

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННО БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Академик РАН,
директор ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии»

Дедов Иван Иванович

Заслуженный врач России,
доктор медицинских наук, профессор

Найговзина Нелли Борисовна

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. Обзор литературы: медицинские и социально-экономические аспекты дефицита гормона роста | 14 |
| 1.1 Соматотропная недостаточность. Метаболические эффекты гормона роста | 14 |
| 1.2 Окислительный стресс | 17 |
| 1.3 Окислительный стресс при дефиците гормона роста..... | 19 |
| 1.4 Окислительный стресс в условиях избытка гормона роста | 21 |
| 1.5 Эритроциты, оксид азота и нарушения секреции гормона роста | 23 |
| 1.6 Антиоксидантная система крови при синдроме Шерешевского-Тернера | 27 |
| 1.7 Синдром Шерешевского-Тернера, эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс..... | 28 |
| 1.8 Экономические аспекты применения препаратов рекомбинантного гормона роста в терапии гипогонадотропного нанизма | 30 |
| 1.9 Лечение препаратами рекомбинантного гормона роста: экономическая эффективность | 34 |
| 1.10 Качество жизни пациентов с дефицитом гормона роста | 38 |
| 1.11 Федеральная программа по обеспечению лиц лекарственными средствами, предназначенными для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипогонадотропным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянными склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей (далее – программа «Семь высокозатратных нозологий») | 42 |
| ГЛАВА 2. Материалы и организация исследования | 45 |
| 2.1 Программа и методика исследования | 45 |
| 2.2 Характеристика групп исследования | 51 |
| 2.3 Характеристика клинических методов исследования | 51 |
| 2.4 Стандартные лабораторные методы | 52 |
| 2.5 Специальные лабораторные методы анализа эритроцитов..... | 54 |
| 2.5 Специальные лабораторные методы определения состояния антиоксидантной системы..... | 58 |
| 2.7 Расчет заболеваемости гипогонадотропным нанизмом в Российской Федерации | 60 |

| | |
|--|-----|
| 2.8 Исследование экономической эффективности лечения детей с гипотизарным нанизмом в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий»..... | 62 |
| 2.9 Статистический анализ..... | 66 |
| 2.10 Этический комитет..... | 68 |
| ГЛАВА 3. Результаты..... | 69 |
| 3.1 Результаты антропометрических и стандартных лабораторных обследований у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера..... | 69 |
| 3.2 Морфология и кислородтранспортная функция эритроцитов у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера..... | 76 |
| 3.3 Исследование состояния антиоксидантной системы крови у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера..... | 85 |
| 3.4 Результаты клинико-лабораторных исследований у взрослых с дефицитом ГР и взрослых с акромегалией..... | 93 |
| 3.5 Исследования морфологии и функциональных характеристик эритроцитов у взрослых с дефицитом ГР и акромегалией..... | 93 |
| 3.6 Исследование состояния антиоксидантной системы крови у взрослых пациентов с дефицитом ГР и акромегалией..... | 95 |
| 3.7 Заболеваемость гипотизарным нанизмом на территории Российской Федерации..... | 98 |
| 3.8 Экономические аспекты лечения детей с дефицитом гормона роста..... | 110 |
| ГЛАВА 4. Обсуждение..... | 116 |
| 4.1 Кислородтранспортная функция крови: эритроцитарные показатели, морфология эритроцитов и функциональное состояние гемоглобина..... | 117 |
| 4.2 Антиоксидантная система..... | 122 |
| 4.3 Оксидативный стресс на фоне терапии рГР..... | 123 |
| 4.4 Оптимизация и персонализация терапии рГР..... | 124 |
| 4.5 Эпидемиология гипотизарного нанизма в Российской Федерации..... | 127 |
| 4.6 Экономические аспекты терапии рГР при дефиците гормона роста у детей..... | 131 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 135 |
| Медицинские аспекты..... | 135 |
| Экономические аспекты..... | 136 |
| ВЫВОДЫ..... | 140 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 142 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 144 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 146 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рост является важным показателем здоровья и нормального физического развития ребенка. Данный параметр с точки зрения статистики характеризуется нормальным распределением среди населения. Это позволяет исследователям предположить, что около 2% населения относятся к группе индивидов с низким ростом. При этом было бы ошибочным относить всю эту когорту людей к патологической низкорослости [1]. В течение последних 30 лет накоплен опыт успешного применения препаратов рекомбинантного гормона роста (рГР) при различных формах низкорослости. По всему миру, включая Институт детской эндокринологии, накоплен солидный опыт по лечению и реабилитации детей с недостаточностью гормона роста гипофизарного генеза (гипофизарный нанизм, ГН, дефицит гормона роста, ДГР, дефицит соматотропного гормона, СТГ-дефицит). Препараты генно-инженерного рГР применяются во всем мире уже с 1985, и показания к его применению постоянно расширяются. На сегодняшний день в США и в странах Европы одобрено его применение при некоторых синдромах, сопровождающихся низкорослостью, как то синдром Шерешевского-Тернера (СШТ), синдром Нунан, синдром Прадера-Вилли и др. В США одобрено использование препарата при идиопатической низкорослости, у детей с внутриутробной задержкой роста, дискутируется расширение показаний к применению рГР у недоношенных детей [2]. При очевидных, казалось бы, показаниях для назначения рГР и впечатляющих результатах его применения у детей с ДГР остается множество вопросов, требующих более углубленных исследований.

Темпы роста детей на фоне лечения препаратами рГР достигают 12-18 см/год, прибавка в росте в общей сложности составляет 50-60 см в течение 4-5 лет. Между тем, при нормальном развитии рост и формирование всех функциональных систем (сердечно-сосудистой, костной, центральной и периферической нервных систем и других) проходит в течение 15-20 лет, а значит более постепенно и скорее всего более гармонично. При использовании рГР у детей логично сегодня поставить такие вопросы, как:

- Какими темпами и пропорционально ли линейному росту развиваются внутренние органы (печень, почки, кости и скелетная мускулатура, сердце)?
- Пропорционально ли развиваются крупные сосуды и капилляры в скелетных мышцах и сердце?

- Насколько эффективно развитие хрящевой и костной тканей позвонков, трубчатых костей и костей черепа?
- Как развивается центральная нервная система, в первую очередь головной мозг?
- Насколько гармонично проходит психоэмоциональное развитие ребенка, развитие его интеллекта и оперативной памяти?
- Насколько такие дети социально адаптированы?
- Как дети, достигшие конечного роста в 160-170 см на терапии препаратами рГР, реагируют на стрессовые факторы?

Подобные вопросы можно перечислять и далее, так как гормон роста (ГР) является одним из ключевых метаболических факторов в детском возрасте, обеспечивающим физическое и психическое развитие. ГР регулирует развитие всех без исключений органов и тканей, каждой клетки организма. При подробном анализе эффектов экзогенного ГР встает и вопрос, как изменяется система ростовых факторов, их рецепторов, и что с ними происходит после перехода человека на так называемую метаболическую дозу рГР или вовсе при отказе от дальнейшей терапии рГР?

Одним из ключевых вопросов является вопрос о том, как форсированный рост детей, получающих терапию рГР, обеспечивается кислородом? Как формируется система доставки кислорода в быстро растущем организме и насколько эффективно обеспечиваются кислородом органы и ткани? Не страдает ли организм ребенка от гипоксии в условиях резкого ускорения роста, в условиях резкого повышения концентрации анаболического гормона в крови, особенно в случае лечения синдромальной низкорослости, как в случае девочек с СШГ? Увеличивается ли при этом количество эритроцитов, изменяется ли их морфология и функциональные возможности? Как изменяется антиоксидантная система крови, функция которой состоит в защите организма от вредоносных АФК? Справляется ли она со своими задачами? Конечно, этот список вопросов нельзя считать полным, так как сфера для исследований обширна.

В многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях изучено влияние ГР на сердечно-сосудистую систему, однако вопрос о том, насколько эффективным является кровоснабжение органов и тканей у детей в случае ускорения роста всего организма остается несколько в стороне.

В случае увеличения скорости роста организма при 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. Как известно, окислительный стресс является одной из главных причин повреждения и смерти клеток. И что еще более важно, эффективность

устранения окислительного стресса связывают с риском развития многих заболеваний и с ожидаемой продолжительностью жизни в целом [3]. Таким образом, изменение кислородного статуса крови может привести к серьезным нарушениям в организме, в частности развития окислительного стресса.

Гипофизарный нанизм является орфанным заболеванием, при котором необходимо проведение патогенетического лечения. В этих целях с 2007 года в соответствии с Федеральным законом от 19.12. 2006 № 238 «О федеральном бюджете на 2007 год» [4] начались централизованные закупки за счет средств федерального бюджета лекарственных средств для лечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих гипофизарным нанизмом. Лекарственное обеспечение пациентов осуществлялось 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 от 04.04.2008 №162н (далее – Регистр) в рамках программы под названием «Семь высокочрезвычайных нозологий» [5, 6].

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. [7, 8, 9].

Один из возможных методов оценки эффективности программ в сфере экономики здравоохранения получил название «анализа эффективности затрат» (cost-effectiveness) [10]. Применяется также расчет приростного коэффициента эффективности затрат (ПКЭЗ, ICER – incremental cost-effectiveness ratio) для сравнения между собой двух альтернативных медицинских программ.

Несмотря на социальную важность и успешность программы «Семь высокочрезвычайных нозологий», в отечественной литературе отсутствуют исследования, посвященные медико-экономической эффективности терапии ДГР препаратами рГР.

Степень разработанности темы исследования

На основании проведенного 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 СШТ до и после терапии не найдено. Представляется важным исследование антиоксидантной системы крови при дефиците ГР, выполнении ею функции защиты организма от вредоносных активных форм кислорода (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 в быстро растущем организме 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 в подробностях 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

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

Задачи исследования

Для достижения целей исследования были поставлены следующие задачи:

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 США
3. Изучить морфологию эритроцитов, функциональное состояние гемоглобина и состояние антиоксидантной системы крови у детей с ДГР и у девочек с США 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 федерального регистра по учету пациентов с ДГР, в том числе показатели заболеваемости в разрезе субъектов Российской Федерации, возрасту, полу
6. Проанализировать возможности Федерального регистра, как инструмента для оценки медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий»
7. Определить медико-экономическую эффективность основной медицинской программы лечения детей с ГН в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий» и альтернативной программы по наблюдению ребенка-инвалида с ГН в условиях отсутствия патогенетического лечения препаратами рГР.

