

ВОРОНЦОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ГИПОФИЗАРНЫМ НАНИЗМОМ ПРЕПАРАТАМИ
ГОРМОНА РОСТА: МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.01.02 – Эндокринология

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
 «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (Директор – академик РАН Дедов И.И.),
 в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего
 образования «Московский государственный медико-стоматологический университет
 имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (Ректор – член-корреспондент РАН Янушевич О.О.)

Научные руководители:

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
 директор ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

**Дедов
 Иван Иванович**

Заслуженный врач России, доктор медицинских наук,
 профессор, зав. кафедрой ОЗИЗ ФГБОУ ВО МГМСУ
 им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Найговзина
 Нелли Борисовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
 эндокринологии Федерального государственного бюджетного
 образовательного учреждения высшего образования «Северо-
 Западный государственный медицинский университет
 им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.
 Мечникова Минздрава России), главный внештатный детский
 специалист-эндокринолог г. Санкт-Петербург

**Башнина
 Елена Борисовна**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
 лаборатории оценки технологий здравоохранения института
 прикладных экономических исследований Российской
 академии народного хозяйства и государственной службы при
 Президенте Российской Федерации (Институт прикладных
 экономических исследований РАНХиГС)

**Авксентьева
 Мария Владимировна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
 учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский
 университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО
 Башкирский ГМУ Минздрава России)

Защита диссертации состоится «19» декабря 2017 г. в 14:00 часов на заседании
 диссертационного совета Д 208.126.01 при Федеральном государственном бюджетном
 учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии»
 Минздрава России) по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте
 ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
 доктор медицинских наук

**Суркова
 Елена Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рост является важным показателем здоровья и нормального физического развития ребенка. Препараты генно-инженерного рекомбинантного гормона роста (рГР) используются во всем мире с 1985 года, и показания к их применению постоянно расширяются (Дедов И.И. и Петеркова В.А., 2006). При очевидных результатах лечения рГР детей с дефицитом гормона роста (ДГР) и другими заболеваниями остается множество вопросов, требующих более углубленных исследований.

В многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях изучено влияние гормона роста (ГР) на сердечно-сосудистую систему (Isgaard et al., 2015).

Известно, что при увеличении скорости роста организма на фоне терапии препаратами рГР или в случае эндогенного увеличения ГР наблюдается ускорение метаболических процессов, что в сочетании с изменением кислородного статуса может привести к развитию различного рода стрессов, в первую очередь окислительного стресса. Окислительный (или оксидативный) стресс является одной из главных причин повреждения и смерти клеток, а нарушения защиты от активных форм кислорода (АФК) связывают с риском развития многих заболеваний и сокращением продолжительности жизни (Владимиров Ю.А. и Проскурнина Е.В., 2007; Ursula Munoz Moron et al., 2012).

Гипофизарный нанизм (ГН) является орфанным заболеванием, при котором необходимо проведение патогенетического лечения. В этих целях с 2007 года в соответствии с Федеральным законом от 19.12. 2006 г. № 238 «О федеральном бюджете на 2007 год» начались централизованные закупки за счет средств федерального бюджета лекарственных средств для лечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих ГН. Лекарственное обеспечение пациентов осуществляется в соответствии с данными Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей, правила ведения которого были определены в 2008 году приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее – Регистр) в рамках программы под названием «Семь высокозатратных нозологий».

Как показывает мировая практика, аналитические работы по комплексной оценке эффективности проектов в сфере здравоохранения создают основу для принятия управленческих решений органами государственной власти, ассоциациями, институтами и т.п., относительно целесообразности их поддержки и/или осуществления (Bryant et al., 2002).

Один из возможных методов оценки эффективности программ в сфере экономики здравоохранения получил название «анализа эффективности затрат» (cost-effectiveness). Применяется также расчет приростного коэффициента эффективности затрат (ПКЭЗ, ICER – incremental cost-effectiveness ratio) для сравнения между собой двух альтернативных медицинских программ.

Степень разработанности темы исследования

На основании проведенного автором анализа литературных данных выявлено, что состояние антиоксидантной системы крови при дефиците и избытке ГР изучено недостаточно. Имеются противоречивые данные касательно наличия изменений ряда параметров системы в условиях ДГР у взрослых и при акромегалии. Данные о состоянии антиоксидантной системы крови при ДГР у детей или в условиях терапии рГР еще более скромны. Работ, оценивающих состояние антиоксидантной системы крови у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера (СШТ) до и после терапии в доступных нам источниках не найдено. Представляется важным исследование антиоксидантной системы крови при ДГР, выполнении ею функции защиты организма от вредоносных АФК.

Также автором не обнаружено работ по изучению морфологии эритроцитов и их кислородтранспортной функции, которая является основополагающей для обеспечения адекватного питания тканей. Вышеприведенный анализ явился основой для комплексного исследования системы крови у детей и взрослых с различными нарушениями секреции ГР, а также в условиях терапии препаратами рГР у детей с ДГР. Представляется важным исследовать, как формируется система доставки кислорода при интенсивном росте и насколько эффективно обеспечиваются кислородом органы и ткани. Не менее актуальны эти вопросы для той категории детей, которым для коррекции синдромальной низкорослости вводится рГР на фоне собственной сохранной секреции, как у девочек с СШТ. Также важно понимать эффекты эндогенного увеличения концентрации ГР при акромегалии.

Несмотря на социальную важность и успешность программы «Семь высокочувствительных нозологий», в отечественной литературе отсутствуют медико-экономические оценки лечения детей и взрослых с ГН. Вместе с тем данные зарубежных работ указывают на значимость медико-экономических оценок в связи с высокой стоимостью лечения для принятия обоснованных управленческих решений. Данные обстоятельства легли в основу проведения медико-экономической оценки программы лечения детей с ДГР в России.

Цель исследования: изучение состояния антиоксидантной системы крови, морфологии и функционального состояния эритроцитов при различных вариантах нарушения секреции гормона роста и терапии препаратами рекомбинантного гормона роста, а также оценка медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочувствительных нозологий».

Задачи исследования

1. Исследовать морфологию эритроцитов, функциональное состояние гемоглобина и оценить его кислородсвязывающие и кислородтранспортные свойства в условиях дефицита и избытка ГР у детей и у взрослых.
2. Изучить функциональное состояние антиоксидантной системы крови и уровень окислительного стресса организма в условиях дефицита и избытка ГР, а также синдромальной низкорослости на примере СШТ.
3. Изучить морфологию эритроцитов, функциональное состояние гемоглобина и состояние антиоксидантной системы крови у детей с ДГР и у девочек с СШТ на фоне терапии препаратами рГР в течение 12-и месяцев.
4. Исследовать новые методы определения статуса антиоксидантной системы и состояния гемоглобина нативных эритроцитов для возможного внедрения в клиническую практику с целью персонализации терапии препаратами рГР.

5. Проанализировать данные отчетных форм федерального статистического наблюдения и Регистра по учету пациентов с ДГР, в том числе показатели заболеваемости в разрезе субъектов Российской Федерации, возраста, пола
6. Проанализировать возможности Регистра как инструмента для оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий».
7. Определить медико-экономическую эффективность медицинской программы лечения детей с ГН в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий» и альтернативной программы по наблюдению ребенка-инвалида с ГН в условиях отсутствия патогенетического лечения препаратами рГР.

Научная новизна исследования

Впервые исследованы морфология эритроцитов, функциональные характеристики гемоглобина эритроцитов и эффективность доставки кислорода к периферическим тканям организма, проведена оценка состояния антиоксидантной системы крови и эффективности защиты организма от окислительного стресса в условиях дефицита, избытка ГР, а также при проведении заместительной терапии препаратами рГР у детей с соматотропной недостаточностью и у девочек с СШТ.

Установлено, что дефицит или избыток гормона роста в организме человека достоверно изменяют ключевые параметры антиоксидантной системы, изменяя при этом морфологию и функциональное состояние эритроцитов.

Предложен новый критерий оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ДГР, а именно – стоимость прибавленной единицы SDS роста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о клеточном компоненте крови – морфологии эритроцитов и функциональном состоянии гемоглобина, а также о состоянии антиоксидантной системы крови позволяют оценить спектр метаболических нарушений организма на уровне системы крови в условиях дефицита гормона роста и его избытка, а также в условиях синдромальной низкорослости – при СШТ. Впервые получены данные о морфологии эритроцитов и функциональном состоянии гемоглобина, состоянии антиоксидантной системы крови в условиях лечения ГН у детей и синдромальной низкорослости супрафизиологическими дозами рГР на примере девочек с СШТ.

Доказана безопасность терапии рГР у детей с дефицитом ГР с точки зрения влияния на систему крови. Вместе с тем выявлено отрицательное влияние терапии рГР в супрафизиологических дозах на состояние антиоксидантной системы крови у девочек с СШТ. Критически оценены методы дополнительных исследований у больных с ГН, пациенток с СШТ, пациентов с акромегалией с целью разработки персонализированной тактики лечения.

