с контрастированием или МРТ с Gd, тенге; $C_{\text{МРТ с GA}}$ – суммарные затраты на когорту пациентов, которым проводится исследование с помощью МРТ с GA, тенге.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа базового сценария представлены в таблицах 4а и 4б. Общие ожидаемые затраты на постановку диагноза ГЦК составили 152 409 тенге для стратегии КТ с контрастированием, 114 255 тенге для стратегии традиционной МРТ с усилением внеклеточными контрастными средствами и 119 209 тенге для стратегии МРТ с GA. Показатели эффективности применения КТ с контрастированием, МРТ с Gd и МРТ с GA составили 0,811, 0,861 и 0,903 соответственно. Иными словами, в моделируемых когортах из 1 000 пациентов с подозрением на ГЦК при применении КТ с контрастированием, МРТ с Gd или МРТ с GA в качестве первичного метода диагностики удалось поставить правильный диагноз, не прибегая к инвазивным методам диагностики в 811, 861 и 903 случаях соответственно (табл. 3). Следует также отметить, что при использовании МРТ с GA наблюдалось наименьшее количество пропущенных случаев ГЦК, а именно 62 случая против 149 при применении КТ и против 106 случаев при применении МРТ с Gd (рис. 2).

Таблица 3 - Результаты анализа эффективности

Метод диагностики	Число случаев правильного диагноза ГЦК	Число случаев неправильной диагностики ГЦК	Число пропущенных случаев ГЦК	Число случаев правильной диагностики отсутствия ГЦК
КТ	371	39	149	441
МРТ с Gd	414	33	106	447
МРТ с GA	458	36	62	444

Таблица 4а - Результаты анализа эффективности затрат

Метод диагностики	Затраты (тенге)	Эффективность	Затраты/Эффективность (CER)
КТ	152 409	0,811	187 834
MPT с Gd	114 255	0,861	132 692
MPT с GA	119 209	0,903	132 072

Таблица 4б - Интерпретация результатов эффективности затрат - инкрементальный показатель затраты-эффективности (ICER)

	КТ	MPT с Gd	MPT с GA
Vs КТ	-	Доминирует	Доминирует
Vs MPT с Gd	Менее эффективна и более затратна	-	Затраты-эффективность (более эффективна и более затратна)
Vs MPT с GA	Менее эффективна и более затратна	Затраты-эффективность (менее эффективна и менее затратна)	

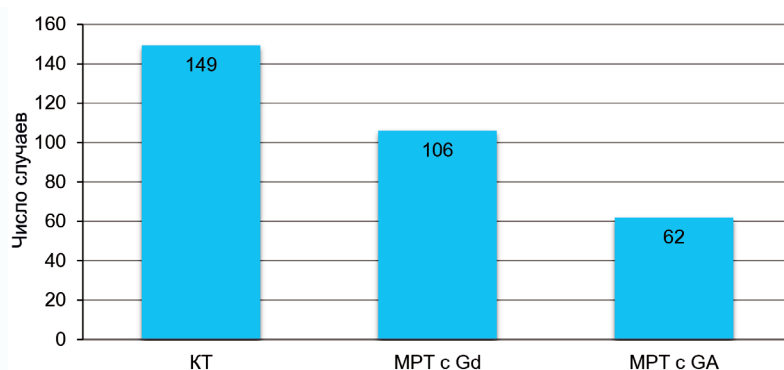


Рисунок 2. Результаты анализа эффективности: число пропущенных случаев ГЦР на 1000 обследованных пациентов с высоким риском ГЦК

Анализ экономической эффективности показал, что применение MPT с GA имеет показатель отношения затрат к эффективности (cost-effectiveness ratio): 132 072 тенге против 187 834 тенге для КТ и 132 692 тенге для MPT с Gd. Полученные инкрементальные показатели затраты-эффективности свидетельствуют о том, что MPT с GA доминирует над КТ с контрастированием (ICER = -364 034 тенге). ICER для MPT с GA в сравнении с MPT с Gd составил 119 209 тенге (табл. 4а и 4б). Таким образом, анализ экономической эффективности также показывает, что MPT с GA, так же, как и MPT с Gd, является более предпочтительной стратегией в сравнении с КТ с контрастированием.