Научная новизна

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 рекомбинантного ГР у детей с соматотропной недостаточностью и у девочек с США.

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

Впервые в отечественной практике доказана высокая медико-экономическая эффективность лечения детей с ДГР в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий». Предложен новый критерий оценки экономической эффективности лечения детей с ДГР, а именно – стоимость прибавленной единицы показателя стандартного отклонения роста от нормы для данного возраста и пола (standard deviation score, 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 взрослых, данных официальной медицинской статистики и Федерального регистра. Выявлена разница между данными официальной медицинской статистики и Федеральным регистром с точки зрения заболеваемости ГН населения Российской Федерации. Предложено совершенствование наполнения Федерального регистра с целью расширения возможностей применения содержащихся в нем данных для оценки медико-экономической эффективности программы «Семь высокочатратных нозологий».

Впервые получены данные о высокой медико-экономической эффективности лечения детей с ГН препаратами рГР в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий», что позволяет обосновать целесообразность сохранения программы в целях стабильного лекарственного обеспечения больных

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами 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 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 человек 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. Проведение медико-экономической оценки доказало, что лечение ДГР в рамках программы «Семь высокочастотных 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 год), 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. Наукометрический индекс цитирования Хирша равен 1

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, двух глав обзора литературы, главы описания используемых материалов и методов, главы, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 221 источник. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 20 таблицами. Диссертационное исследование выполнено в Институте детской эндокринологии при ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» (директор ИДЭ – академик В.А. Петеркова, директор ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» – академик И.И. Дедов) и на кафедре общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (зав. кафедрой – заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор Н.Б. Найговзина).

ГЛАВА 1. Обзор литературы: медицинские и социально-экономические аспекты дефицита гормона роста

1.1 Соматотропная недостаточность. Метаболические эффекты гормона роста

Рост является важнейшим показателем нормального физического развития ребенка. Также рост является социально значимым параметром, так как примерно у 2-2,5% населения присутствует низкорослость [11, 12]. Причин нарушения процессов роста на сегодняшний день выявлено много – от конституциональной низкорослости и эндокринных нарушений до различных синдромов, сопровождающихся дефицитом роста. Кроме конституциональной задержки роста, которая занимает первое место среди причин низкорослости, одной из причин низкорослости является ДГР – состояние, которое характеризуется сниженной или отсутствующей секрецией ГР гипофизом. Нарушение секреции может ограничиваться одним ГР, что является изолированной формой ДГР, но может распространяться на другие тропные гормоны – тиреотропный гормон (ТТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), фолликулостимулирующий/лютеинизирующий гормоны (ФСГ и ЛГ) и пролактин (Прл), а также антидиуретический гормон. То есть наблюдается множественный дефицит гормонов гипофиза. Кроме того, не редки случаи развития множественного дефицита гормонов гипофиза после многолетнего течения изолированной формы ДГР [13, 14]. Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика ДГР считается на сегодняшний день хорошо изученной. Показано, что задержка роста, вызванная нарушением секреции ГР, является группой гетерогенных состояний, различающихся как этиологически, так и патогенетически. Частота встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:10000 новорожденных [15, 16, 17, 18, 19]. Чаще всего случаи заболевания спорадические, однако есть и семейные случаи. Кроме того, показано, что от 5% до 30% детей с диагнозом соматотропная недостаточность имеют ближайших родственников с той или иной степенью отклонения в росте [18].

Рекомбинантный гормон роста был синтезирован в 1985 году, что явилось революцией в эндокринологии [20]. С тех пор препараты рГР намного более доступны как для лечения больных, так и для научных исследований. Большое количество детей уже прошли успешное лечение этими препаратами. За последние 30 лет разработаны и широко внедрены в общемировую и отечественную практику оптимизированные алгоритмы диагностики и лечения таких пациентов [11, 17].

Ввиду большей доступности ГР для фундаментальных и клинических исследований, ученые уверенно продвигаются по пути познания механизма его действия на организм человека в целом и на отдельные системы органов в частности.

Одной из главных причин смертности современного человека являются заболевания сердечно-сосудистой системы [21]. Показано, что у пациентов с ДГР резко повышена заболеваемость данной группой патологий, чаще наблюдается развитие осложнений и смертности, связанных с ними [22]. По некоторым исследованиям перечисленные риски повышены более, чем в два раза в сравнении с общей популяцией [23].

В современной концепции развития сердечно-сосудистой патологии при наличии диагноза ДГР различают как так называемые традиционные факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и новые ФР [24]. К традиционным ФР относят нарушения конституции и состава организма (увеличение массы жировой ткани, снижение мышечной массы), нарушения липидного состава крови (повышение липопротеинов низкой плотности, снижение липопротеинов высокой плотности и другие), нарушения метаболизма глюкозы (развитие инсулинрезистентности, снижение функции бета-клеток поджелудочной железы), развитие метаболического синдрома. К новым ФР относят наличие эндотелиальной дисфункции как одной из основополагающих причин развития атеросклероза, повышение С-реактивного белка (СРБ) крови, повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α , ФНО- α), повышение уровня адипокинов (адипонектин, лептин), повышение протеина плазмы А, ассоциированного с беременностью (pregnancy-associated plasma protein А, PAPP-A), нарушения со стороны свертывающей системы крови (повышение прокоагулянтов), а также развитие оксидативного стресса. Многочисленные исследования показывают эффективность терапии рГР в устранении или смягчении перечисленных нарушений [25, 26, 27].

Одним из главных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний является хроническое воспаление сосудов и сосудистой стенки, которое приводит к эндотелиальной дисфункции, формированию бляшек, повреждению сосудов, утолщению стенок сосудов и в итоге к атеросклерозу [28, 29].

С-реактивный белок (СРБ) крови является маркером острой фазы воспаления, и на сегодняшний день его начинают признавать как самостоятельный фактор, приносящий свой вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, повышающий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [28, 30], а также сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) [31], артериальной гипертензии и метаболического синдрома [32]. Показано, что у пациентов с диагнозом ДГР уровень СРБ повышен в 4–5 раз [27, 33], что позволяет предположить наличие воспалительного

процесса, связанного с развитием эндотелиальной дисфункции при ДГР. В нескольких исследованиях показано понижающее влияние терапии рГР на уровень СРБ, что предположительно способствует, снижению выраженности воспаления [25, 26]. К другим провоспалительным факторам, роль в патогенезе атеросклероза которых широко обсуждается, относятся ИЛ-6 и ФНО- α [34, 35]. Исследования показывают повышенный уровень данных цитокинов при ДГР и положительное влияние терапии рГР как у взрослых, так и у детей [26, 27, 36, 37]. Хроническое воспаление приводит к эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки – также признанный фактор патогенеза атеросклероза [29, 38].

Один из косвенных показателей сохранности функции эндотелия – асимметричный диметиларгинин (*asymmetrical dimethylarginine*, ADMA) – ингибитор NO-синтазы (синтаза монооксида азота), маркер эндотелиальной дисфункции и ФР развития атеросклероза [39]. Показано, что данный маркер резко повышен у пациентов с ДГР, в то время, как терапия рГР привела к снижению уровня ADMA и улучшению показателей эндотелиальной функции [40, 41]. С другой стороны, в работе R. Hoffman, где в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции были использованы поток крови и сосудистое сопротивление сосудов предплечья у детей [42], показано ухудшение эндотелиальной функции сосудов у детей с ДГР, и терапия рГР не привела к улучшению данных показателей.

Лечение препаратами рГР имеет широкий спектр эффектов на метаболические процессы в организме. Так, существует множество работ утверждающих, что постоянная терапия рГР на протяжении 5-и лет и более у взрослых с диагнозом ДГР приводит к снижению количества жировой ткани и повышению мышечной массы тела [43, 44, 45, 46, 47, 48]. Положительный эффект рГР отображается на липидном профиле крови: многочисленные исследования показывают снижение уровней холестерина крови, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [43, 44, 45, 46, 49, 50]. Давно известен эффект ГР на углеводный метаболизм. Принято считать, что продолжительная терапия рГР приводит к повышению уровня глюкозы крови, развитию инсулинрезистентности и располагает к развитию СД 2 типа. Аналитический обзор Appelman-Dijkstra et al. (2013) показывает, что далеко не во всех группах пациентов такие данные находят подтверждение, хотя качество и доказательность имеющихся исследований, по мнению авторов, оставляет желать лучшего [51]. В ряде работ из 11-и групп только в трех было зарегистрировано статистически значимое повышение глюкозы крови [45, 46, 47], в одной группе – повышение инсулина крови и лишь транзитное снижение чувствительности к инсулину [47]. В двух исследованиях было зарегистрировано достоверное снижение процента гликированного гемоглобина крови [45, 46]. При этом наличие резистентности к инсулину не подтвердилось ни в одном исследовании.

Несмотря на приведенные данные, имеются случаи заболевания СД 2 типа на фоне продолжительного лечения рГР. Например, в анализе германской базы данных KIMS у 6-и пациентов из 440 (1,36%) был диагностирован СД 2 типа во время или после продолжительного лечения рГР [52].

1.2 Окислительный стресс

В последнее время все больший интерес вызывает окислительный стресс (оксидативный стресс) и его роль в развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [29, 34, 35]. Окислительный стресс – патофизиологический механизм, проявляющийся вследствие нарушения равновесия между продукцией АФК и их утилизации за счет возможностей антиоксидантной системы клетки (антиоксидантной емкостью клетки по отношению к радикалам кислорода). АФК называются все химически высокоактивные вещества, содержащие атом(ы) кислорода. К АФК относятся и радикалы, то есть молекулы, содержащие атомы с одиночным непарным электроном на внешней орбитале, что делает их неустойчивыми, придает им высокую реактивность с целью «отобрать» электрон у любой другой молекулы и вернуться таким образом к химически устойчивому состоянию [53]. К таким радикалам относятся, например, супероксид-анион (или супероксид $\bullet\text{O}_2^-$), радикал гидропероксида ($\bullet\text{OOH}$), гидроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$), различные радикалы липидов и т.п. В умеренных количествах АФК являются частью нормального метаболизма клетки, в частности митохондрий, и производятся *in vivo* главным образом фагоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами и миоцитами [54].