Впервые проведен сравнительный анализ заболеваемости ГН, в том числе у детей и у взрослых, данных официальной медицинской статистики и Регистра. Выявлена разница между данными официальной медицинской статистики и Регистра с точки зрения заболеваемости ГН населения Российской Федерации. Впервые в отечественной практике применен метод оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ДГР в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий».

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины. Используются клинические методы, стандартные лабораторные и экспериментальные лабораторные методы, а также статистический, математический и аналитический методы.

Предметом исследования явились система крови и ее компоненты при различных нарушениях секреции гормона роста и в условиях лечения препаратами рГР (эритроциты, антиоксидантная система), а также сведения формы федерального медико-статистического наблюдения № 12 (далее – Форма №12) за 2015 год, данные Регистра с 2008 по 2015 год, данные Росстата по численности и составу населения за 2015 год, данные о тарифах на оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию (ОМС).

Объектом исследования явились 104 больных, из них 32 ребенка и 22 взрослых и данные Регистра и медицинской документации развития 50-и детей, а также 59 здоровых добровольцев, из них 20 детей и 39 взрослых.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что антиоксидантная система крови устойчива в условиях ДГР у детей, но проявляет статистически значимые нарушения у взрослых с ДГР и при избытке ГР.
2. Лечение препаратами рГР детей с ДГР и девочек с СШТ влияет на эритроцитарную и антиоксидантную системы крови, что требует разработки персонализированных схем лечения для компенсации явлений анемии и дисбаланса антиоксидантной системы.
3. Продление терапии рГР у взрослых с ДГР является необходимостью, в том числе для поддержания антиоксидантной системы крови в состоянии функционального баланса.
4. Медико-экономическая оценка показала, что лечение ДГР в рамках программы «Семь высокочувствительных нозологий» характеризуется высокой эффективностью и позволяет добиться клинически значимых результатов при экономии финансовых средств по сравнению с отсутствием патогенетической терапии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается применением современных стандартных и экспериментальных методов исследования, которые соответствуют поставленным целям и задачам, а также наличием групп пациентов достаточной численности для проведения клинического этапа исследования в соответствии с принципами доказательной медицины и точек наблюдения в достаточном количестве. Добровольное участие пациентов подтверждается письменным информированным согласием. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены фактическими данными, продемонстрированными в таблицах и диаграммах. Для анализа и интерпретации результатов исследования применены аналитический, математический и статистический методы обработки информации, адекватные для поставленных целей и задач.

Основные положения и результаты исследования были представлены, доложены и обсуждены на 9-й международной конференции по детской эндокринологии (Милан, 2013), I Российско-Германской конференции по эндокринологии (Москва, 2014), 57-м ежегодном симпозиуме германского общества эндокринологов (Дрезден, 2014), 54-й ежегодной конференции европейского общества детских эндокринологов (Барселона, 2015), 20-й школе европейского общества детских эндокринологов (Македония, 2015), 55-й ежегодной

конференции европейского общества детских эндокринологов (Париж, 2016), 3-м всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2017).

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, анализ нормативной правовой базы, определены цель и задачи исследования, разработана программа исследования. Автором самостоятельно собраны клинические данные и проведено обследование пациентов, проведен анализ полученных результатов с применением методов математико-статистического анализа. Формирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.02 – «Эндокринология», а также паспорту специальности 14.02.03 – «Общественное здоровье и здравоохранение».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, из них 5 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК. Научометрический индекс цитирования Хирша равен 1

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, одной главы обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, главы, отражающей результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 221 источник. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 19 таблицами. Диссертационное исследование выполнено в Институте детской эндокринологии при ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (директор ИДЭ – академик В.А. Петеркова, директор ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России – академик И.И. Дедов) и на кафедре общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (зав. кафедрой ОЗИЗ – заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор Н.Б. Найговзина).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определена цель и сформулированы задачи исследования, показана его научная новизна и практическая значимость, результаты апробации исследования и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе, по данным источников литературы, представлен аналитический обзор научных исследований по теме медицинских, социальных и медико-экономических аспектов дефицита ГР и его лечения. Рассмотрены актуальные представления о метаболических эффектах ГР в норме и патологии, в частности при соматотропной недостаточности. Представлен анализ актуальных исследований антиоксидантной системы в норме и при нарушениях секреции ГР, раскрыты механизмы сбоя в ее работе, как этап развития эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний при ДГР у детей и у взрослых. Представлен анализ данных по дисфункции антиоксидантной системы при

СШТ и при акромегалии. Проанализированы данные о взаимосвязи ГР, морфологии и функционального состояния эритроцитов и оксида азота.

Представлено обсуждение актуальных методов и результатов медико-экономических исследований в мировой практике, в частности при дефиците ГР у детей и у взрослых, а также последние данные о качестве жизни пациентов с ГН. Представлено в динамике описание программы «Семь высокочастотных нозологий» и связанного с ней Регистра.

Вторая глава содержит описание методики и программы исследования. Программа исследования предусматривала поэтапное решение поставленных задач.

Первый этап исследования включал в себя формирование групп пациентов: дети с ДГР (20 человек), девочки с СШТ (12), взрослые с ДГР (11) и взрослые с акромегалией (11). Были сформированы группы контроля: здоровые дети-добровольцы, включая одну группу контроля для исследования свойств эритроцитов (9) и отдельную группу контроля данных по антиоксидантной системе (11), здоровые взрослые-добровольцы (39). Проводился сбор клинических данных: жалобы, анамнез заболевания, физикальный осмотр, оценка физического и полового развития. Антропометрические данные включали: рост, стандартное отклонение от нормы для данного возраста и пола (standard deviation score, SDS), вес, SDS веса, индекс массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ. Стандартные лабораторные методы в группе детей с диагнозом ДРГ и группе контроля включали: общеклинический и биохимический анализы крови, общеклинический анализ мочи, гормональный анализ крови, рентгенография кистей рук и лучезапястных суставов обеих рук, компьютерная томография (КТ) черепа или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (в случае включения в исследование). Для подтверждения диагноза ДГР всем пациентам были проведены стимуляционные пробы в соответствии с федеральными и мировыми стандартами. Лабораторное обследование группы пациенток с диагнозом СШТ включало: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного профиля крови, гормональный анализ крови на определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Также проводился ряд тестов для определения состояния метаболизма углеводов до и после лечения: уровень инсулина, значение гликированного гемоглобина, оральная нагрузка на толерантность к глюкозе (ОГТТ) с расчетом индекса НОМА-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) для определения инсулинрезистентности.

Отдельно были проанализированы данные Регистра и медицинской документации 50-и детей с ГН, включенных в программу «Семь высокочастотных нозологий» для проведения медико-экономического анализа. В анализируемые данные вошли: возраст и пол пациента, дата включения в Регистр и дата завершения лечения (или дата последнего обследования в случае продолжающегося лечения), антропометрические данные на момент включения в Регистр и на момент завершения лечения (или на момент последнего обследования), данные о количестве принятого препарата.

Второй этап: применение экспериментальных методов определения морфологии и функционального состояния эритроцитов, компонентов антиоксидантной системы. Для определения структуры и функционального состояния гемоглобина эритроцитов использовалась спектроскопия комбинационного рассеяния или «Рамановская спектроскопия» – метод, основанный на феномене комбинационного рассеяния (КР), и позволяющая оценивать состояние простетической группы молекулы гемоглобина в

нативных эритроцитах. Для оценки морфологии эритроцитов применялась лазерная интерференционная микроскопия (ЛИМ), при помощи которой устанавливали морфологический индекс (МИ) по методике, приведенной в работе Gedde et al. (1995). Для определения состояния антиоксидантной системы крови использовались биохимические методы (Таблица 1).