Результаты анализа влияния на бюджет

Результаты проведенного анализа влияния на бюджет трех сравниваемых методов диагностики

из расчета на 1000 пациентов в год представлены на рисунке 3. Согласно полученным результатам, у пациентов группы риска с подозрением на ГЦК использование MPT с GA, несмотря на более высокую стоимость в сравнении с КТ с контрастированием, приводит к экономии денежных средств за счет более лучших показателей чувствительности и соответственно снижения затрат на дополнительные диагностические мероприятия. Так, анализ показал, что применение MPT с GA вместо КТ позволит сэкономить 33 199 859 тенге в год. Сравнение применения MPT с GA с применением MPT с Gd может привести к увеличению прямых медицинских затрат на 3% или на 4 954 061 тенге.

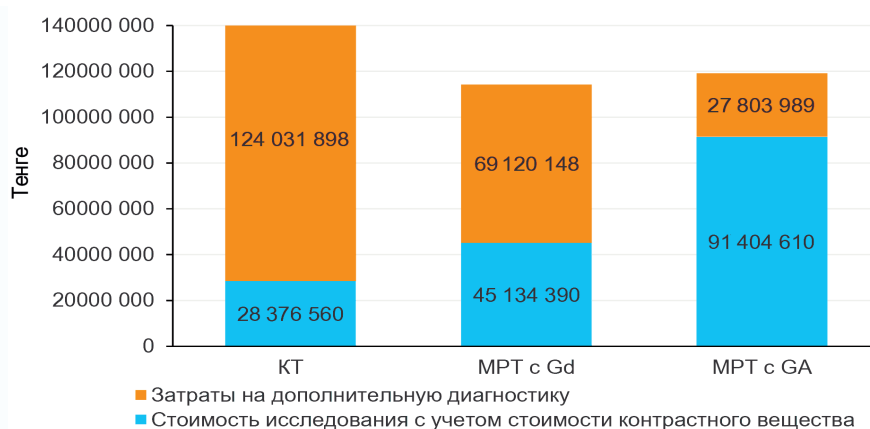


Рисунок 3. Результаты анализа влияния на бюджет из расчета на 1000 пациентов в год (тенге)

Результаты анализа чувствительности

Результаты вероятностного анализа чувствительности, проведенного для результатов анализа «затраты-эффективность», отображены в виде диаграмм рассеянности, представленных на рисунке 4, и свидетельствуют о высокой сте-

пени надежности и достоверности полученных результатов моделирования. В подавляющем большинстве симуляций MPT с GA доминировала по сравнению с КТ. Максимальные значения показателя ICER для MPT с GA против MPT с Gd не превышали 80000 тенге за единицу эффективности.

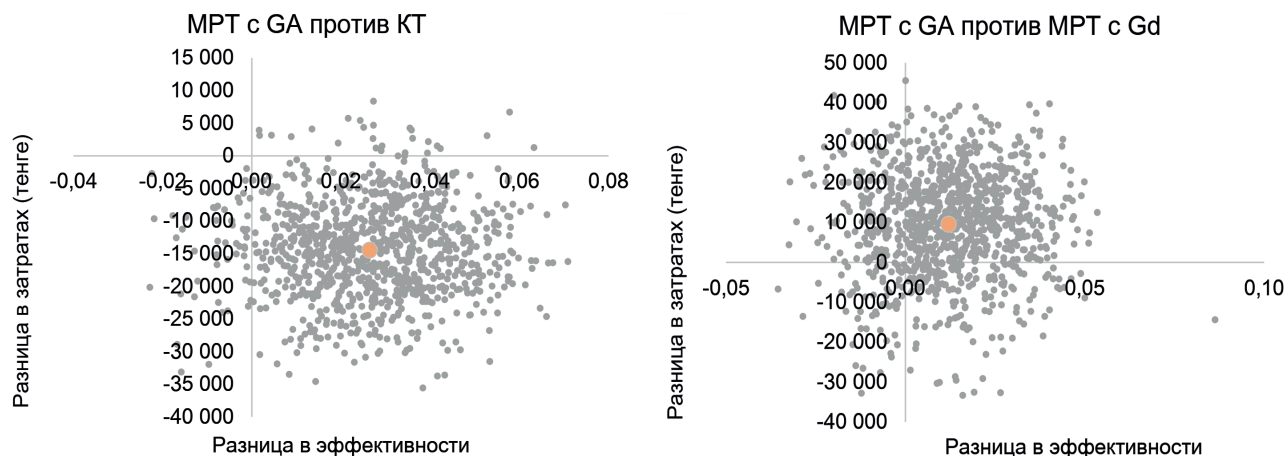


Рисунок 4 - Результаты вероятностного анализа чувствительности модели

Проведенный однофакторный анализ чувствительности для результатов анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет демонстрирует, что снижение стоимости гадооксевой кислоты на 10% выводит данный препарат на лидирующую позицию

по показателю затраты-эффективности по сравнению с обоими компараторами. Так, ICER MPT с GA против MPT с Gd при стоимости первого на уровне 52 495 тенге за 1 введение принимает отрицательные значения и свидетельствует о доминировании (табл. 5).