В случае чрезмерной продукции АФК наблюдается повреждение клетки, прежде всего клеточной мембраны, путем перекисного окисления липидов и липопротеинов, что приводит к неминуемой смерти клетки. В основе перекисного окисления липидов (ПОЛ) лежит неферментативное окисление полиненасыщенных жирных кислот, которые входят в состав мембран клетки или ее органелл. ПОЛ – это цепная реакция, которая инициируется свободными радикалами, в частности АФК, и заканчивается образованием гидроперекисей, липидных радикалов ($\text{LOO}\bullet$), различных ненасыщенных альдегидов, в частности малонового диальдегида. Именно поэтому малоновый диальдегид (МДА) используется как маркер наличия процессов перекисного окисления липидов и их интенсивности в биологических объектах. Важную роль в этом процессе играют ионы металлов (железо и медь), которые вступают в реакцию с продуктами распада жирных кислот, разветвляя и многократно ускоряя процесс окисления липидов. Повреждение жирных кислот мембран клетки и органелл приводит к нарушению ее эластичности, нарушению или прекращению процессов транспорта ионов и других веществ,

потери ферментативных свойств белков, связанных с мембранами, повреждению ДНК и так далее, результируя в смерти клетки.

Во избежание повреждения или смерти клетки вследствие перекисного окисления ее ключевых молекул у живых организмов, в частности у человека, эволюционно развился сложный аппарат защиты – антиоксидантная система. К механизмам, составляющим данную систему относятся [3]:

1. Механизмы удаления или нейтрализации АФК или радикалов с помощью ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и другие).
2. Нейтрализация про-оксидантных ионов металлов, таких как железо и медь, путем связывания их с белками (трансферрин, гаптоглобины, церулоплазмин и другие).
3. Защита от повреждения на макромолекулярном уровне с помощью различных белковых систем, как например белки теплового шока и другие.
4. Восстановление свободных радикалов с помощью молекул-доноров электронов, как например витамин Е (альфа-токоферол), витамин С (аскорбиновая кислота), билирубин, мочевиная кислота и другие.

Таким образом, в антиоксидантную систему входят как эндогенные, к которым в частности относятся ферменты и жирорастворимые вещества неферментной природы, а также металлсвязывающие белки, так и экзогенные антиоксиданты – вещества, проявляющие антиоксидантную активность. Рассмотрим некоторые из них подробнее.

К антиоксидантным водорастворимым ферментам относится супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая первую ступень превращения аниона супероксида ($\bullet\text{O}_2^-$) в перекись водорода (H_2O_2), то есть дисмутацией называется реакция окисления-восстановления двух супероксидных радикалов, нейтралиующая этот радикал. Фермент каталаза способствует превращению H_2O_2 в молекулу воды и молекулярный кислород (O_2), в большей степени в пероксисомах клетки. Фермент глутатионпероксидаза тоже утилизирует H_2O_2 , восстанавливая одну молекулу перекиси водорода за счет окисления молекулы глутатиона. Глутатионпероксидаза может нейтрализовывать и другие пероксиды, как например пероксиды жирных кислот. Данный фермент присутствует в цитоплазме и в матриксе митохондрий, покрывая таким образом «территорию», на которой не действует каталаза. Антиоксидант глутатион имеет неферментную природу и содержится в клетке в восстановленном состоянии в больших количествах. При усилении окислительного стресса он может подвергаться окислению, принимая на себя электроны и нейтрализуя тем самым свободные радикалы или АФК. Количество восстановленного глутатиона, как и соотношение восстановленного/окисленного глутатиона, является важнейшими индикаторами кислородного или окислительного статуса

клетки. К металлсвязывающим белкам относится церулоплазмин, нейтрализующий медь. Этот белок определяется в сыворотке крови и в совокупности содержит в себе около 95% молекул двухвалентной меди организма человека. Ионы меди, таким образом, становятся не доступны для разветвления и усугубления процессов ПОЛ, что имеет важный защитный эффект для клеток организма.

1.3 Окислительный стресс при дефиците гормона роста

Данные по связи и взаимодействию оси ГР/инсулиноподобный фактор роста-1 (ГР/ИФР-1) с антиоксидантной системой противоречивы. Еще в начале 90-х была показана косвенная связь между терапией рГР и повышением уровня супероксиддисмутазы (СОД) [55]. Вместе с тем известен и тот факт, что одна из современных биологических моделей СТГ-дефицита – мыши Ames – имеют более высокую продолжительность жизни, нежели дикие мыши. Действительно, несколько раз было показано экспериментально, что уровни СОД и каталазы у таких мышей выше, чем у контрольных животных [56], в то время как у мышей с повышенной выработкой ГР уровень этих антиоксидантных ферментов резко снижен. Вместе с тем более детальное исследование показало, что несмотря на повышенную защиту от окисления ДНК и белков, перекисное окисление липидов (ПОЛ) все же более выражено у мышей Ames [57, 58]. При этом мыши с повышенной экспрессией ГР, а также культуры клеток, полученные от таких мышей, показывают ухудшение показателей антиоксидантной защиты при введении или обработке клеток ГР [58, 59]. Вопреки этим экспериментальным данным Csiszar et al. (2008) установили сниженную экспрессию генов нескольких ферментов антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидаза) у СТГ-дефицитных мышей, а также наблюдали улучшение антиоксидантной защиты эндотелиальных клеток *in vitro* [60] при добавлении ГР и ИФР-1, что косвенно указывает на защитный эффект ГР на эндотелий, предотвращая развитие его дисфункции.

На других биологических моделях – мутантные крысы Lewis – показано, что у этих особей с экспериментальным СТГ-дефицитом снижен уровень антиоксидантной защиты, и не слишком высок уровень ферментов (СОД, каталазы). Так, Ungvari et al. показали, что терапия ГР у СТГ-дефицитных крыс продлевает им жизнь, повышает уровень антиоксидантной защиты в фибробластах [61]. Интересные данные также получены коллективом Bailey-Downs et al. (2012), которые исследовали СТГ-дефицитных крыс с высококалорийной диетой и развившимся ожирением [62]. Было продемонстрировано, что терапия ГР смягчает воспаление, вызванное

ожирением, приводя к снижению уровня окислительного стресса, а также к снижению прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

На сегодняшний день опубликованы лишь несколько работ, содержащих данные о состоянии антиоксидантной системы у пациентов с ДГР. Evans et al. (2000) предприняли попытку измерения продуктов перекисного окисления липидов в венозной крови взрослых пациентов с ДГР: в сравнении с контрольной группой отмечалось значительно более высокое содержание свободных радикалов липидной природы в крови пациентов с ДГР [63]. Уже по истечении трех месяцев лечения наблюдалось снижение количества свободных радикалов, однако значений контрольной группы достигнуто не было. Схожие результаты были продемонстрированы Scacchi et al (2006): показано повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в венозной крови пациентов с ДГР и снижение толерантности ЛПНП к окислению. Дополнительно важно отметить, что через 4 месяца терапии рГР были достигнуты значения контрольной группы всех обсуждаемых параметров [64]. В группе пациентов с ДГР, исследуемых Kokoszko et al. (2006) уровень МДА венозной крови, как индикатора перекисного окисления липидов был вдвое выше, чем у пациентов контрольной группы [65]. Двумя годами позже та же группа ученых опубликовала более обширное исследование, в которое входило 40 взрослых пациентов с ДГР: уровень МДА у пациентов с ДГР был в несколько раз выше уровня контрольной группы и снизился на 30% после терапии рГР в течение года или двух [66]. Важно уточнить, что полного достижения уровня МДА контрольной группы достигнуто не было, что согласуется с результатами Evans et al.

В работе Evans et al. исследовалось функциональное состояние эндотелия (измерение эндотелиозависимой дилатации плечевой артерии, опосредованной током крови), которое было резко ухудшено в сравнении с контрольной группой и показало значительное улучшение после трех месяцев терапии рГР. Во второй работе была найдена положительная корреляция между уровнем МДА и атерогенным профилем крови, причем именно у взрослых, страдающих ДГР с детского возраста. Все эти данные продолжают указывать на связь между окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия и развитием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ДГР. Кроме того, это указывает на необходимость обращать внимание на механизмы формирования дисфункции в детском возрасте. На сегодняшний день опубликована лишь одна зарубежная работа, в которой исследовался статус антиоксидантной системы крови у детей с ДГР. Коллектив Mohn et al. исследовали несколько параметров венозной крови детей, страдающих ДГР. Среди них – высокий уровень МДА и снижение уровня толерантности ЛПНП к окислению до лечения [67], после одного года лечения изучаемые параметры достигли значений, сравнимых с контрольной группой.

Практически противоположная картина наблюдается в исследовании Smith et al, где показано, что уровень липидных гидропероксидов крови взрослых с ДГР до лечения даже ниже, чем в группе контроля, а после лечения (3 месяца) их количество достоверно увеличилось, при этом подверженность ЛПНП окислению оставалась неизменной [68]. Smith et al. заключили, что окислительные процессы не приносят ощутимого вклада в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при ДГР.

1.4 Окислительный стресс в условиях избытка гормона роста

Акромегалия является заболеванием, при котором в организме человека определяется повышенная секреция ГР даже после закрытия зон роста костей. Гиперсекреция ГР вызывает анатомические изменения человека и метаболические нарушения.

Причиной заболевания является аденома, секретирующая ГР. Большинство случаев являются спорадическими, но есть и семейные (4-5%) в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии тип 1, комплекса Карни или при изолированной семейной аденоме гипофиза (СИАГ) [69]. Первые два синдрома характеризуются вовлечением нескольких эндокринных органов (щитовидная железа, поджелудочная железа и т.д.), в то время как при СИАГ аденомы наблюдаются только в гипофизе. Чаще это доброкачественные микроаденомы без агрессивного или инвазивного роста и без метастазирования [70]. Акромегалия относится к редким заболеваниям (около 40-50 случаев на миллион), клиника которого развивается чаще медленно, в течение нескольких лет (в среднем диагноз ставится через 7 лет после первых симптомов), что значительно осложняет диагностику [71, 72]. При акромегалии возможна гиперсекреция и других гормонов гипофиза, таких как пролактин (30-40% случаев) и ТТГ [73]. Кроме того, гормональная секреция клетками гипофиза – это динамический процесс, возможна интерконверсия, пролиферация соматотрофов и лактотрофов во время беременности и при гиперплазии гипофиза, возможно развитие клиники акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией [74, 75, 76].

Многочисленными исследованиями подтверждается повышенная смертность примерно в два раза при акромегалии в сравнении с общей популяцией [72, 77, 78]. Риск смертности повышается при поздней диагностике заболевания, высоких значениях ГР крови, наличии артериальной гипертензии. Достижение значений смертности, сравнимых с общей популяцией, наблюдается по разным данным при снижении уровня ГР крови ниже 2,5 мкг/л или ниже 1,0 мкг/л.