Таблица 1 – Исследуемые параметры антиоксидантной системы

Параметры	Метод исследования	Функция вещества
Общая антиоксидантная активность плазмы (ОААП)	Определяется при помощи измерения способности плазмы крови к восстановлению ионов железа (ferric reducing ability of plasma, FRAP), описанной Benzie и Strain (1996)	Пропорциональна активности неферментативных, водорастворимых антиоксидантов, таких как ураты и витамин С
Небелковые тиолы (НТ)	Определение содержания небелковых тиолов в крови проводилось по методике Sedlak (1968)	Уровень НТ пропорционален уровню восстановленного глутатиона, принимающего участие в утилизации пероксида водорода в крови
Активные продукты, связанные с 2-тиобарбутаровой кислотой (ТБК-АП)	Метод определения ТБК-АП в плазме, приведенный в работе Гаврилов et al. (1987), основанный на экстракции бутанолом продуктов перекисного окисления липидов, образующих с ТБК окрашенные комплексы.	Уровень ТБК-АП пропорционален уровню малонового диальдегида (МДА), конечного продукта окисления липидов, одного из основных маркеров окислительного стресса в плазме
Активность фермента супероксиддисмутаза (СОД)	Оценивалась по ингибированию аутоокисления адреналина в карбонатном буфере при рН 10.0 после добавления образцов гемолизата крови в пропорциях 1:50	Утилизация супероксид анион радикалов в эритроцитах с последующим образованием пероксида водорода
Активность фермента каталаза (КАТ)	Метод, приведенный в Aebi et al. (1984), основанный на разрушающей активности каталазы по отношению к перекиси водорода, измеряется уменьшение оптической плотности образца при длине волны 240 нм	Катализирует разложение пероксида водорода на воду и кислород
Церулоплазмин (ЦП)	Метод основан на ферментативной реакции ЦП с о-фенилендиамином (ОФД) и последующим образованием окрашенного продукта при длине волны 492 нм.	Разлагает супероксид анион радикал в плазме на воду и кислород без образования пероксида водорода, а также участвует в транспорте, распределении и метаболизме ионов меди и железа, инициирующих образование свободных радикалов

Третий этап исследования заключался в мониторинге параметров пациентов-детей с ДГР и СШТ на фоне лечения рГР в соответствии с клиническими рекомендациями, а также в применении вышеперечисленных методов определения морфологии и функционального состояния эритроцитов, состояния антиоксидантной системы на промежуточном и конечном этапе лечения. У детей с ДГР данные были собраны в 3 и 12 месяцев после начала лечения, у девочек с СШТ – в 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Четвертый этап: анализ полученных клинических и лабораторных данных, в частности данных экспериментальных лабораторных методов. Проводился сравнительный анализ данных групп исследования и групп контроля, а также сравнение показателей состояния эритроцитов и компонентов антиоксидантной системы крови у детей с ДГР и СШТ до лечения, во время лечения и через один год после начала лечения.

Пятый этап: анализ данных Формы №12 о детях и взрослых, страдающих ГН, в том числе расчет общей и первичной заболеваемости по возрасту и в разрезе регионов, а также данных Росстата по численности и составу населения России за 2015 год.

Шестой этап: изучение данных Регистра о больных ГН, в том числе по полу и возрасту, в разрезе регионов. На основе выборки данных из историй болезни и данных Регистра по четырем регионам (Республики Мордовия, Тверской области, Тюменской области, Ульяновской области), данных о тарифах на оплату медицинской помощи по ОМС проводилась оценка медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в России в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий».

Заключительный седьмой этап заключался в изучении возможностей Регистра как инструмента оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в России в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий».

В работе использовались следующие методы исследования: клинический, лабораторный, аналитический, статистический, математический. Статистическая обработка и математический анализ полученных данных включал в себя расчет относительных и средних величин, медиан показателей, ошибки репрезентативности средней величины, значения 25-й и 75-й перцентилей, сравнения средних и относительных величин, применение статистических тестов (Агостино-Пирсона, Манна-Уитни, парный Т-тест, тест Фридмана с последующим проведением апостериорного анализа с использованием критерия Данна), расчета критерия достоверности Р. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием операционной системы OS X Yosemite и программы Prism[®] 7 компании Graphpad Software.

Построение графиков и таблиц проводилось в программе Prism[®] 7 компании Graphpad Software и пакета программ MS Office компании Microsoft. Произведена выкопировка данных Формы №12 за 2015 год, Регистра больных с ГН программы «Семь высокочастотных нозологий», а также данных Росстата.

Третья глава посвящена анализу полученных результатов клинических, стандартных и экспериментальных лабораторных исследований, анализу данных о заболеваемости ГН в Российской Федерации и данных о медико-экономической эффективности лечения детей с ГН у детей в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий».

У 20 обследованных детей с ДГР отмечалось выраженное отставание физического развития: до лечения медиана SDS роста составила -3,40 [-4,50; -2,70], медиана SDS скорости роста -3,06 [-4,00; -1,72]. Медиана SDS веса составила -2,79 [-3,45; -1,71] и SDS

ИМТ 0,92 [-1,04; 1,18]. После лечения препаратами рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут на протяжении 12-и месяцев медиана SDS роста составила -1,95 [-3,05; -1,38], медиана SDS скорости роста соответственно +7,40 [3,78; 9,26]. Медиана дельты роста после 12-и месяцев лечения составила +11,60 см [8,50; 14,50]. Из приведенных данных следует, что интенсификация физического развития очевидна, терапия показала свою высокую эффективность (Таблица 2).

Значение медианы SDS ИФР-1 до лечения составила -3,908 [-4,334; -1,373]. В течение лечения проводились контрольные анализы крови на ИФР-1 для мониторинга безопасности и эффективности терапии, а также для проверки комплаентности пациентов. Таким образом, после 12-и месяцев лечения медиана SDS ИФР-1 определялась в -1,124 [-2,104; 0,7447], что явилось статистически значимым отличием. Данные результаты показывают безопасность терапии препаратами рГР у детей с ДГР в дозе 0,033 мг/кг/сут, так как значения SDS ИФР-1 оставались в пределах нормы на протяжении всей терапии и лишь в одном случае превысили отметку в +2 SDS. Наличие статистической значимости свидетельствует о хорошей комплаентности пациентов.

По совокупности данных антропометрических и лабораторных исследований, включая результаты стимуляционных проб, был диагностирован изолированный дефицит гормона роста (иДГР) у 18 детей, множественный дефицит гормонов гипофиза (мДГГ) у 2-х детей.

Таблица 2 – Антропометрические и лабораторные показатели детей с ДГР до и после лечения рГР

Параметр	До терапии рГР (n=20)	После 12-и месяцев терапии рГР (n=20)	P между значениями до терапии и после терапии
SDS роста	-3,40 [-4,50; -2,70]	-1,95 [-3,05; -1,38]	P=0,000030*
SDS скорости роста	-3,06 [-4,00; -1,72]	7,40 [3,78; 9,26]	P=0,000026*
SDS веса	-2,79 [-3,45; -1,71]	-2,51 [-3,10; -1,40]	P=0,2061
SDS ИМТ	0,92 [-1,04; 1,18]	-0,76 [-1,44; 0,05]	P=0,068
SDS ИФР-1	-3,908 [-4,334; -1,373]	-1,124 [-2,104; 0,7447]	P=0,000689*
Эритроциты 10 ⁹ /л	4,20 [3,86; 4,44]	4,33 [4,150; 4,70]	P=0,0176*
Гемоглобин г/л	117,0 [108,0; 124,0]	118,0 [117,0; 125,0]	P=0,0430*

* статистически значимое отличие, P<0,05. Парный тест Уилкоксона

Медиана возраста 12-и обследованных девочек с СШТ составила 12,80 [12,55; 13,20] лет. До лечения медиана SDS роста составила -3,10 [-4,20; -2,50], медиана SDS скорости роста -3,7 [-4,1; -2,08], медиана SDS веса -2,09 [-2,92; -1,16], значение медианы SDS ИМТ -0,07 [-0,57; 0,54]. Из представленных кариотипов преобладал кариотип 45XO (4 девочки), в остальных случаях определялся мозаицизм разных вариантов. После лечения препаратами рГР в течение 12-и месяцев в супрафизиологической дозе 0,05 мг/кг/сут отмечались достоверные изменения антропометрических показателей: медиана SDS роста -2,85 [-3,78; -2,23], медиана SDS скорости роста 3,6 [2,3; 5,2], SDS веса -1,79 [-3,035; -1,238], значение медианы SDS ИМТ составило -0,335 [-0,743; 0,035], что достоверно ниже значений SDS ИМТ до лечения (P=0,0225). Медиана дельта SDS роста составила 0,41 [0,20; 0,50].

Вышеприведенные данные подтверждают эффективность терапии девочек с СШТ препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут (Таблица 3).

Для подтверждения эффективности терапии и комплаентности пациенток проводился анализ крови на уровень ИФР-1 до начала лечения, через 6 и 12 месяцев после начала лечения. Медиана SDS ИФР-1 до лечения составила 0,36 [-1,002; 1,31], после 12-и месяцев лечения медиана SDS ИФР-1 увеличилась до 2,805 [1,26; 3,606], при максимальном значении SDS ИФР-1 +4,201. Данное превышение нормы SDS ИФР-1 является ожидаемым и обусловлено применением супрафизиологических доз рГР. Наличие статистически значимой разницы величин свидетельствует в пользу хорошей комплаентности пациенток.