Таблица 5 - Результаты однофакторного анализа чувствительности модели (тенге)

Сценарий	Гадооксоевая кислота: стоимость за 1 введение	ICER MPT с GA против MPT с Gd	Оценка влияния на бюджет на 1000 пациентов в год			
			в сравнении с КТ (абс)	в сравнении с MPT с Gd (абс)	в сравнении с КТ (%)	в сравнении с MPT с Gd (%)
Базовый сценарий	58 328	119 229	-33 199 859	4 954 061	-22%	3,3%
-5%	55 411	49 041	-36 116 234	2 037 686	-23,7%	1,3%
-10%	52 495	-21 147	-39 032 609	-878 689	-25,6%	-0,6%
-15%	49 578	-91 335	-41 948 984	-3 795 064	-27,5%	-2,5%
-17%	48 412	-119 410	-38 153 921	-4 961 614	-28,3%	-3,3%

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью проведения оценки сравнительной экономической эффективности, в данном исследовании, были проанализированы прямые медицинские затраты в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан для трех различных стратегий визуализации (КТ, MPT с Gd и MPT с GA) у пациентов с подозреваемой ГЦК. Почти во всех сценариях общие затраты на диагностику наиболее высокими были при применении КТ в качестве начальной процедуры визуализации. Стратегии MPT с Gd и MPT с GA, несмотря на то, что являются более дорогими методами визуализации по сравнению с КТ, в итоге приводили к снижению общих затрат на 25% и 22% соответственно. Это связано с тем, что пациенты в группах MPT с Gd и MPT с GA меньше нуждались в дополнительной визуализации и инвазивных методах диагностики для постановки диагноза и последующего принятия решения о выборе лечения. Было подсчитано, что применение MPT с GA в качестве начальной процедуры визуализации у пациентов с подозрением на ГЦК приводит к правильному обнаружению ГЦК у значительно большего числа пациентов и меньшему ко-

личеству пропущенных случаев рака по сравнению с обоими компараторами, что позволит предлагать большему количеству пациентов потенциальное излечивающее стратегия лечения и добиваться улучшенных показателей выживаемости и качества жизни. Так, было подсчитано, что применение MPT с GA позволяет улучшить эффективность диагностики ГЦК на 24% по сравнению с применением КТ и на 11% в сравнении с MPT с Gd.

Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия MPT с GA является доминирующей стратегией по сравнению с КТ, т.е. более рентабельной стратегией для диагностики ГЦК у пациентов с выявленными очаговыми поражениями печени. Что касается сравнения затраты-эффективность MPT с GA в сравнении с MPT с Gd по итогам данного анализа, первая является более дорогой и более эффективной, однако, расчеты затрат следует рассматривать в контексте соответствующих конечных точек и интерпретировать с учетом конечных целей визуализации у пациентов с подозрением на ГЦК: точное обнаружение, точное определение стадии и правильное определение пациентов, которым может быть предложено потенциально

излечивающее вмешательство. Так как в силу большей диагностической эффективности, применение МРТ с ГА позволяет снизить количество пропущенных ЗН, особенно при поражениях печени небольших размеров (менее 2 см в диаметре) и повысить число случаев правильно выставленного диагноза, а по затратам сопоставима с МРТ с Gd, с большой долей вероятности, можно утверждать, что МРТ с ГА будет доминировать над МРТ с Gd. Так, с позиции пациента, возможность проведения резекции печени или трансплантации печени при ГЦК, выявленной на ранней стадии, представляет собой благоприятное событие, часто меняющее ситуацию от первоначально предполагаемой неизлечимой до потенциально излечимой и связанной с хорошими шансами на долгосрочное выживание. С позиции плательщика в системе здравоохранения затраты также необходимо сопоставлять со среднесрочными и долгосрочными клиническими и экономическими преимуществами потенциально сохраняющей жизнь операции. Потенциальные преимущества в лечении кандидатов на хирургическое вмешательство могут также увеличивать экономическую выгоду от стратегии МРТ с ГА.