Известно, что при акромегалии наблюдается множество осложнений со стороны органов и систем [79]. Со стороны опорно-двигательного аппарата часты артропатии (75%) в виде

артралгий, переломов, остеоартрита и др., с возможным вовлечением как крупных, так и мелких суставов, межпозвоночных суставов. Также частым осложнением является апноэ во сне (70%). Со стороны сердечно-сосудистой системы возможно развитие артериальной гипертензии (40%), как одного из ранних проявлений болезни, гипертрофии сердечной мышцы, возможны аритмии. Со стороны эндокринной системы возможно развитие гипогонадизма (50%), а также сахарного диабета и инсулинрезистентности в сопровождении дислипидемии [80], которая может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и еще больше повышать риск возникновения хронических и острых сердечно-сосудистых осложнений.

Как уже говорилось ранее, избыток ГР отрицательно сказывается на возможности организма поддерживать защитные механизмы против окислительного стресса. Это подтверждается многочисленными исследованиями и уже накоплен внушительный массив данных об отрицательном влиянии избытка ГР на антиоксидантную защиту. Так, исследовательская группа Brown-Borg et al. неоднократно показывали на биологических моделях снижение уровня экспрессии генов антиоксидантных ферментов (таких как СОД, каталаза, глутатион) на трансгенных биологических моделях или на СТГ-дефицитных биологических моделях после лечения рГР *in vivo* [58, 81, 82], а также на тканях этих моделей *in vitro* [59]. Эти данные частично подтверждаются Hauck et al., хотя снижения СОД у трансгенных мышей данная группа ученых не наблюдала, а активность антиоксидантных ферментов снижалась лишь к «среднему возрасту мышей» [83]. Nishizawa et al. наблюдали повышенное повреждение тканей трансгенных крыс, а также повышение уровня маркеров окислительного стресса, включая продукты, ассоциированные с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП, маркер МДА – конечного продукта перекисного окисления липидов) [84]. Коллектив da Rosa et al. исследовали эффект повышенной экспрессии ГР на рыбке Данио-рерио (*zebrafish*) – биологическая модель, набирающая популярность для использования во многих областях медико-биологических исследований. Ученые показали, что как у гемизиготных рыб, так и у гомозиготных рыб снижена экспрессия нескольких генов ферментов антиоксидантной системы, среди которых каталаза, СОД и другие. Вместе с тем уровень потребления кислорода и интенсивность продукции АФК в клетках гомозиготных рыбок были повышены, что указывает на интенсификацию метаболических процессов в организме [85, 86]. Обращает на себя внимание высокая смертность монозиготных трансгенных рыбок.

Сведения о состоянии антиоксидантной системы у пациентов с акромегалией немногочисленны. Так, Anagnostis et al. информируют нас о снижении сразу нескольких показателей эффективности антиоксидантной защиты: снижение активности каталазы, снижение уровня глутатиона, повышенное количество МДА (определяемое с помощью тиобарбитуровой

кислоты, ТБК) [87]. Эти данные подтверждаются Nishizawa et al., в работе которых описано повышение МДА и 8-гидроксигуанозина (маркер оксидативного стресса) [84]. С другой стороны, коллектив Ozkan et al. в своей новейшей работе вынуждены были заключить, что оксидативный стресс не играет решающей роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии, так как значения общей антиоксидантной емкости плазмы и количество окисленных ЛПНП сравнимы с контрольными [88].

Учитывая тот факт, что ГР и ИФР-1 являются анаболическими гормонами, стимулирующие рост и пролиферацию клеток, повышение потребления кислорода, а значит и продукция АФК являются вполне логичным следствием увеличения концентрации этих гормонов в организме. При этом следовало бы ожидать, что клетка будет повышать активность своей антиоксидантной защиты, но, как видно из наблюдений за пациентами с акромегалией, из экспериментов на биологических моделях, этого не происходит. Скорее наоборот – антиоксидантная защита ослабевает, что подвергает клетку опасности повреждения и даже смерти от вредоносных АФК. Самым захватывающим наблюдением, однако, является то, что отрицательно на клетку и организм в целом может сказываться как дефицит, так и избыток ГР, оставляя, таким образом, относительно небольшой интервал оптимального уровня ГР для развития организма.

Суммируя все вышеизложенное, можно сказать, что изучение оксидативного стресса у пациентов с нарушением секреции ГР, позволяет предположить, какие именно механизмы снижения эффективности антиоксидантной системы, наряду с другими механизмами, лежат в основе развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза при разных формах нарушения секреции ГР. Изучение оксидативного стресса на фоне лечения препаратами рГР может продемонстрировать эффект этого лечения на антиоксидантную защиту у детей с ДГР и сформировать дальнейшие векторы исследования и оптимизации терапии.

1.5 Эритроциты, оксид азота и нарушения секреции гормона роста

Учитывая, что кровь, как система, с ее форменными элементами в большой степени подвергается влиянию со стороны эндокринной системы [89], не остается без внимания роль ГР и ИФР-1 в этих процессах. В экспериментах *in vitro*, на биологических моделях, а также при лечении пациентов с дефицитом эндогенного ГР было показано стимулирующее действие гормона на эритропоэз, гранулоцитопоэз и увеличение концентрации гемоглобина крови [89, 90, 91]. Также было показано стимулирующее влияние ГР на объем циркулирующей крови, количество эритроцитов, способность эритроцитов к агрегации [91, 92]. Положительное влияние

ГР на морфологию эритроцитов, в частности на возможность физиологической деформации клеток и их фильтруемость, было отмечено еще в 90-ые годы [93], однако работы проводились на биологических моделях, в основном на крысах, а более современные исследования немногочисленны, противоречивы и затрагивают лишь здоровых атлетов [92].

Кроме того, в виду наличия анаболических функций ГР, его дефицит приводит к снижению интенсивности обменных процессов. В условиях изначально низкого уровня метаболизма ввиду отсутствия ГР, в условиях возможного окислительного стресса ребенку вводится рГР извне в целях лечения. Вопрос о том, насколько эффективно справляется кислородтранспортная система со своими задачами в условиях внезапной интенсификации обменных процессов, пролиферации клеток, роста тканей и органов исследован недостаточно.

Эритроциты – наиболее многочисленные форменные элементы крови, основной функцией которых является перенос и доставка кислорода к тканям организма и перенос двуокиси углерода от тканей. Возможности эритроцита выполнять свою кислородтранспортную функцию зависят от многих факторов, включая целостность и функциональное состояние мембраны клетки, состояние ее внутриклеточного метаболизма, баланс про- и антиоксидантных процессов, состояние гемоглобина, а также состояние сосудов и капилляров.

Способность гемоглобина связывать и отдавать кислород, а также результирующее из отношения этих параметров сродство гемоглобина к кислороду, во многом определяют его функциональные возможности. На сегодняшний день известно, что молекула нативного гемоглобина чувствительна к патологическим факторам, что показано в нескольких работах по исследованию гемоглобина у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и диабетом 1-го типа [94, 95]. Как показывают эти исследования, смена молекулярной структуры или конформации молекулы гемоглобина при патологических состояниях могут приводить к функциональным нарушениям молекулы, изменять его способность связывать и отдавать кислород, что в свою очередь чревато снижением эффективности доставки кислорода к тканям и развитием гипоксии. Способность гемоглобина связывать и отдавать кислород возможно продемонстрировать путем определения оксигемоглобина крови (то есть гемоглобина, связанного с кислородом) и определения его несвязанной с кислородом формы – дезоксигемоглобина, а также результирующего из отношения этих параметров сродства гемоглобина к кислороду.

Как уже говорилось ранее, состояние мембраны эритроцита также является важным параметром для выполнения эритроцитом своих функций, как поставщика кислорода. Проходя через мельчайшие капилляры, где и происходит газовый обмен, эритроцит должен то деформироваться, то снова приобретать исходную форму. Эта способность к деформации

определяется сохранностью и функциональностью мембраны и ее элементов – липопротеинов, белков, ионных каналов и транспортеров и так далее. В связи с этим группой ученых Mohanty et al. была показана связь между повышением процессов окислительного стресса и снижением эластичности мембраны эритроцита, явлениями апоптоза, а также процессами утилизации эритроцитов макрофагами [96].

Для прохождения эритроцитов по мельчайшим сосудам кровеносной системы важным является не только состояние мембраны эритроцита, но и функциональное состояние сосудов, их возможности к дилатации и констрикции. Универсальным веществом, выбранным природой для обеспечения вазодилатации сосудов является оксид азота (NO) [97]. Первооткрывателями вазодилатирующей функции NO являются Роберт Ф. Фурхьготт, Луис Дж. Игнаро и Ферид Мурад, которым была вручена Нобелевская премия по физиологии в 1998 году. На сегодняшний день широко обсуждается роль NO в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, термин эндотелиальная дисфункция употребляется практически в виде синонима к недостаточности NO [98]. Ранее считалось, что эритроциты выступают исключительно в роли утилизатора NO, однако сегодня можно сказать, что такой взгляд умаляет как взаимосвязь между NO и эритроцитом, так и важность эритроцита в процессах регуляции тонуса сосудов. Группа ученых Simmonds et al. выделяют три варианта регуляции биодоступности NO эритроцитами [99]:

1. При поступлении NO в эритроцит молекула гемоглобина связывается с NO, формируя S-нитозогемоглобин (SNO-Hb), который впоследствии обладает функцией депо и источником NO в ситуациях, когда потребность в NO повышена, особенно в условиях гипоксии [100].
2. Источником NO в эритроцитах может также выступать метгемоглобин, связанный с NO – промежуточное состояние для NO, получаемое при восстановлении нитрита. Данный пул NO особенно важен при состояниях гипоксии.
3. Третий пул NO из эритроцитов связан с недавно обнаруженной эритроцитарной NO-синтазой, описанной впервые Kleinbongard et al. в 2006 году [101]. Этот фермент расположен в мембране эритроцита и использует L-аргинин для синтеза NO, также как эндотелиальная NO-синтаза. При этом триггерами для активации эритроцитарной NO-синтазы является не только напряжение сдвига при токе крови, но и условия гипоксии в сосуде [102].

Оксид азота, вырабатываемый эритроцитами, имеет важные вазодилатирующие свойства при старении эритроцитов, когда мембрана клетки теряет свою эластичность и свою способность к деформации снижена. Высказано предположение, что снижение возможности к

деформации эритроцит компенсирует повышением выработки NO, используя его для дилатации сосудов и улучшения прохождения по ним [103, 104]. Кроме того, многократно исследовалось влияние NO не только на тонус сосудов, но и на форму эритроцита как таковую. Экспериментально было доказано, что NO влияет на структуру, форму и фильтруемость эритроцитов, причем как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения этих параметров, в зависимости от дозы NO [105].