Таблица 3 – Антропометрические и лабораторные показатели у девочек с СШТ до и после лечения

Параметр	До терапии рГР (n=12)	После 12-и месяцев терапии рГР (n=12)	P между значениями до терапии и после терапии
SDS роста	-3,10 [-4,20; -2,50]	-2,85 [-3,78; -2,23]	P<0,0001*
SDS скорости роста	-3,70 [-4,10; -2,08]	3,60 [2,25; 5,18]	P<0,0001*
SDS веса	-2,09 [-2,92; -1,16]	-1,79 [-3,035; -1,238]	P=0,991
SDS ИМТ	-0,07 [-0,57; 0,54]	-0,335 [-0,743; 0,035]	P=0,0225*
SDS ИФР-1	0,36 [-1,002; 1,31]	2,805 [1,26; 3,606]	P<0,0001*

* статистически значимое отличие. P<0,05. Парный Т-тест и тест Уилкоксона

В клиническом анализе крови детей с ДГР в сравнении с контрольной группой определяется достоверно сниженное количество эритроцитов венозной крови, медиана которого составила 4,20 [3,86; 4,44] $\times 10^9$, против 4,96 [4,79; 5,30] $\times 10^9$ (P=0,0004). На этом фоне было ожидаемым сниженное содержание гемоглобина венозной крови в сравнении с контрольной группой: 117,0 [108,0; 124,0] г/л против 138,0 [129,5; 142,5] г/л (P=0,0009). На основании этих результатов, можно сделать заключение о том, что у детей с ДГР имеются признаки анемии.

По данным исследования нативного гемоглобина эритроцитов с применением спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР) у детей с ДГР определяется статистически значимое повышение доли оксигемоглобина крови до 0,58 [0,40; 0,69], в то время как у детей контрольной группы медиана данного параметра составила 0,41 [0,27; 0,45] (P=0,0113). Степень сродства гемоглобина к кислороду сравнима с таковой у здоровых детей.

С помощью ЛИМ у детей с ДГР было выявлено повышение МИ эритроцитов, медиана которого составила 0,378 [0,225; 0,518] против 0,143 [0,0998; 0,171] в группе контроля (P=0,0014), что свидетельствует о большем количестве эхиноцитов в крови у детей с ДГР.

В течение исследования имелась возможность наблюдать за изменением параметров эритроцитов в динамике лечения препаратами рГР у 11-и детей с ДГР в течение 12-и месяцев. Была зарегистрирована статистически значимая положительная динамика со стороны показателей количества эритроцитов с 4,2 [3,9; 4,4] $\times 10^9$ до 4,3 [4,2; 4,7] $\times 10^9$, P=0,0176. Несмотря на положительную динамику, данный параметр не достигает значений,

сравнимых с контрольной группой к концу лечения ($4,3 [4,2; 4,7] \times 10^9$ против контроля $4,96 [4,79; 5,30] \times 10^9$, $P=0,0008$). Зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации общего гемоглобина крови со $117,0 [108,0; 124,0]$ г/л до $118,0 [117,0; 125,0]$ г/л ($P=0,0430$), однако и этот показатель остается ниже уровня контрольной группы ($118,0 [117,0; 125,0]$ г/л против $138,0 [129,5; 142,5]$ г/л, $P=0,024$), что в совокупности с данными по количеству эритроцитов свидетельствует о неполном устранении явлений анемии (Рисунок 1).

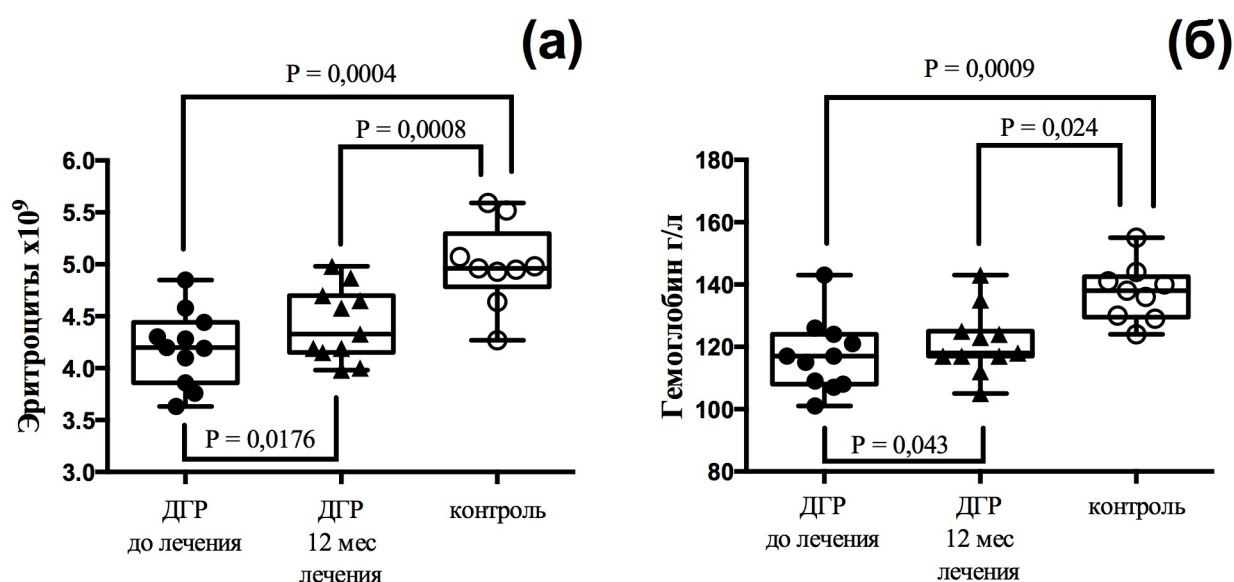


Рисунок 1 – Динамика изменения количества эритроцитов (а) и гемоглобина (б) у детей с ДГР на фоне лечения препаратами рГР в дозе $0,033$ мг/кг/сут в течение 12-и месяцев.

По истечении 12-и месяцев лечения рГР у детей с ДГР наблюдалось достоверное изменение в динамике лишь доли комплексов NO-гемоглобин, которая к концу 12-и месяцев терапии снизилась с $0,147 [0,117; 0,179]$ до $0,087 [0,084; 0,112]$ ($P=0,0098$). Снижение данного параметра явилось столь значительным, что конечный результат достиг значений ниже таковых контрольной группы: $0,087 [0,084; 0,112]$ против $0,11 [0,102; 0,132]$ контрольной группы ($P=0,0251$).

Без статистически значимых изменений в течение 12-и месяцев лечения у детей с ДГР оставались показатели МИ эритроцитов и доля комплексов оксигемоглобина.

У девочек с СШТ эритроцитарные показатели до лечения не имели существенных отличий от контрольной группы и были в рамках референсных значений. По данным СКР у девочек с СШТ не наблюдается существенных изменений свойств гемоглобина. При помощи ЛИМ было выявлено статистически значимое повышение МИ эритроцитов в сравнении с контролем: $0,266 [0,153; 0,393]$ против $0,143 [0,0998; 0,171]$, $P=0,0244$. Данные результаты свидетельствуют в пользу увеличения количества эритроцитов в венозной крови. Вместе с тем изменений обсуждаемого показателя на фоне терапии рГР выявлено не было, несмотря на то, что к концу 12-и месяцев терапии статистически значимых отличий между девочками с СШТ и группой контроля более не выявлялось ($0,242 [0,052; 0,435]$ против контрольных показателей $0,143 [0,0998; 0,171]$, $P=0,2105$).

По данным исследований состояния антиоксидантной системы у детей с ДГР и девочек с СШТ выявлено, что в сравнении с контрольной группой, статистически значимых грубых нарушений со стороны компонентов антиоксидантной системы у пациентов не наблюдается.

Динамическое наблюдение состояния антиоксидантной системы крови осуществлялось у 11-и детей с ДГР и 9-и девочек с СШТ. Наблюдения показали, что у детей с ДГР статистически значимых изменений не наблюдается.

Вместе с тем у девочек с СШТ количество ТБК-АП достоверно увеличилось к 6-и месяцам терапии рГР и оставалось высоким по истечении одного года терапии в сравнении с базальными значениями (ТБК-АП у девочек с СШТ до лечения 2,858 [2,763; 3,185], после 12-и месяцев лечения 3,688 [3,309; 4,329], $P=0,0281$), что свидетельствует об увеличении концентрации продуктов перекисного окисления липидов, и, следовательно, повышении уровня окислительного стресса у девочек с СШТ, находящихся на длительной терапии рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут (Рисунок 2). Следует отметить, что ни до, ни после лечения статистически значимых отличий между группой пациенток с СШТ и группой контроля не наблюдалось.