Необходимо отметить, что, несмотря на все усилия максимально приблизить модель к условиям реальной клинической практики ведения пациентов с подозрением на ГЦК, в Республике Казахстан не удалось избежать некоторых ограничений. Во-первых, дерево решений в данном исследовании предполагало проведение одного из видов начальной визуальной диагностики, что соответствует диагностическому алгоритму, рекомендованному в действующем клиническом протоколе по ведению ГЦК. В модель вошла когорта пациентов группы риска развития ГЦК, у которых были обнаружены очаговые поражения размером более 1 см на ультразвуковом исследовании печени. Тем не менее, в реальной клинической практике часто применяется комбинация мультифазной КТ с контрастированием и МРТ с усилением [15]. Во-вторых, в модели не учитывались показатели качества жизни. Если бы модель принимала во внимание качество жизни, ассоциированное со здоровьем, стратегия МРТ с ГА была бы еще более рентабельной по сравнению с компараторами, так как ассоциирована с меньшим процентом биопсий и диагностических операций, которые в силу своей инвазивности, ассоциированы с осложнениями. В-третьих, в модель не включались затраты на

лечение ГЦК, поскольку целью данного исследования было оценить экономическую эффективность различных диагностических стратегий. В-четвертых, результат в значительной степени зависит от фактической стоимости процедур или применяемых контрастных средств. И последнее, но не менее важное: модель ограничивалась рядом допущений, что является общепринятой практикой при проведении экономического анализа в условиях отсутствия данных. В проведенном анализе параметры были извлечены из нескольких источников данных. Собранные входные данные не имеют такого же качества доказательств, как данные, полученные в ходе клинического испытания, однако, чтобы свести к минимуму любую неопределенность, был проведен вероятностный анализ чувствительности, показавший высокую степень надежности полученных результатов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенный анализ показывает, что стратегия МРТ с ГА является клинически эффективной и рентабельной стратегией для первичной диагностики ГЦК по сравнению с КТ с контрастированием и традиционной МРТ с контрастным усилением гадолинийсодержащими контрастными средствами. Полученные данные о клинической и экономической эффективности МРТ с ГА и потенциальную экономию для бюджета здравоохранения, ассоциированную с ней, а также ее неинвазивный характер, следует учитывать при ведении пациентов группы риска с впервые выявленными очаговыми поражениями печени.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании статьи. Окончательная версия рукописи была проверена и одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of hepatology. 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
2. Душимова З.Д., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Азмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы / под редакцией Д.Р. Кайдаровой. Алматы: АО «КазНИИОиР», 2021. 366 с.
3. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma // The New England journal of medicine. 2019; 380(15):1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281
2. Dushimova ZD, Shatkovskaya OV, Ongarbaev BT, Seisenbayeva GT, Azhmagambetova AE, Zhylykaidarova AZh, Lavrent'eva IK, Sagi MS. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / pod redaktsiei D.R. Kaidarovo* [Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2020: statistical and analytical materials / edited by D.R. Kaydarova]. Almaty: KazNIIOR JSC;2021:366 p.
3. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Apr 11;380(15):1450–1462. doi: 10.1056/NEJMra1713263. PMID: 30970190