Обращаясь еще раз к гемоглобину, как молекулярной основе кислородтранспортной функции эритроцитов, следует упомянуть недавние исследования об NO в роли аллостерического регулятора гемоглобина. То есть показано, что NO модулирует сродство гемоглобина к кислороду в зависимости от условий среды [106].

Пристальному вниманию со стороны мирового научного и медицинского сообщества подвергается связь между NO, оксидативным стрессом и развитием атеросклероза. Так, гипотеза оксидативной модификации предлагает рассматривать оксидативный стресс в виде одного из ключевых звеньев в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в частности окисление ЛПНП [107, 108]. Одним из предложенных механизмов влияния окисленных ЛПНП на эндотелий является снижение функций эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению продукции NO и развитию эндотелиальной дисфункции. Кроме того, глутатион – главный антиоксидантный внутриклеточный агент любой клетки, в частности эритроцита, – может вступать во взаимодействие с NO, выступая тем самым резервуаром для NO [109]. Такая реакция глутатиона с NO в свою очередь вероятно провоцируется инактивации глутатион редуктазы в условиях окислительного стресса [110].

Таким образом, на сегодняшний день считается устаревшим мнение об эритроците как исключительно о переносчике кислорода и двуокиси углерода. Эритроцит – это биологический сенсор кислородного состава крови, состояния сосудов, состояния крови как среды организма [111].

Обобщая все вышеизложенное, можно с уверенностью сказать, что все вышеперчисленные процессы и факторы – изменение уровня ГР, атеросклероз и эндотелиальная дисфункция, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, кислородтранспортная функция и состояние мембраны эритроцитов, оксид азота и окислительный стресс – тесно связаны между собой, являются составляющими частями регуляторной системы организма, обеспечивающими здоровое состояние или даже выживание клетки. Уточнение и раскрытие регуляторной роли ГР в данной системе является необходимым для понимания механизмов адаптации и выживания организма человека.

Совокупность разносторонних аспектов морфологии и функционального состояния эритроцитов позволит нам составить наиболее полное понимание о влиянии дефицита ГР на кислородтранспортную систему и об изменениях в этой системе на фоне терапии препаратами рГР в течение 12-и месяцев. К обсуждаемым параметрам относятся: данные о количестве эритроцитов, среднем объеме эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV) и их морфологии (форма эритроцита); состояние гемоглобина, которое характеризуется его общей концентрацией в крови, средним содержанием гемоглобина в эритроците (mean corpuscular haemoglobin, MCH), средней концентрацией гемоглобина в эритроците (mean corpuscular haemoglobin concentration, MCHC); функциональное состояние молекулы гемоглобина, характеризующиеся уровнем окси- и дезоксигемоглобина крови, сродством молекулы гемоглобина к кислороду. Ключевая роль эритроцитов в поддержании нормальной жизнедеятельности организма в целом, его органов и тканей в частности, особенно в условиях повышенного стресса, позволяет рассматривать эти клетки как важный объект исследования при оценке общего состояния здоровья организма.

1.6 Антиоксидантная система крови при синдроме Шерешевского-Тернера

Задержка роста может встречаться более чем при 2000 различных синдромах. Диагностический поиск при данном виде низкорослости основан на совокупности клинических данных и данных генетического обследования пациента. Наиболее частой синдромальной патологией, приводящей к низкорослости у девочек, является СШТ, который обусловлен структурными аномалиями X-хромосомы и встречается с частотой от 1:1500–2500 до 1:2500–3000 девочек, рожденных живыми. Отдельные симптомы СШТ могут встречаться при множестве различных состояний и заболеваний, но оценка клинической картины в целом обычно помогает правильно установить диагноз [112].

Причиной СШТ выступает потеря одной X-хромосомы или ее части, которая содержит ген *SHOX* (ген гомеобокса, ассоциированного с низкорослостью, short stature homeobox gene, *SHOX*) [113, 114, 115]. Потеря данного гена лежит в основе нескольких заболеваний или дополняет их клиническую картину. К таким заболеваниям относятся синдром Лери-Вейлля и Лангера.

Низкорослость является одним из главных симптомов при СШТ. При этом большинство исследователей считают, что низкие темпы физического развития при СШТ не обусловлены дефицитом ГР, однако данная точка зрения оспаривается некоторыми авторами [116]. В симптомокомплекс входит и множество других аномалий/нарушений [117]. Так, к врожденным нарушениям развития относятся пороки сердечно-сосудистой системы (около 30%) –

двустворчатый аортальный клапан (14-34%), коарктация аорты (7-14%), удлинённая дуга аорты. Нередко можно обнаружить аномалии строения почек (подковообразная почка, удвоение лоханочной системы почки и так далее), нарушения слуха как следствие аномального строения органов среднего уха и частая заболеваемость ЛОР-органов, приводящая к снижению слуха с возрастом (до 44%). Впоследствии возможно развитие гипертензии (24-50%), утолщение медиальной стенки артериальных сосудов, дилатации восходящего отдела аорты (по разным данным 4-42%) с риском диссекции и разрыва. Пациенты с СШТ подвержены риску развития остеопении и остеопороза вследствие сниженной минерализации костной ткани (до 80%). Многочисленны и осложнения со стороны эндокринной системы: гипогонадизм, часто приводящий к бесплодию, сахарный диабет 1 (до 5%) или 2 (до 25%) типов, гипотиреоз (до 30%). Из метаболических нарушений на первый план выходят нарушения толерантности к глюкозе (по разным данным 7-50%), инсулинрезистентность и дислипидемия крови (37-50%) – факторы, которые в совокупности повышают риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Давно известно, что сердечно-сосудистые аномалии и заболевания являются наиболее частой причиной смертности при СШТ [118].

Важно понимать, что нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемия крови наблюдаются у девочек с СШТ уже в детском возрасте [119], что в совокупности с гипертензией располагает к развитию атеросклероза и может быть причиной утолщения медиальной стенки артериальных сосудов – явление, которое имеет корреляционную связь с липидным статусом крови пациента [120]. Так, Pirgon et al. (2008) установили повышенный уровень гликемии натощак, общего холестерина крови, триглицеридов крови и ЛПВП крови у девочек с СШТ в сравнении с контрольной группой. [119]. Кроме того, ученые выявили положительную корреляцию между толщиной медиальной сосудистой стенки сонной артерии и уровнем ЛПНП крови, между медиальной сосудистой стенкой и артериальной гипертензией, а также отрицательную корреляцию между медиальной сосудистой стенкой и уровнем ЛПВП.

1.7 Синдром Шерешевского-Тернера, эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс

Как говорилось ранее, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и окислительный стресс – процессы, тесно связанные между собой [29]. В статье o'Gorman et al. представлены данные о снижении эндотелиальной функции, установленном с помощью измерения тонометрии периферических артерий у девочек с СШТ [121]. Также важно отметить улучшение показателя функционального состояния эндотелия у данной группы девочек после

лечения препаратами рГР. И хотя эндотелиальная дисфункция при СШТ исключается рядом авторов [122], ведутся обсуждения на тему роли окислительного стресса в патогенезе многих осложнений при данной патологии, включая артериальную гипертензию [123]. Более того, исследование тканей аорты при аортопатиях различного генеза (биопсия которых была взята во время операции по Bentall and Borno) группой ученых Soto et al. на предмет антиоксидантного статуса тканей показало, что антиоксидантная система находится в состоянии дисбаланса [124]. Так, было выявлено повышение уровня продуктов окисления липидов в тканях аорты больных с СШТ. Повышение наблюдалось и со стороны активности антиоксидантных ферментов, таких как СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Также повышена концентрация активируемой NO-синтазы, в то время как активность эндотелиальной NO-синтазы осталась на уровне, сравнимым с контрольной группой.

Несмотря на то, что генез задержки роста у СШТ считается не связанным с недостатком ГР, во многих странах одобрено лечение препаратами рГР девочек с СШТ для улучшения ростового прогноза [125]. Важно то обстоятельство, что лечение рГР девочек с СШТ проводится в супрафизиологических дозах (0,05 мг/кг/сут), что может иметь значимое влияние на состояние и развитие организма ребенка. Поэтому очень важно всецело понимать эффекты этого лечения, особенно в условиях сохранной собственной секреции гормона. Есть сведения о том, что терапия препаратами рГР в детском возрасте может понизить уровень дислипидемии, что положительно влияет на уровень липидов крови далее во взрослом возрасте, снизив таким образом риск развития атеросклеротических явлений [126]. Вместе с тем Giordano et al. (2011) показали, что современная гормональная терапия для женщин с СШТ недостаточна для устранения метаболических нарушений, а также предотвращения утолщения мышечной сосудистой стенки, ухудшения артериальной гипертензии и так далее. Исследования же, раскрывающие эффект терапии рГР на антиоксидантную систему организма у девочек с СШТ вовсе отсутствуют.

Таким образом, исследования в области состояния антиоксидантной системы крови у девочек с СШТ, а также наблюдения за динамикой показателей антиоксидантной защиты на фоне терапии препаратами рГР могут помочь более четко понять патогенез многих проявлений при данном синдроме и могут привести к оптимизации терапии и снижению смертности от данного заболевания.

1.8 Экономические аспекты применения препаратов рекомбинантного гормона роста в терапии гипофизарного нанизма

Уже более 30 лет применяются препараты рГР в целях лечения ГН и все более расширяющегося спектра нозологий. На сегодняшний день совершенствуются и разрабатываются терапевтические алгоритмы для ДГР, синдромальных типов низкорослости, детей с внутриутробной задержкой роста и другими патологиями [125]. По результатам ряда исследований лечение рГР для ДГР можно считать безопасным [127, 128, 129].

В условиях ограниченных ресурсов, исполнительные власти стран мира вынуждены выбирать наиболее эффективные программы в различных сферах жизнедеятельности страны, в частности в здравоохранении, для наиболее оптимального решения задач по охране здоровья граждан. В целях принятия решений по рациональному распределению ресурсов чрезвычайно важным является анализ клинической и экономической эффективности медицинских программ в здравоохранении, а также социальных последствий их применения [7, 8, 9], то есть требуется комплексный подход.