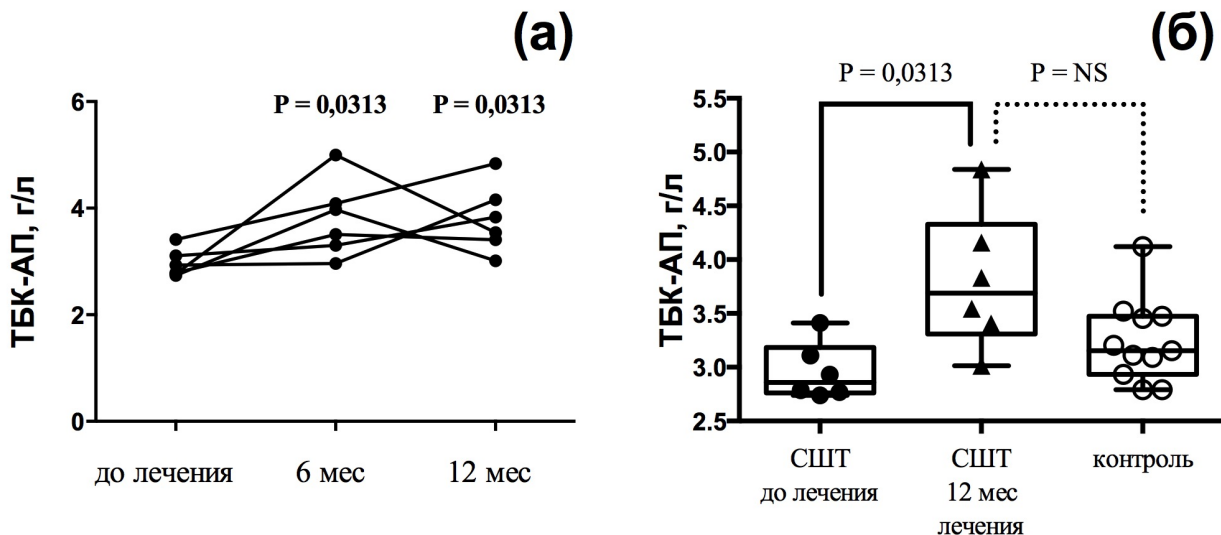


Рисунок 2 – Изменение концентрации ТБК-АП (г/л) у девочек с СШТ в течение 12-и месяцев лечения препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут.

В ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» были обследованы 11 взрослых пациентов с диагнозом ДГР. Медиана возраста составила 23,0 [20,75; 27,0] года. Медиана роста 162,0 см [158,0; 171,0], медиана SDS роста составила -1,21 [-2,35; 0,13]. Всем пациентам был проведен анализ крови на уровень ИФР-1, медиана его составила 98,0 [75,3; 109,0] нг/мл, медиана SDS ИФР-1 соответственно -1,53 [-2,56; -1,34], а также стандартный клинический анализ крови. Медиана количества эритроцитов составила 4,6 [4,31; 4,95] $\times 10^9$ при норме 4,1–5,3 $\times 10^9$ по данным лаборатории. Медиана концентрации гемоглобина составила 133,0 [124,8; 146,5] г/л при референсных значениях 120–140 г/л.

Также было обследовано 11 взрослых пациентов с диагнозом акромегалия. Медиана по возрасту 52,0 [41,0; 56,0] года, медиана роста 167,0 см [164,0; 171,0], медиана SDS роста 0,67 [-0,17; 1,95]. По данным клинического анализа крови медиана концентрации гемоглобина составила 123,0 [93,0; 138,0] г/л при норме 120–140 г/л. По данным анализа

крови на определение уровня ИФР-1, медиана его составила 662,0 [542,0; 980,0] нг/мл при референсных значениях 127-424 нг/мл.

По данным СКР у взрослых пациентов с ДГР наблюдается статистически значимое повышение доли оксигемоглобина венозной крови, медиана доли которого составила 0,496 [0,414; 0,569] против контрольной группы 0,413 [0,329; 0,437], $P=0,04$. Достоверных отличий между исследуемыми параметрами функции гемоглобина пациентов с акромегалией и аналогичными параметрами контрольной группы нет.

В отличие от результатов исследования антиоксидантной системы у детей, у взрослых пациентов с ДГР выявляются несколько параметров со статистически значимыми изменениями. Так, концентрация ТБК-АП повышена и составила 5,018 [2,960; 5,185] г/л против 3,15 [2,77; 3,91] г/л, $P=0,0388$. Также повышена концентрация ЦП (557,6 [530,0; 775,9] $\mu\text{г/мл}$, против 386,5 [332,5; 447,4] $\mu\text{г/мл}$, $P<0,0001$). Активность СОД наоборот снижена (13,40 [8,43; 18,05] у.е./г гемоглобина, против СОД контрольной группы 21,40 [16,85; 25,62] у.е./г гемоглобина, $P=0,0012$). Другие показатели определялись в пределах значений, сравнимых с контрольными.

Наибольшее количество отклонений в статусе антиоксидантной системы было выявлено у взрослых, страдающих акромегалией: статистически значимое снижение ОААП и активности СОД (ОААП 1011,0 [890,8; 1057,0] $\mu\text{моль/л}$, ОААП контроль 1176,0 [1064,0; 1325,0] $\mu\text{моль/л}$, $P=0,0012$; СОД 14,58 [10,70; 19,41] у.е./г гемоглобина, СОД контроль 21,40 [16,85; 25,62] у.е./г гемоглобина, $P=0,0138$). Также выявлено повышение двух параметров: концентрация ТБК-АП, как индикатора концентрации липидных радикалов, и концентрация ЦП (ТБК-АП 4,89 [3,98; 5,65] г/л, ТБК-АП группы контроля 3,15 [2,77; 3,97] г/л, $P=0,0002$; ЦП 516,5 [502,4; 637,6] $\mu\text{г/мл}$, ЦП контроль 386,5 [332,5; 447,4] $\mu\text{г/мл}$, $P<0,0001$). Таким образом, у пациентов с акромегалией остаются лишь два параметра антиоксидантной системы крови, по значениям сравнимых с контролем – концентрация НТ и активность каталазы, остальные параметры достоверно отличались от значений контрольной группы.

Эпидемиология

На конец 2015 года по данным официальной медицинской статистики (Формы №12) в Российской Федерации числились 7232 больных с диагнозом ГН, из которых 4077 были детьми до 18 лет. Общая заболеваемость по обращаемости всего населения России на конец 2015 года составила 4,94 на 100 тыс. человек населения, для детей – 14,38 на 100 тыс. человек детского населения, для взрослых – 2,68 на 100 тыс. человек взрослого населения.

Общая заболеваемость ГН всего населения России имеет значительный разброс по регионам, максимальное значение определяется в Республике Алтай – 42,11 на 100 тыс. человек населения. Анализ показателей общей заболеваемости детей в разрезе субъектов по данным Формы №12 за 2015 год выявил, что наиболее низкие значения регистрируются в Республике Хакасия (3,28 на 100 тыс. человек детского населения), а наиболее высокие – в Кабардино-Балкарской Республике (86,51 на 100 тыс. человек детского населения) и в Республике Мордовия (64,08 на 100 тыс. человек детского населения).

Первичная заболеваемость по обращаемости ГН среди детей на территории России по данным Формы №12 составила 2,45 на 100 тыс. человек детского населения в год. Имеются регионы со значением в несколько раз превышающем средний по России: Кабардино-Балкарская Республика (12,71 на 100 тыс. детей в год), Республика Мордовия (10,31 на 100 тыс. детей в год), Томская и Ульяновская области (7,46 на 100 тыс. и 11,07 на

100 тыс. детей в год). Примечательно, что в Форме №12 не имеется распределения пациентов по полу, что осложняет подсчет показателей заболеваемости для мальчиков и девочек.

В ряде регионов имеется существенная разница в количестве выявленных случаев среди двух возрастных групп: дети от 0 до 14 лет и подростки от 15 до 17 лет. Тревожное соотношение дети:подростки определяется в Алтайском крае (1:1,9), в Кабардино-Балкарской Республике (1:2,25), Красноярском крае (1:6,5), Курганской области (1:9), Ставропольском крае (1:1,9), Тверской области (1:2,2), Псковской области (0:4) и Республике Бурятия (0:8), что может свидетельствовать о позднем выявлении заболевания или о гипердиагностике в подростковом возрасте из-за отсутствия прайминга половыми стероидами, который должен предшествовать провокационным пробам в данном возрасте в отсутствии признаков пубертата.

Также по данным Формы №12 в Российской Федерации числилось 3155 взрослых с диагнозом ГН. Общая заболеваемость по обращаемости среди взрослого населения составляет 2,68 на 100 тыс. человек взрослого населения.

В Регистре к концу 2015 года числилось 6677 больных ГН, из которых лечением обеспечено 4132 больных до 18 лет. Таким образом, в Регистре учтено на 55 детей больше, чем в Форме №12.

Каждый год в Регистр вносятся сведения о детях с впервые выявленным ГН, что могло бы представлять собой первичную заболеваемость по обращаемости среди детского населения. В 2015 году всего в Регистр было включено 585 детей, что в 1,19 раз меньше, чем в Форме №12.