4. Yang J.D., Roberts L.R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma // *Infectious disease clinics of North America*. 2010;24(4):899–viii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.004>
5. Cancer Research UK. Liver Cancer Survival. Cancer Research UK. URL: www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/survival (accessed 28 January 2022).
6. Jiang H.Y., Chen J., Xia C.C., Cao L.K., Duan T., Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis // *World journal of gastroenterology*. 2018;24(22):2348–2362. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i22.2348>
7. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2018;68(2):723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
8. Joo I., Lee J.M. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI // *Liver cancer*. 2016;5(1):67–87. <https://doi.org/10.1159/000367750>
9. Park Y.S., Lee C.H., Kim J.W., Shin S., Park C.M. Differentiation of hepatocellular carcinoma from its various mimickers in liver magnetic resonance imaging: What are the tips when using hepatocyte-specific agents? // *World journal of gastroenterology*. 2016;22(1): 284–299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.284>
10. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features // *Radiology*. 2014;273(1):30–50. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132362>
11. Hope T.A., Fowler K.J., Sirlin C.B., Costa E.A., Yee J., Yeh B.M., Heiken J.P. Hepatobiliary agents and their role in LI-RADS // *Abdominal imaging*. 2015;40(3):613–625. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0227-5>
12. Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., Jafri W., Payawal D.A., Ohki T., Ogasawara S., Chen P.J., Lesmana C., Lesmana L.A., Gani R.A., Obi S., Dokmeci A.K., ... Sarin S.K. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // *Hepatology international*. 2017;11(4): 317–370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
13. Kudo M., Kitano M., Sakurai T., Nishida N. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan // *Digestive diseases* (Basel, Switzerland). 2015;33(6):765–770. <https://doi.org/10.1159/000439101>
14. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG), & National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma // *Korean journal of radiology*. 2015;16(3):465–522. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.3.465>
15. Kang T.W., Kong S., Kang D., Kang M.W., Kim Y.K., Kim S.H., Sinn D.H., Kim Y.A., Cho K.S., Lee E.S., Woo S.M., Back J.H., Gullar E., Cho J. Use of Gadoxetic Acid-enhanced Liver MRI and Mortality in More than 30000 Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Analysis // *Radiology*. 2020;295(1):114–124. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020190639>
16. Lauenstein T. C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J. R., Martinez E., Sharma P., Martin D.R. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience // *AJR*. 2007;189(3):663–670. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2171>
17. Kim Y.Y., Park M.S., Aljoqiman K.S., Choi J.Y., Kim M.J. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers // *Clinical and molecular hepatology*. 2019;25(3):223–233. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0107>
18. Duncan J.K., Ma N., Vreugdenburg T.D., Cameron A.L., Maddern G. Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Dec;24(4):899-919, viii. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.004. PMID: 20937457; PMCID: PMC3949429
5. Cancer Research UK. Liver Cancer Survival. Cancer Research UK. URL: www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/survival (accessed 28 January 2022).
6. Jiang HY, Chen J, Xia CC, Cao LK, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jun 14;24(22):2348-2362. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2348. PMID: 29904242; PMCID: PMC6000290
7. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913. PMID: 29624699
8. Joo I, Lee JM. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI. *Liver cancer*. 2016;5(1):67–87. <https://doi.org/10.1159/000367750>
9. Park YS, Lee CH, Kim JW, Shin S, Park CM. Differentiation of hepatocellular carcinoma from its various mimickers in liver magnetic resonance imaging: What are the tips when using hepatocyte-specific agents? *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):284-99. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.284. PMID: 26755877; PMCID: PMC4698493
10. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*. 2014;273(1):30–50. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132362>
11. Hope TA, Fowler KJ, Sirlin CB, Costa EA, Yee J, Yeh BM, Heiken JP. Hepatobiliary agents and their role in LI-RADS. *Abdom Imaging*. 2015 Mar;40(3):613-25. doi: 10.1007/s00261-014-0227-5. PMID: 25287679
12. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana C, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, ... Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology international*. 2017;11(4):317–370. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
13. Kudo M, Kitano M, Sakurai T, Nishida N. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines: The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Dig Dis*. 2015 Oct;33(6):765-70. doi: 10.1159/000439101. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26488173
14. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2015 May-Jun;16(3):465-522. doi: 10.3348/kjr.2015.16.3.465. Epub 2015 May 13. PMID: 25995680; PMCID: PMC4435981
15. Kang TW, Kong SY, Kang D, Kang MW, Kim YK, Kim SH, Sinn DH, Kim YA, Choi KS, Lee ES, Woo SM, Back JH, Gullar E, Cho J. Use of Gadoxetic Acid-enhanced Liver MRI and Mortality in More than 30000 Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Analysis. *Radiology*. 2020;295(1): 114–124. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020190639>. PMID: 32013789
16. Lauenstein TC, Salman K, Morreira R, Heffron T, Spivey JR, Martinez E, Sharma P, Martin DR. Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Sep;189(3):663-70. doi: 10.2214/AJR.07.2171. PMID: 17715115
17. Kim YY, Park MS, Aljoqiman KS, Choi JY, Kim MJ. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Sep;25(3):223-233. doi: 10.3350/cmh.2018.0107. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30661336; PMCID: PMC6759431
18. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Jan;45(1):281-290. doi: 10.1002/jmri.25345. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299482
19. Erra P, Puglia M, Ragozzino A, Maurea S, Liuzzi R, Sabino G, Barbuto L, Cuocolo A, Imbriaco M. Appearance of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced hepato-biliary phase MR imaging: a systematic review. *La Radiologia medica*. 2015;120(11):1002–1011. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0539-8>

of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis // JMRI. 2017;45(1):281–290. <https://doi.org/10.1002/jmri.25346>