Применение «оценки стоимости эффективности» (cost-effectiveness), как одной из разновидностей анализа «затраты-полезность» [10], позволяет измерять результаты программ не в денежной форме, а в «натуральных» единицах. В данной разновидности экономических исследований последствия медицинских программ оцениваются и сравниваются между собой с использованием одного из следующих критериев: дополнительные годы жизни, количество предотвращенных смертей, количество предотвращенных эпизодов острых коронарных состояний и другие. Таким образом появляется возможность сравнить похожие или взаимоисключающие медицинские программы, а также программы из разных областей медицины между собой с точки зрения не только клинической эффективности, но и с точки зрения финансовых затрат на достижение целевых показателей по одному или нескольким выбранным критериям.

Ряд зарубежных институтов, агентств и комиссий, как например «Национальный институт здравоохранения и повышения качества медицинской помощи» в Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, UK) или «Шведское государственное агентство регулирования стоматологической службы и фармацевтической сферы» (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV), оценивают новые медицинские технологии с использованием показателей, отражающих клинические и экономические аспекты внедрения новой медицинской

технологии, а также социальный эффект ее применения, который выражается в единицах качества жизни пациента [130].

В качестве показателя эффективности затрат, возникающих при применении новой медицинской программы, в зарубежных исследованиях используется коэффициент, отражающий стоимость исследуемой программы в условиях увеличения продолжительности жизни в состоянии относительного здоровья (то есть не само по себе продление жизни, а увеличение лет наиболее полноценной жизни) – cost per Quality-Adjusted Life-Year (QALY). Этот показатель получил название «коэффициент эффективности затрат» (CER – cost-effectiveness ratio) [130]:

$$\text{Коэффициент эффективности затрат} = \frac{C}{QALY}$$

где C – стоимость анализируемого медицинского вмешательства, $QALY$ – эффект анализируемого медицинского вмешательства, выраженный в дополнительных годах жизни пациента в состоянии относительного здоровья.

Результат анализа эффективности затрат во многом зависит от того, как измеряются последствия применяемых медицинских программ, методов и технологий диагностики/лечения. Последствия медицинских программ оцениваются по двум основным критериям – количество и качество жизни. QALY включает оба эти измерения и представляет собой, по определению NICE, меру продолжительности сохраненной жизни, взвешенную с учетом качества жизни, определяемого состоянием здоровья. Применение параметра QALY распространено во многих странах как унифицированного измерителя («общая валюта») при оценке интегральных эффектов различных программ в сфере здравоохранения. Встречаются несколько вариантов перевода на русский язык показателя QALY (продолжительность сохраненной жизни, соотнесенная с ее качеством; число лет сохраненной качественной жизни; годы продленной жизни, скорректированные по качеству и т.п.).

Таким образом, коэффициент эффективности затрат (КЭЗ) учитывает стоимость медицинской программы, количество продленных лет жизни и изменения качества жизни пациента в условиях применения данной программы. В итоге речь идет о стоимости каждого дополнительного года полноценной жизни в условиях применения того или иного обследования или лечения. КЭЗ удобен также для сравнения между собой медицинских программ из разных областей здравоохранения, так как используются чилловые показатели.

В стоимость исследуемой медицинской программы принято включать прямые и косвенные затраты, а также «неосязаемые» затраты, оценка которых сложна, но считается важной из-за их тесной связи с исследуемым вмешательством:

- 1) Прямые затраты подразделяются на два подтипа:
 - затраты, связанные непосредственно с оказанием исследуемого медицинского вмешательства: стоимость лекарственного препарата (-ов), стоимость труда медицинских работников, стоимость оборудования и его эксплуатации
 - дополнительные затраты для пациентов: стоимость пользования транспортными услугами, а также непредвиденные расходы «на месте».
- 2) Косвенные затраты: производственные потери, альтернативные издержки, возникающие в связи с тем, что ресурсы, используемые в рамках исследуемой программы, становятся недоступными для применения в другой программе.
- 3) «Неосязаемые» или нематериальные издержки: боль, страдания, побочные эффекты терапии и др. [10]

Во избежание неверных интерпретаций очень важным является точное определение включаемых финансовых затрат при проведении анализа экономической эффективности медицинского вмешательства.

Применительно к гипофизарному нанизму (или ДГР) при патогенетическом лечении к категории прямых затрат можно отнести стоимость препарата рГР, которая определяется стоимостью препарата за 1 мг и объемом потребления на требуемый период времени, комплекс обследований пациента для постановки диагноза и назначения лечения, а также комплекс обследований, входящих в программу мониторинга за пациентом в течение лечения. К косвенным затратам можно отнести требуемый родителю ребенка отпуск на посещение врача для мониторинга терапии (у взрослых пациентов – отпуск самому пациенту). При наличии эффективного лечения, которым безусловно является лечение препаратами рГР, в подавляющем большинстве случаев исчезает необходимость отнесения пациента к категории ребенок-инвалид. К нематериальным издержкам в условиях лечения рГР относятся проявление побочных эффектов применения рГР, дискомфорт от ежедневных инъекций препарата и т.п.

В условиях отсутствия патогенетического лечения при ДГР в связи с различными причинами к прямым затратам можно отнести комплекс медицинских обследований для постановки диагноза, обследования пациента в целях наблюдения и прохождения медико-социальной экспертизы, затраты на профилактику и лечение состояний, развитие которых связывают с наличием у пациента ДГР (повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и т.п., смотри главу 1.1 «Метаболические эффекты гормона роста»), а также комплекс выплат ребенку-инвалиду и его родителям/семье (соответственно выплаты по инвалидности самому пациенту при достижении совершеннолетия). При этом к косвенным затратам в условиях отсутствия лечения рГР при ДГР относятся, льготы различного характера,

предоставляемые данной категории граждан и семьям, имеющим ребенка-инвалида в соответствии с трудовыми и налоговым законодательством. Также к косвенным затратам можно отнести и такие обстоятельства, как принятие решения одним из родителей ребенка-инвалида о прекращении профессиональной деятельности или о переходе на сокращенный рабочий день. В трудоспособном возрасте к косвенным издержкам также относится то обстоятельство, что пациенты, страдающие ДГР и не получающие лечения, чаще всего не имеют возможности профессиональной занятости или работают в цирковом жанре [131]. Нельзя также оставлять без внимания и нематериальные издержки при ДГР, такие как сложности при адаптации в социуме, сложности в учебе, низкий уровень высшего образования у молодых людей с ДГР и другое [132, 133, 134].

Приведенная выше формула КЭЗ может быть применена для исследования и сравнения независимых друг от друга медицинских программ, то есть в том случае, если применение одной программы (метода диагностики, лечения, любое иное медицинское вмешательство) не исключает применения другой программы. Вместе с тем чаще оказываются востребованными исследования взаимозаменяемых или взаимоисключаемых программ. Это означает, что применение одного медицинского вмешательства подразумевает замену или исключение другого. Может быть проведено сравнение применения нового препарата или внедрение новых методов диагностики и уже применяемых на момент проведения исследования, или сравнение двух режимов дозировки одного препарата, сравнение между собой эффективности лечения и профилактики заболевания и так далее. Если в первом случае возможен расчет КЭЗ для каждого метода отдельно с последующим ранжированием полученных коэффициентов, то во втором случае необходим расчет приростного коэффициента эффективности затрат (ПКЭЗ, ICER – incremental cost-effectiveness ratio).

$$\text{Приростной коэффициент эффективности затрат} = \frac{C_2 - C_1}{QALY_2 - QALY_1}$$

где C_2 – стоимость анализируемого метода, C_1 – стоимость контрольного метода (или отсутствие медицинского вмешательства), $QALY_2$ – эффект анализируемого метода, $QALY_1$ – эффект контрольного метода (или отсутствия медицинского вмешательства).

В ряде стран существует понятие о пороговом значении потенциального ПКЭЗ или потенциальной стоимости медицинского вмешательства, которое отражает готовность населения страны косвенно инвестировать в здоровье общества [135, 136, 137]. Так, в Швеции данным порогом считается приростная стоимость медицинской программы в 500-600 тыс. шведских крон

в год на каждую единицу QALY [8, 138], что эквивалентно 3,76-4,5 млн. рублей (перевод шведской кроны в рубль по курсу от марта 2017 года).

1.9 Лечение препаратами рекомбинантного гормона роста: экономическая эффективность

По результатам многочисленных исследований установлено, что у взрослых пациентов с ДГР имеется более высокий риск появления ряда морбидных состояний в сравнении с общей популяцией. В особенности это касается сердечно-сосудистых заболеваний, встречаемость которых у пациентов с ДГР доказано выше, чем в общей популяции (см. главу 1.1 «метаболические эффекты гормона роста») [24, 134, 139]. В связи с этим результаты исследований свидетельствуют о повышенных затратах на профилактику и лечение осложнений, связанных с ДГР. Еще в конце 90-х годов испанскими коллегами было выявлено повышение прямых затрат здравоохранения на пациентов с ДГР на 35% в сравнении с общей популяцией [134] в основном за счет стоимости назначаемых препаратов. С учетом косвенных затрат, в которые в частности входили стоимость оплаченных дней отпуска по причине временной нетрудоспособности, общие затраты системы здравоохранения на пациентов с ДГР были почти вдвое выше в сравнении с общей популяцией и составили в 1993 году 6,2 млн. долл. США (с учетом инфляции – 10,3 млн. долл. США).

Аналогичные выводы были сделаны несколькими годами позже исследователями в Бельгии [140]. Из опрошенных 129 взрослых, перенесших операцию по удалению аденомы гипофиза и впоследствии страдавших приобретенной формой ДГР, 11% были не способны к профессиональной деятельности вследствие осложнений при ДГР, которые обретали форму хронических заболеваний, в то время как в общей популяции эта доля составила лишь 4,5%. В среднем, у человека с ДГР продолжительность интеркуррентных заболеваний в два раза больше, пациент вынужден обращаться в 1,5 раза чаще к врачу и проводить в 1,5 раза больше дней в стационаре в сравнении с общей популяцией Бельгии. Таким образом, финансовая нагрузка на систему здравоохранения с учетом прямых и косвенных затрат на одного пациента с ДГР в год составила 4,3 тыс. долл. США против 2,2 тыс. долларов США на пациента в год для общей популяции (с учетом инфляции эквивалентно 6,6 тыс. долл. против 3,3 тыс. долл. США, здесь и далее – перевод рубля в доллар по данным Банка России на март 2017 года).