По данным Регистра в разрезе регионов разница в числе учтенных детей с ГН достигает 114,8 раз: наименьшее количество в Сахалинской области, наибольшее – в Республике Мордовия. Наименьшее количество впервые включенных детей в Регистр в 2015 году определяется в Челябинской области, наибольшее – в Республике Мордовия, и разница между этими показателями составляет 55,25 раз. Приведенные результаты требуют детального изучения причин столь высоких значений заболеваемости в регионах с возможной дополнительной экспертной оценкой правильности постановки диагноза.

В отличие от Формы №12 в Регистре имеется распределение пациентов по половому признаку. Примечательно, что преобладают лица мужского пола. За 2008-2015 годы доля мальчиков стабильно превышает долю девочек в 2,5 раза, что статистически достоверно, и к 2015 году особенно выделяются Архангельская область и Республика Адыгея, где соотношение числящихся мальчиков к девочкам составляет 15,5:1 и 14:1 соответственно, а в 2015 году в Республике Ингушетия соотношение впервые включенных мальчиков к числу включенных девочек составило 8:1.

В 2015 году в Регистре числились 2545 взрослых. Разница в числе взрослых пациентов с данными Формы №12 составляет 610 человек, то есть в Регистре учтено взрослых на 19,33% меньше, чем в Форме №12.

Клиническая и экономическая эффективность программы «Семь высокочатратных нозологий»

По результатам анализа данных 50-и детей, получавших лечение в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий», выявлено, что медиана возраста на момент включения ребенка в программу составила 8,96 [6,70; 10,79] года, средний возраст по завершению анализа данных составил 15,74 [13,52; 17,54] года. Вместе с тем важно

отметить, что некоторые дети продолжают получать лечение по окончании исследования. Медиана продолжительности терапии исследованной выборки составила 6,95 [5,69; 7,81] года.

По данным исследования медиана роста детей на момент включения в программу составила 120,0 см [102,4; 128,6], SDS роста составила -2,61 [-3,18; -1,91], на дату завершения анализа медиана роста увеличилась до 156,8 см [148,0; 166,0], SDS роста до -1,25 [-2,04; -0,58]. Средняя прибавка в росте составила 39,25 см [31,00; 47,13] или 1,36 [0,16; 2,21] единиц SDS роста за время наблюдения. Вместе с тем в 22% случаев (11 случаев из 50-и) эффективность терапии была низкой, что выражено в отрицательном значении прироста SDS за время лечения (отрицательные значения Δ SDS роста от -2,61 до -0,1).

Количество потребленного препарата рГР на одного ребенка в течение 6,95 года составило 3196 мг [2506; 4012]. При пересчете на год и на месяц, среднее количество препарата составило 464,9 мг [376,5; 578,0] на одного ребенка в год или 38,74 мг [31,09; 48,17] на одного ребенка в месяц.

На момент проведенного анализа медиана стоимости лечения одного ребенка в дозе 0,033 мг/кг/сут за 6,95 года составила 437,5 тыс. руб. [343,0; 549,2] (или 7,7 тыс. долл. США [6,04; 9,67], здесь и далее – перевод рубля в доллар по курсу центрального банка России от марта 2017 г.). Медиана стоимости лечения одного ребенка в год составила 63,6 тыс. руб./год [51,1; 79,1] (или 1,12 тыс. долл. США/год [0,899; 1,39]). Исследование также показало, что в настоящее время средняя стоимость одной прибавленной единицы SDS роста составляет 380,9 тыс. руб./1SDS (6,7 тыс. долл. США/1SDS). Вместе с тем с учетом статистических модификаций, примененных к расчету стоимости лечения одной прибавленной единицы SDS роста в связи с наличием клинически малоэффективных случаев с отрицательным значением Δ SDS роста (эффективности лечения в каждом случае с низкой клинической эффективностью присваивалось значение «0» (Δ SDS роста=0), а стоимости лечения присваивалось значение «+ бесконечность» (руб./SDS=+ ∞)) медиана составила 353,7 тыс. руб./1SDS [205,8; 3 554,5] (или 6,2 тыс. долл. США/1SDS [3,62; 62,53]).

Средняя стоимость диспансерного наблюдения одного ребенка с диагнозом ДГР, находящегося на терапии рГР, за 6,95 года составила 33,18 тыс. руб. (или в среднем 4,77 тыс. руб./год). Следует отметить, что правоприменительная практика на сегодняшний день такова, что в соответствии с приказом Минздрава России от 12 февраля 2007 г. №110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» рецепт на препарат выписывается пациенту в расчете на месяц терапии, что предполагает обращение к эндокринологу 1 раз в месяц или 12 раз в год. Вместе с тем в клинических рекомендациях столь частое обращение к специалисту не предусмотрено.

Альтернативная программа

При оценке стоимости альтернативной программы, при которой ребенку установлен диагноз ДГР, но патогенетическое лечение не проводится по ряду медицинских оснований или имеющихся осложнений, приводящих к инвалидности, ежемесячные выплаты ребенку-инвалиду и его семье в 2016 году могли составлять 14,7 тыс. руб./мес (Федеральный закон от 15.12.2001 № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации», Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», Федеральный закон от 17.07.1999 №178-ФЗ «О государственной

социальной помощи», Указ Президента Российской Федерации от 26.02.2013 № 175 «О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы»).

Для получения статуса ребенка-инвалида, а также для продления данного статуса до 18 лет ребенку требуется ежегодное прохождение медико-социальной экспертизы и врачебное обследование. Средняя стоимость полного разового медицинского обследования по данным 4-х субъектов Российской Федерации за анализируемый период составила 2,2 тыс. руб. Стоимость всего комплекса выплат и обследований для ребенка-инвалида за период времени 6,95 года составила 178,97 тыс. руб. на ребенка в год или 1243,86 тыс. руб. на одного ребенка за все время наблюдения, где доля стоимости медицинского обследования составила 1,2% или 15,29 тыс. руб.

При расчете стоимостной разницы между программой, в рамках которой ребенок с диагнозом ДГР обеспечен патогенетическим лечением и мониторингом, и альтернативной программой, при которой ребенок с этим же диагнозом не получает лечения, но получает соответствующие выплаты по инвалидности и ежегодное медицинское обследование, экономия затрат составила 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения в пользу патогенетического лечения.

Четвертая глава посвящена интерпретации и обсуждению результатов исследования.

Анализ литературы показал, что состояние системы крови и эритроцитов в частности при ДГР или его избытке изучено недостаточно и требует дополнительных исследований.

В данной работе была поставлена задача изучения изменений со стороны кислородтранспортной функции эритроцитов и со стороны антиоксидантной системы крови на фоне нарушения секреции ГР: ДГР у детей и у взрослых, избытка ГР у взрослых, а также на фоне лечения препаратами рГР детей с соматотропной недостаточностью и девочек с синдромальной низкорослостью – СШТ. Поставлены задачи о целесообразности внедрения методов определения состояния перечисленных параметров крови в широкую клиническую практику, о необходимости оптимизации и индивидуализации терапии при названных нарушениях секреции ГР с учетом функционального состояния системы крови.

Исследования показали, что у детей с ДГР до лечения наблюдается анемия легкой степени. В то же время, по данным СКР, наблюдается увеличение доли оксигенированного гемоглобина на 41%, что может свидетельствовать о стремлении организма компенсировать сложившийся недостаток кислорода.

У взрослых пациентов с ДГР доля оксигемоглобина увеличена на 20%, а склонность к анемии ниже, чем у детей. В группу были включены пациенты, получавшие терапию рГР в детстве в течение 5-6 лет. Предположительно терапия рГР в детском возрасте оказала длительный положительный эффект на эритроцитарные показатели и на кислородтранспортную функцию гемоглобина. Вместе с тем этот эффект возможно недостаточен для полноценной долгосрочной компенсации, что может быть связано или с неоптимальной схемой терапии в детском возрасте, или с фактом прерывания лечения после достижения взрослого возраста.

У девочек с синдромом СШТ отсутствуют нарушения со стороны кислородтранспортной функции эритроцитов. Это позволяет сделать вывод, что при данном синдроме исходно у организма нет причин изменять доставку кислорода тканям.

Как у девочек с СШТ, так и у детей с ДГР зарегистрировано повышенное количество деформированных эритроцитов – эхиноцитов. По этой причине нельзя с уверенностью исключить наличие гипоксии периферических тканей при обеих патологиях. У детей с ДГР деформация эритроцитов возможно дополнительно усиливает наблюдаемые условия гипоксии на фоне анемии.

В мировой литературе описано влияние терапии рГР у детей с ДГР на эритроцитарные показатели – анемия подвергается частичной, но не полной коррекции. В настоящей работе эти данные подтверждаются: у детей с ДГР в течение 12-и месяцев лечения рГР достоверно повышалось количество эритроцитов на 4% и концентрация гемоглобина на 1%, но к концу лечения значений контрольной группы достигнуто не было.