19. Erra P., Puglia M., Ragazzino A., Maurea S., Liuzzi R., Sabino G., Barbuto L., Cuocolo A., Imbriaco M. Appearance of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging: a systematic review // La Radiologia medica. 2015;120(11):1002–1011. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0539-8>

20. Childs Alexa, Zakeri Nekisa, Ma Yuk Ting, O'Rourke Jo, Ross Paul, Hashem Essam, Hubner Richard, Hockenhull Kimberley, Iwuji Chinenye, Khan Sam, Palmer Daniel, Connor Joanna, Swinson Daniel, Darby Suzanne, Braconi Chiara, Roques Tom, Yu Dominic, Luong Tu, Meyer Tim. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit // British Journal of Cancer. 2021;125(10):1–6. [10.1038/s41416-021-01535-2](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01535-2)

21. Приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР ДСМ-170 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования». <https://adilet.zan.kz>

22. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 сентября 2021 года № КР ДСМ-96. «Об утверждении предельных цен на международное непатентованное наименование лекарственного средства или техническую характеристику медицинского изделия в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования». <https://adilet.zan.kz>

23. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 января 2023 года №2 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 года № КР ДСМ-77 «Об утверждении предельных цен на торговое наименование лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования», зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 января 2023 года №31648. <https://adilet.zan.kz>

20. Childs Alexa, Zakeri Nekisa, Ma Yuk Ting, O'Rourke Jo, Ross Paul, Hashem Essam, Hubner Richard, Hockenhull Kimberley, Iwuji Chinenye, Khan Sam, Palmer Daniel, Connor Joanna, Swinson Daniel, Darby Suzanne, Braconi Chiara, Roques Tom, Yu Dominic, Luong Tu, Meyer Tim. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit. *British Journal of Cancer*. 2021;125(10):1–6. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01535-2>

21. Prikaz ispolniaiushchego obiazannosti Ministra zdravookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot 30 oktiabria 2020 goda № КР ДСМ-170 «Ob utverzhenii tarifov na meditsinskie uslugi, predostavliaemye v ramkakh garantirovannogo obieema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i v sisteme obiazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniia». [Order of the Acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 No. KR DSM-170 "On approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance"]. Available from: <https://adilet.zan.kz>

22. Prikaz Ministra zdravookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot 4 sentyabrya 2021 goda № КР ДСМ-96. «Ob utverzhenii predelnykh tsen na mezhduнародное nepatentovannoe naimenovanie lekarstvennogo sredstva ili tekhnicheskuiu kharakteristiku meditsinskogo izdeliia v ramkakh garantirovannogo obieema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i (ili) v sisteme obiazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniia». [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 4, 2021 No. № КР ДСМ-96. "On approval of marginal prices for an international non-proprietary name of a medicinal product or technical characteristics of a medical device within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance"]. Available from: <https://adilet.zan.kz>

23. Prikaz Ministra zdravookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot 9 yanvarya 2023 goda №2 «O vnesenii izmeneniy v prikaz Ministra zdravookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot 5 avgusta 2021 goda № КР ДСМ-77 «Ob utverzhenii predelnykh tsen na tovgovoe naimenovanie lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy v ramkakh garantirovannogo obieema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi i (ili) v sisteme obiazatel'nogo sotsial'nogo meditsinskogo strakhovaniia» zaregistririvan v Ministerstve justitsii Respubliki Kazakhstan ot 9 yanvarya 2023 goda №31648. [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated January 9, 2023 No. 2 "On amendments to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 5, 2021 No. KR DSM-77 "On approval of marginal prices for the trade name of medicines and medical devices within the guaranteed volume of free medical care and (or) in the system of compulsory social health insurance", registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on January 9, 2023 No. 31648"]. Available from: <https://adilet.zan.kz>

Сведения об авторах:

Кошербаева Ляззат – PhD, ассоциированный профессор, зав. кафедрой политики и менеджмента в здравоохранении, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: klk.lyazzat@gmail.com,

Аманкулов Жандос – PhD, заведующий отделением радиологии и ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com,

Калымбетов Ануар – MBA, Генеральный директор ТОО «Kazakhstan Market Research Group» (KazMRG), г. Алматы, e-mail: anuar.kalymbet@kazmrg.com