Аналогичные результаты были получены в Швеции. Так, финансовые затраты на пациентов с ДГР были выше на 89,7% в сравнении с общей популяцией [141]. Наиболее дорогостоящими компонентами явились госпитализация и медикаментозное лечение. Кроме

того, за время проведения исследования 22% взрослых с ДГР подали заявку на повышенную пенсию по инвалидности, в то время как в общей популяции эта доля составила 11% граждан. В среднем взрослые пациенты с ДГР были вынуждены использовать на 14,9 больше дней по временной нетрудоспособности, в сравнении с общей популяцией. Итоговая стоимость всех затрат системы здравоохранения на одного пациента с ДГР в Швеции составила 35,8 тыс. шведских крон, что составляет порядка 5,0 тыс. долл. США в ценах на март 2017 года с учетом инфляции.

Важен тот факт, что рГР относится к категории высокотехнологичных генноинженерных препаратов и его применение может быть затратным для общества или государства. Уже в начале 2000-х годов британские коллеги обращали внимание на необходимость медико-экономических исследований все более широкого применения рГР у детей с различными диагнозами, в первую очередь у детей с ДГР [142].

В начале 2000-х годов британскими экспертами был проведен комплексный анализ медико-экономической эффективности применения рГР у детей с различными формами низкорослости, в частности ДГР [143]. Расчеты велись исходя из сроков продолжительности терапии от 5-и до 8-и лет и диапазона рекомендуемой терапевтической дозы от 0,025 до 0,05 мг/кг/сут. Средняя стоимость лечения ребенка с ДГР составила 44,9-55,7 тыс. фунтов стерлингов (эквивалентно 88,5-108,9 тыс. долл. США на 2017 год), где доля стоимости самого препарата рГР составила 92-93%, а доля стоимости мониторинга 7-8%. При сравнении основной программы с полноценным лечением/наблюдением и альтернативной программы, при которой врач ограничивается наблюдением за пациентом в отсутствие патогенетической терапии, средняя приростная стоимость лечения составила 43,1–53,4 тыс. фунтов стерлингов на одного ребенка (или 84,97-105,27 тыс. долл. США) за все время лечения. Средняя прибавка в росте за период терапии составила 7,55-8,85 см, из чего следует, что ПКЭЗ, выраженный в виде отношения стоимости лечения к прибавленному сантиметру роста составил 5,7-6,03 тыс. фунтов стерлингов/см (11,2-11,9 тыс. долл. США/см в ценах 2017 года). Вследствие того, что доза рГР зависит от веса ребенка, была рассчитана стоимость годового лечения на одного ребенка весом 30 кг, которая составила 6,1 тыс. фунтов стерлингов (12,02 тыс. долл. США на 2017 год), из которых 93,6% приходилось на стоимость препарата и 6,4% - на стоимость мониторинга.

В 2010 году, шведскими аналитиками был рассчитан ПКЭЗ для детей, страдающих ДГР и получающих рГР, исходя из стоимости соматропина на 2010 год в 231,14 шведских крон/мг препарата (или 27,99 долл. США или 1600,0 руб/мг препарата), и средней продолжительности лечения ребенка в 5,1 лет. Средняя терапевтическая доза рГР для детей с ДГР в Швеции составляет 0,023 мг/кг/сут. Таким образом, суммарная стоимость препарата рГР детей с ДГР в

Швеции оценивалась в 372,9 тыс. шведских крон на одного пациента за все время лечения (эквивалентно 45,2 тыс. долл. США или 2,58 млн. рублей на март 2017 года). Дальнейший анализ включал в себя расчет стоимости посещения врача-эндокринолога и определение показателя QALY, увеличение которого определялось на 3,25 года у пациентов, получавших лечение. По итогам приведенного комплексного анализа, стоимости терапии рГР детей с ДГР составила 424,8 тыс. шведских крон (51,4 тыс. долл. США или 2,94 млн. рублей на март 2017 года), а ПКЭЗ определялся в 120,5 тыс. шведских крон на один год качественно высокой жизни (отношение стоимость/QALY; 14,59 тыс. долларов США или порядка 834,8 тыс. руб. с учетом курса на март 2017 года) [9]. Учитывая выше упомянутый порог готовности шведского населения вкладывать в здоровье общества 500-600 тыс. шведских крон за дополнительную единицу QALY (56,6-67,9 тыс. долл. США), Christensen et al. делают вывод об экономической оправданности лечения детей с ДГР препаратами рГР.

Если экономическая эффективность лечения препаратами рГР детей становится все более очевидной и доказанной, то экономическая эффективность лечения рГР взрослых пациентов подвержена большому количеству дискуссий и сомнений. Взрослым пациентам или подросткам, достигшим своего целевого роста (или социально приемлемого роста для своей популяции), необходима не ростовая, а метаболическая доза рГР, которая в 10 раз меньше «детской».

В 2013 году в Швеции коллективом Volin et al. лечение взрослых пациентов с ДГР препаратами рГР было признано экономически оправданным и эффективным [144]. Расчеты велись исходя из стоимости препарата 282 шведские кроны за миллиграмм (или 32,7 долл. США/мг или 1870,0 руб/мг). В обсуждаемой работе было рассчитано, что приростная стоимость лечения одного пациента за весь период наблюдения (1995-2011 годы) составила 31,9 тыс. евро для мужчин (1,96 млн. руб.) и 41,1 тыс. евро для женщин (2,53 млн. руб.) или 2,0 тыс. евро на пациента в год для мужчин (перевод с евро на рубль по курсу от марта 2017 года 122,97 тыс. руб.) и 2,6 тыс. евро на пациента в год для женщин (перевод с евро на рубль по курсу от марта 2017 года 159,87 тыс. руб.) за вычетом затрат на лечение морбидных состояний в случае отсутствия терапии рГР, таких как острые коронарные состояния, инсульт и др., риск которых повышается в условиях отсутствия терапии ДГР. При вычете косвенных затрат, таких как затраты на дополнительные дни оплачиваемого отпуска по временной нетрудоспособности и повышенную пенсию по болезни, суммарные приростные расходы на обеспечение лечением рГР взрослых пациентов снижались до 24,6 тыс. евро для мужчин и 28,6 тыс. евро для женщин за все время наблюдения (1,5 млн. руб. и 1,8 млн. руб. соответственно) или 1,5 тыс. евро и 1,8 тыс. евро в год для мужчин и женщин соответственно (92,2 тыс. руб. и 110,7 тыс. руб. в год для мужчин и женщин соответственно по курсу Банка России за март 2017 года). При этом важной

составляющей патогенетической терапии ДГР стало улучшение качества жизни пациентов и продление жизни в удовлетворительном качестве. Так значение QALY составило 2,3 года для мужчин и женщин. В итоге, учитывая QALY и снижение косвенных затрат на фоне терапии рГР, расчетный ПКЭЗ составил 11,2 тыс. евро и 10,7 тыс. евро на одного пациента за период наблюдения для мужчин и женщин соответственно (688,7 тыс. руб. и 657,9 тыс. руб. по курсу Банка России за март 2017 года). В пересчете на один год ПКЭЗ составил 700,0 евро и 670,0 евро в год. Учитывая, что данная сумма затрат лежит значительно ниже порогового значения готовности населения Швеции инвестировать в здравоохранение и QALY, авторы статьи считают терапию взрослых пациентов с ДГР экономически оправданной и эффективной.

В свете приведенных выше данных контрастом выступает аналитический труд экспертов «Школы здоровья и исследований, связанных с поддержанием здоровья общества» города Шеффилд (University of Sheffield, School of Health and Related Research) для Британского Национального института здравоохранения и повышения качества медицинской помощи, который был представлен в начале 2000-х годов [145]. Так, по «самым оптимистичным предположениям» ПКЭЗ (приростная стоимость/QALY) у взрослых в ценах 2002 года составлял 52,0 тыс. фунтов стерлингов (здесь и далее – дисконтирование цен с учетом инфляции в обсуждаемом государстве, с учетом перевода с фунта стерлинга на доллар по курсу от марта 2017 года 98,0 тыс. долл. США). При этом важно отметить мнение экспертов о том, что с имеющимися клиническими данными на момент исследования сложно говорить о выраженном положительном влиянии терапии рГР на липидный профиль крови и на состояние костной ткани (то есть увеличение минеральной плотности кости и снижение риска развития остеопороза), в то время как в шведском исследовании были рассчитаны риски появления коморбидных состояний и выражены в численном виде. Данное обстоятельство привело к тому, что прогнозируемые изменения параметров коморбидных состояний в условиях отсутствия терапии рГР и рассчитанные финансовые затраты на их коррекцию вносили меньший (даже «минимальный») вклад в общий результат экономического анализа британских коллег – до 15-19%, учитывая и производственные потери, в то время как в шведском исследовании затраты снижались на 23-30%. Таким образом, Vansback et al. (2002) считают вопрос об экономической эффективности терапии взрослых с ДГР спорным.

К схожему мнению пришли представители совещательного комитета по вопросам пользы фармацевтической продукции Австралии (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) – независимого комитета по оценке клинической и экономической эффективности препаратов-претендентов на субсидирование для населения страны и основного источника данного рода экспертного мнения для министерства здравоохранения. Руководствуясь

многочисленными исследованиями, члены комитета пришли к выводам, что лечение взрослых с ДГР препаратами рГР имеет «сомнительную клиническую эффективность и обладает весьма сомнительной экономической оправданностью», что привело к отрицательному решению о предоставлении субсидий на закупку препарата рГР для взрослых с ДГР в 2012 году [7]. Вместе с тем важно отметить, что в ряде стран, таких как Испания, Швеция и Новая Зеландия, к 2012 году препараты рГР для лечения взрослых с ДГР уже субсидировались.

По мнению многих авторов, было бы ошибочным принимать решения по выбору приоритетных медицинских программ, основываясь на одних лишь результатах анализа эффективности затрат. Как и всякий аналитический метод, анализ эффективности затрат имеет свои сильные и слабые стороны. Вместе с тем данные и выводы этих исследований могут служить полезными индикаторами, позволяющими представителям исполнительной власти более аргументированно и разносторонне подходить к выбору программ в секторе здравоохранения. Это обосновывает достаточно широкое распространение практики применения обсуждаемого аналитического инструмента в здравоохранении многих стран.

1.10 Качество жизни пациентов с дефицитом гормона роста

Оценка продолжительности жизни (количество лет жизни), как традиционная мера результативности медицинских программ, обычно не вызывает особых проблем. Качество жизни, напротив, включает множество различных граней человеческой жизни, среди которых состояние здоровья – только одна из них. Даже с фокусом на одном только аспекте жизни человека, как его здоровье, выявляется ряд параметров, связанных как с физическим, так и с психическим здоровьем.