На фоне лечения детей с ДГР наблюдается статистически значимое снижение доли комплексов NO-гемоглобин на 40% от исходного уровня. Оксид азота (NO) – гуморальный газообразный медиатор сигналов клеток эндотелия – также признан эффективным регулятором деформируемости и фильтруемости эритроцитов. В работе Kleinbongard et al. (2006) показано, что в цитоплазме и мембране эритроцитов имеется собственная NO-синтаза, а Ulker et al. (2013) доказали функциональную важность фермента в процессах вазодилатации именно в условиях гипоксии. Также NO может выступать аллостерическим модулятором сродства гемоглобина к кислороду. Снижение доли NO-гемоглобина можно трактовать как снижение гипоксии у детей с ДГР на фоне лечения рГР. Вместе с тем новейшие исследования о взаимосвязи возраста эритроцита и NO описывают изменения биодоступности NO в зависимости от возраста эритроцита, приводящие к снижению активности NO-сигналинга. Коллектив Vizjak et al. (2015) продемонстрировал повышенную активность эритроцитарной NO-синтазы и увеличение продукции NO в «старых» эритроцитах. Возможно снижение NO-гемоглобина отражает улучшения эритроцитарных показателей, то есть увеличения в крови количества молодых эритроцитов.

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что в условиях ДГР у детей, антиоксидантная система функционирует стабильно. У взрослых с ДГР наблюдается повышение количества продуктов перекисного окисления липидов на 60%, увеличение количества церулоплазмينا на 40%, на фоне снижения антиоксидантной активности СОД на 40%. Это подтверждает данные зарубежных исследователей о роли окислительного стресса в развитии осложнений при ДГР у взрослых.

Наиболее резкие нарушения функции антиоксидантной системы наблюдаются у взрослых с акромегалией: повышение концентрации продуктов окисления липидов на 55%, параллельное снижение общей антиоксидантной активности плазмы на 25% и снижение активности СОД на 70%. Результаты данной работы согласуются с таковыми в работах Anagnostis et al. (2013) и Nishizawa et al. (2012).

Полученные данные настоящей работы позволяют сделать заключение, что терапия рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут для детей с ДГР подтверждает свою безопасность, так как параметры антиоксидантной системы не подвергаются статистически значимым изменениям. Вместе с тем терапия недостаточна для устранения явлений анемии.

Терапия рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут для девочек с СШТ не может считаться оптимальной, так как отмечается статистически значимое повышение продуктов перекисного окисления липидов после 6-и месяцев лечения на 10% и на 30% после 12-и месяцев лечения. Целесообразно рассмотреть вопрос о внесении в список контрольных лабораторных исследований определение уровня МДА (конечный продукт окисления

липидов) при лечении девочек с СШТ для коррекции дозы рГР. Кроме того, возможно требуется коррекция схемы лечения с применением титрования дозы по нарастающей с целью дать антиоксидантной системе время для адаптации к изменившимся условиям внутренней среды. Коррекция или персонализация терапии может также заключаться в разработке диеты, богатой антиоксидантами, или добавлении антиоксидантных препаратов.

Изучение заболеваемости ГН показало, что получаемые данные по количеству пациентов и по показателям заболеваемости Формы №12 и Регистра разнятся между собой. В Форме №12 всего пациентов учтено на 7,6% больше, детей – на 1,3% меньше в сравнении с Регистром. Взрослых в Форме №12 учтено на 19,33% больше, чем в Регистре. Количество с впервые в жизни установленным диагнозом ГН детей в 2015 году в Форме №12 превышает таковое в Регистре на 15,91%.

По данным Формы №12 общая заболеваемость по обращаемости среди взрослого населения в 5,36 раз ниже заболеваемости среди детского населения. Данная разница в значениях показателей общей заболеваемости требует дополнительных исследований. Возможно пациенты уходят из «поля зрения» врача, что ведет к пренебрежению должным наблюдением, обследованием и терапией, которая показана при данной патологии.

Особую важность представляют субъекты Российской Федерации, в которых общая и первичная заболеваемости ГН многократно отличаются от среднего показателя по России. В отечественной или мировой литературе отсутствуют данные о многократном повышении распространенности или заболеваемости ДГР у детей и взрослых отдельных этнических групп. В связи с этим ситуация в данных субъектах России требует детального рассмотрения во избежание гипердиагностики или ошибок заполнения учетных форм медицинской статистики и/или Регистра.

Отдельным важным аспектом для рассмотрения и анализа является высокая частота случаев выявления ДГР среди подростков. Приведенные данные статистики могут отражать как недостаточную выявляемость у детей в дошкольном возрасте, так и гипердиагностику в подростковом периоде. В частности, причиной гипердиагностики у подростков может быть отсутствие насыщения организма ребенка половыми гормонами перед проведением соматотропный гормон (СТГ)-стимуляционных проб («прайминг»).

Данное исследование позволяет установить, что выявляемая общая заболеваемость среди детского населения Российской Федерации за 2015 год близка к эпидемиологическим показателям в ряде европейских стран. Приведенные данные о разнице заболеваемости по полу также схожи с таковыми в зарубежных исследованиях. В наиболее актуальном европейском исследовании по безопасности применения ГР у детей (European Union safety and appropriateness of growth hormone treatment in children, EU SAGhE) в Нидерландах, Швеции и Бельгии совокупно выявляется соотношение 2,1:1 (1729 мальчиков и 814 девочек). Причины данного распределения по полу до конца не ясны и вызывают многочисленные дискуссии. Гендерные особенности ДГР требуют дальнейших исследований, в том числе и в России.

Клиническая эффективность терапии рГР у детей в России сравнима с таковой в зарубежных работах: Δ SDS роста в среднем составила 1,36 единицы SDS, так же, как и в шведском исследовании – 1,4 единицы SDS, а в британском – от 0,84 до 1,73 единиц SDS роста. Здесь важно отметить необходимость расширения функции Регистра как инструмента обеспечения и контроля качества лечения. Дополнение его содержания клиническими и экономическими параметрами будет способствовать повышению качества

оказания медицинской помощи детям с ДГР и существенно облегчит оценку медико-экономической эффективности проводимой терапии.

Также важно, что доза рГР при лечении ДГР у детей в обеих зарубежных работах отличны, чем в настоящем исследовании – от 0,023 мг/кг/сут и выше против стандартной дозы в 0,033 мг/кг/сут, применяемой в России. Изучение вопроса титрования дозы препарата, как аспект индивидуального подхода к каждому случаю, требует дополнительных исследований в России и, возможно, включения в клинические рекомендации.

Стоимость терапии рГР при ДГР

Стоимость лечения детей с ДГР в России значительно ниже таковой в зарубежных странах, даже учитывая то обстоятельство, что в данной работе проводился анализ экономической эффективности только на текущий момент программы «Семь высокочувствительных нозологий». Одной из причин такой разницы в стоимости лечения может являться применение оригинальных или воспроизведенных препаратов. Вместе с тем доля затрат, приходящихся на мониторинг состояния детей, находящихся на терапии (7,05% от общей стоимости) сравнима или ниже таковой в западных странах.

В данной работе предлагается использовать новый критерий экономической эффективности лечения детей с ДГР – именно стоимость прибавленной единицы SDS роста. Выявлен широкий перцентильный интервал стоимости одной единицы SDS роста, что связано с наличием клинически менее эффективных случаев. Эти данные указывают на необходимость обязательного проведения мониторинга проводимой терапии при ДГР и выявления случаев для повторного пересмотра схемы терапии.

Разница стоимости программ

При сравнении двух программ – основной и альтернативной (без патогенетического лечения) – выявлено, что стоимость альтернативной программы выше стоимости основной на 62,16%. Разница в стоимости между двумя программами составляет 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения, или 110,6 тыс. руб. в год в пользу основной программы, что указывает на ее высокую экономическую обоснованность на сегодняшний день.

В случае присвоения пациенту с ДГР статуса ребенка-инвалида в отсутствие патогенетического лечения, приведенный в настоящей работе перечень выплат, социальных льгот и медицинских обследований, которые достигают 1,2 млн. руб. на одного ребенка, дополняется социальными гарантиями и льготами для семей, имеющих в своем составе ребенка-инвалида, которые несомненно повышают вышеуказанную стоимость альтернативной программы.

В главе «**Заключение**» обобщены основные положения, вытекаемые из результатов исследования и их интерпретация. Особого внимания заслуживает дальнейшее изучение недостаточного терапевтического эффекта препаратов рГР на явления анемии у детей с ДГР, а также отрицательное влияние терапии на состояние антиоксидантной системы у девочек с СШГ.

Сдвиги в функциональном состоянии антиоксидантных механизмов могут являться маркером процессов, происходящих в организме в условиях патологии, в том числе на фоне лечения. Оценка состояния антиоксидантной системы может помочь клиницисту оптимизировать лечение при различных нарушениях секреции ГР – как ДГР, так и акромегалии, – а также при лечении синдромальных форм низкорослости.

Данное исследование отчетливо демонстрирует целесообразность проведения медико-экономических исследований в сфере здравоохранения. Анализ эффективности медицинских программ видится особенно актуальным в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в которой определены виды медицинской помощи, предоставляемой населению бесплатно за счет средств бюджетов всех уровней, средств ОМС и других поступлений. Проведение медико-экономических исследований направлено на повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения, в том числе финансовых, сокращение издержек и, в случае необходимости, перенаправления их на инновационные медицинские программы в целях повышения качества оказываемой медицинской помощи населению.

ВЫВОДЫ

1. Дефицит гормона роста приводит к изменению характеристик гемоглобина на молекулярном уровне и выражается в увеличении уровня оксигенированного гемоглобина у детей и у взрослых. При СШТ у девочек и акромегалии у взрослых изменений функции гемоглобина не наблюдается. У детей с дефицитом гормона роста, а также у девочек с СШТ выявлены изменения морфологии эритроцитов.
2. В условиях дефицита гормона роста у детей и у девочек с СШТ выявлена сохранность функций и адаптивность антиоксидантной системы крови. У взрослых пациентов с ДГР и акромегалией выявляются сдвиги в показателях антиоксидантной системы крови.
3. При терапии рГР у детей с ДГР выявлена устойчивость антиоксидантной системы крови в условиях изменений внутренней среды организма. При этом терапия недостаточна для устранения анемии, изменений морфологии и функционального состояния эритроцитов. У девочек с СШТ терапия рГР вызывает выраженную интенсификацию окислительных процессов.
4. Установлена целесообразность определения уровня перекисного окисления липидов в целях контроля состояния пациентов с акромегалией и для мониторинга влияния лекарственной терапии рГР у девочек с СШТ.
5. Актуальная заболеваемость по обращаемости ГН населения России составила 4,94 на 100 тыс. человек населения, в том числе 14,38 на 100 тыс. человек детей и 2,68 на 100 тыс. взрослых человек населения. Выявлены значительные различия показателей общей и первичной заболеваемости в разрезе субъектов, а также установлена разница в численности больных с ДГР между Формой №12 и Регистром на конец 2015 года. Установлено, что в Форме №12 подростков учтено больше, чем детей, а в Регистре мальчиков учтено больше, чем девочек.
6. Регистр может быть использован для проведения медико-экономической оценки лечения детей с ДГР в России при дополнении ключевыми клиническими данными пациентов.
7. Лечение детей с ДГР в России в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий» является клинически и экономически эффективным: стоимость комплексного ведения детей с ДГР в России в 2,6 раза меньше затрат на альтернативную программу без патогенетического лечения. Средняя прибавка в росте составила 39,25 см или 1,36 единиц SDS роста за время наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработать персонализированный подход при лечении больных препаратами рГР с индивидуальным титрованием дозы и определением сроков лечения, в частности для смягчения окислительного стресса у девочек с СШТ, развитие которого следует контролировать лабораторными методами, а также продолжить изучение терапевтического эффекта препаратов рГР на явления анемии у детей с ДГР.
2. Продолжить терапию рГР у взрослых в поддерживающей дозе с целью снижения отрицательного влияния отмены терапии рГР на антиоксидантную систему крови.
3. Внедрить определение уровня перекисного окисления липидов в целях снижения отрицательного влияния терапии рГР у девочек с СШТ, а также определение общей антиоксидантной активности плазмы, уровня активности СОД и концентрации церулоплазмينا для мониторинга состояния антиоксидантной системы у взрослых с ДГР в отсутствие терапии и у взрослых с акромегалией, в том числе для проведения комбинированной персонализированной терапии в дополнение к стандартному лечению при акромегалии
4. Совершенствовать систему статистического учета заболеваемости ГН, в том числе учета заболеваемости взрослого населения. Для выявления причин значительной разницы показателей общей и первичной заболеваемости ДГР по данным официальной медицинской статистики и Регистра, в разрезе субъектов Российской Федерации, необходимо проведение дополнительных исследований по верификации диагноза и внедрение в практику здравоохранения стандарта аудита заболеваемости ДГР.
5. Определить порядок организации обеспечения лекарственными препаратами больных с ГН и актуализировать правила ведения Регистра.
6. Внедрить оценку медико-экономической эффективности лечения рГР детей с ДГР на основе фактических сроков лечения, включая исследование по титрованию его дозы, с дальнейшим включением итогов исследования в клинические рекомендации.
7. Провести обучение врачей по актуальным вопросам диагностики и лечения ГН в рамках непрерывного медицинского образования.
8. Применять метод медико-экономических оценок для принятия эффективных управленческих решений при выборе программ оказания медицинской помощи в случае орфанных заболеваний.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Панкратова М.С., Юсипович А.И., Воронцова М.В., Коваленко С.С., Байжуманов А.А., Паршина Е.Ю., Ширяева Т.Ю., Максимов Г.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Особенности кислородтранспортной системы и антиоксидантного статуса крови у детей с соматотропной недостаточностью до и после лечения рекомбинантным гормоном роста. //Проблемы эндокринологии, 2012 No 5, С. 10-15
2. M. Pankratova, M. Vorontsova, T. Shirayeva, E. Nagaeva, V. Peterkova, S. Kovalenko, A. Baizhumanov, E. Parshina, A. Yusipovich, G. Maksimov //Effects of GH treatment on oxygen-transporting properties of the erythrocytes and blood antioxidant system in GHD children //51th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Leipzig, Germany 2012, Vol. 78, Suppl. 1, p. 185
3. M. Vorontsova, M. Pankratova, S. Kovalenko, A. Yusipovich, T. Shiryayeva, O. Chikulaeva, A. Baizhumanov, E. Parshina, G. Maksimov, V. Peterkova //Oxygen-transporting properties of erythrocytes and the blood antioxidant system in children with growth hormone deficiency and girls with Turner syndrome //Predictive medicine to improve the care of children. Abstracts of the 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, ESPE-PES-APEG-APPES-ASPAAE-JSPE-SLEP Milan, Italy 2013, Vol. 79, Suppl. 1, p. 149
4. S. Kovalenko, M. Vorontsova, M. Pankratova, T. Shiryayeva, E. Nagaeva, V. Peterkova, A. Baizhumanov, E. Parshina, A. Yusipovich, G. Maksimov //Effects of GH treatment on oxygen-transporting properties of erythrocytes and blood antioxidant system in girls with Turner syndrome //Predictive medicine to improve the care of children. Abstracts of the 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, ESPE-PES-APEG-APPES-ASPAAE-JSPE-SLEP Milan, Italy 2013, Vol. 79, Suppl. 1, p. 273
5. Фаассен (-Воронцова) М.В., Панкратова М.С., Молитвослова Н.Н., Байжуманов А.А., Коваленко С.С., Юсипович А.И., Максимов Г.В., Петеркова В.А. Состояние антиоксидантной системы крови у пациентов с акромегалией //Проблемы Эндокринологии, 2015 No 2, С. 8-11
6. M. Faassen (-Vorontsova), M. Pankratova, N. Molitvoslovova, V. Peterkova, A. Baizhumanov, A. Yusipovich //The status of blood antioxidant system in patients with active acromegaly //17th European congress of Endocrinology, Dublin, Ireland, Endocrine Abstracts, 2015, vol. 37
7. M. Pankratova, M. Faassen (-Vorontsova), T. Shiryayeva, V. Peterkova, S. Kovalenko, A. Baizhumanov, E. Parshina, A. Yusipovich, G. Maksimov //Imbalance in the oxygen-transporting properties of erythrocytes and the blood antioxidant system in growth hormone deficient children before therapy and after one year of recombinant growth hormone therapy //57th Symposium of the German Society of Endocrinology (DGE), Dresden, Germany, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2014, Vol. 122, Issue 03
8. M. Pankratova, A. Baizhumanov, A. Yusipovich, M. Faassen (-Vorontsova), T. Shiryayeva, V. Peterkova, S. Kovalenko, T. Kazakova, G. Maksimov //Imbalance in the blood antioxidant system in growth hormone-deficient children before and after 1 year of recombinant growth hormone therapy //PeerJ. 2015 Jun 25;3:e1055 eCollection
9. Воронцова М.В. Экономические и социальные аспекты терапии дефицита гормона роста: обзор литературы //Проблемы эндокринологии, 2016 No 2, С. 61-68
10. Воронцова М.В. Заболеваемость гипопизарным нанизмом в Российской Федерации по данным официальной медицинской статистики и Регистра пациентов с гипопизарным нанизмом //Проблемы эндокринологии, 2016 No 4, стр. 18-26
11. Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипопизарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста //Проблемы эндокринологии, 2016 No 2, С. 82-91