Состояние здоровья человека оценивается в интервале между 0 и 1 включительно, где:

- 0 – оценка качества состояния здоровья, эквивалентная смерти;
- 1 – оценка наилучшего из возможных состояний здоровья.

В определенных случаях может вводиться и отрицательное значение, то есть состояние здоровья, которое оценивается хуже, чем смерть. Это связано с субъективным восприятием человека определенных состояний (например, кома), которые он/она считает худшим вариантом в сравнении со смертью.

На основе QALY можно сравнивать профили здоровья пациентов, получавших лечение, с профилями здоровья пациентов, которые не получали исследуемое лечение или получали альтернативную терапию. Вместе с тем это предполагает наличие данных как о состоянии здоровья (качестве здоровья), так и о продолжительности жизни (количестве здоровья)

пациентов с определенными заболеваниями, в том числе прошедших исследуемые медицинские программы.

Существуют определенные ограничения в применении QALY в качестве показателя эффектов, достигаемых при реализации различных медицинских программ и оценки этих программ с точки зрения эффективности затрат. Показатели QALY оказываются недостаточно чувствительными при сравнении схожих конкурирующих лекарственных средств, применяемых для лечения менее тяжелых форм заболеваний. Далее, возникают и сложности с оценкой QALY при реализации программ превентивных мер, то есть когда результаты влияния этих программ на здоровье могут проявиться лишь по истечении многих лет. Важно учитывать и тот факт, что параметры состояния здоровья могут существенно зависеть от таких факторов, как возраст, жизненный контекст и семейные обстоятельства человека. Дискуссионными являются вопросы относительно определения важности различных параметров, таких как психическое здоровье и эмоциональное состояние, влияние качества жизни членов семьи и др. Отдельным предметом дискуссии является вопрос относительно того, сколько общество готово косвенно инвестировать в годы сохраненной жизни с учетом ее качества [136, 137], следует ли и в какой мере учитывать этот показатель.

Тем не менее, использование QALY в качестве одного из компонентов для принятия решений по распределению ресурсов между различными медицинскими программами позволяет сделать это более прозрачно и аргументированно. Данные критерии особенно актуальны в условиях быстрого инновационного развития, которое обуславливает все более быстрые разработки эффективных и вместе с тем дорогостоящих методов диагностики и лечения.

Опыт коллег из Европы, США, Японии и других государств, показывает, что комплексный анализ эффективности терапии рГР у детей и у взрослых с ДГР обязательно содержит рассмотрение социальных ее эффектов.

Так, немецкими учеными Geisler et al. [146] было проведено обследование 95-и детей с ДГР на предмет изучения качества жизни детей в связи с наличием самого заболевания и в последующем с применяемой терапией рГР. За основу был взят опросник для оценки качества жизни у детей с хроническими заболеваниями KINDL[®], разработанный в Германии в 1994 году проф. М. Буллингер и пересмотренный в 1998 году проф. М. Буллингер и проф. У. Равенс-Зиберер. Опросник охватывает шесть сфер жизни ребенка: физическое здоровье, психоэмоциональное здоровье, уровень самооценки ребенка, ситуация в семье, отношения с друзьями и успеваемость в учебных учреждениях [147]. Далее в исследование были включены дополнительные параметры: иммиграционный статус семьи и ребенка (то есть был ли ребенок рожден на территории ФРГ и/или является ли хотя бы один из родителей уроженцем ФРГ) и

социо-экономический статус семьи ребенка, который определялся по индексу J. Winkler [148]. Данный расчетный индекс содержит информацию об образовании родителей, о месте и роде работы родителей и уровне их заработка. В обсуждаемом исследовании Geisler et al. (2012) сравнивали между собой три группы детей: дети с ДГР после терапии рГР (на протяжении $3,5 \pm 0,9$ лет), здоровые дети с низкорослостью и здоровые дети без признаков низкорослости. По результатам исследования наиболее низкий уровень качества жизни, особенно с точки зрения психоэмоционального состояния ребенка, наблюдался у здоровых детей с признаками низкорослости, в то время как у детей с ДГР выявлен более высокий уровень качества жизни, в частности высокая самооценка. Вместе с тем изменение SDS роста в результате лечения рГР привело к улучшению нескольких аспектов качества жизни у детей с ДГР, таких как физическое и психоэмоциональное состояния, уровень самооценки и социальный аспект жизни. Авторы сделали заключение о том, что не заболевание как таковое является причиной снижения уровня качества жизни ребенка, а скорее наличие низкорослости может быть причиной психоэмоциональных страданий, приводить к ощущению неполноценности и низкой самооценке. Вместе с тем улучшение качества жизни у детей на фоне терапии не вызывало сомнений.

Для своего исследования японские ученые использовали «контрольный опросник поведения ребенка» (child behavior checklist, CBCL), заполняемый родителем, и «анкету самоотчета для подростков» (youth self report, YSR), разработанные еще в 60-ые годы на базе системы оценки на основе эмпирического опыта по Ахенбаху (ASEBA, Achenbach System of Empirical Based Assessment) – разносторонняя система оценки адаптивных навыков, поведенческих и эмоциональных проблем, социальных навыков и других аспектов развития человека [149, 150]. Важно отметить, что для данного исследования обсуждаемые опросники были переведены на японский язык, адаптированы и сертифицированы для использования в Японии. В виде контрольной группы в исследование были приглашены дети с диагнозом «идиопатическая низкорослость». Результаты были схожими с таковыми Geisler et al. Так, наблюдалось улучшение качества жизни детей и подростков в зависимости от изменения SDS роста за время лечения препаратами рГР в течение одного года. Интересен и тот факт, что данное улучшение было заметно именно по данным «анкеты самоотчета для подростков», который заполняли сами дети, в то время, как по данным «контрольного опросника поведения ребенка», заполняемого родителями, какой-либо разницы выявлено не было. Как и в вышеописанном исследовании, начальные показатели качества жизни у детей с ДГР были вполне удовлетворительными в сравнении с детьми с диагнозом «идиопатическая низкорослость». Японские врачи отмечают важность исследования оценки качества жизни родителями и самим

ребенком. Исследование показало, что восприятие жизненной ситуации ребенка различается в зависимости от того, кто заполняет опросник – сам ребенок или его родители.

Для пациентов с ДГР важным этапом в лечении является переход от ростовой (или детской) дозы рГР, достигающей 0,05 мг/кг/сут, к метаболической дозе в среднем 0,033 мг/кг/сут после достижения целевого роста. Многие пациенты полностью прекращают прием препарата, что может быть связано с целым рядом причин – от финансовых трудностей до отсутствия мотивации пациента продолжать терапию. В свете этого особый интерес вызывает работа коллектива *Oswiecińska et al. (2014)*, предметом исследования которой являлось качество жизни подростков на стадии достижения целевого роста [151]. По данным исследования в группе риска резкого снижения качества жизни в условиях прерывания терапии находятся подростки и взрослые в молодом возрасте с выраженным ДГР. Данное ухудшение качества жизни заметно как в сфере физического, так и психоэмоционального здоровья. Вместе с тем при наличии парциального ДГР риск снижения качества жизни не столь велик. Несмотря на наличие специализированного опросника для людей, страдающих ДГР, применение его в оценке качества жизни у пациентов в переходной фазе не показало достаточной чувствительности. По этой причине в данной работе был применен «опросник для исследований результатов медицинских вмешательств» (короткая форма), эффективность которого можно считать доказанной в разных областях здравоохранения [152].

В работе *Као et al. (2015)* оценка качества жизни взрослых с ДГР имела разносторонний характер: использовались опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), шкала психологического благополучия Кесслера [153], индекс женского репродуктивного здоровья [154] и коэффициент мужского репродуктивного здоровья [155]. В группу исследования были включены взрослые пациенты с выявленным множественным дефицитом гормонов гипофиза в детском возрасте в связи с лечением онкологических заболеваний, врожденных форм множественного дефицита и последствий травм. Авторы заключили, что взрослые, страдающие дефицитом гормонов с детского возраста, демонстрировали большее количество поведенческих проблем в детском возрасте в сравнении со здоровыми сверстниками. Далее, во взрослом возрасте в этой группе отмечался более низкий уровень образования, более высокая доля безработицы, ниже уровень заработка в сравнении со здоровыми волонтерами. Кроме того, пациенты с дефицитом гормонов гипофиза реже заключают браки и имеют в среднем меньше детей в семье [156]. Важно отметить, что все эти изменения качества жизни наблюдались даже в том случае, если пациенты проходили курс лечения рГР в детском возрасте. Аналогичные данные предоставлены немецкими коллегами *Quitmann et al. (2014)*, проанализировавшими качество жизни молодых взрослых, получавших

лечение ДГР в детском возрасте на протяжении в среднем 6-и лет [157]. Было выявлено снижение качества жизни в сферах психоэмоционального состояния, общего тонуса и работоспособности, социального статуса, что отразилось в большей социальной изоляции.

Перечисленные выше работы указывают не только на необходимость патогенетической терапии препаратами рГР с момента постановки диагноза, но и на важность разностороннего подхода к лечению ДГР и на продолжение терапии у взрослых при условии, что уровень ГР в крови не соответствует возрастной норме. Важно отметить, что исследования качества жизни пациентов, в частности пациентов с ДГР, процесс сбора информации, интерпретация результатов имеет множество нюансов и неточностей, в первую очередь, связанных с субъективностью оценки своего состояния «счастья» в жизни. Radcliff et al. (2004) отмечают, что оценка собственного качества жизни зависит от большого разнообразия факторов, куда входят экономическое положение, наличие коморбидных состояний и другие. Даже пристрастный выбор врачом-исследователем при включении одного пациента в исследование и исключении другого может давать существенную погрешность [158]. Как уже говорилось ранее, с пациентами детского возраста процесс дополнительно усложняется в виду того, что субъективная оценка собственного качества жизни ребенка зачастую не совпадает с оценкой качества жизни ребенка его родителями.

Несмотря на сложность и неоднозначность таких исследований, они считаются необходимыми как для понимания характера и степени воздействия медицинских программ на пациента, так и для проведения исследований по экономической эффективности этих программ. В совокупности такой многосторонний анализ должен служить вспомогательным инструментом для принятия решений государственными структурами, определяющими развитие здравоохранения.

1.11 Федеральная программа по обеспечению лиц лекарственными средствами, предназначенными для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянными склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей (далее – программа «Семь высокочувствительных нозологий»)

В Российской Федерации существуют законодательно установленные меры по поддержке пациентов и созданию условий для лечения людей, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими орфанными заболеваниями, в том числе гипофизарным

нализом. Одной из таких мер является бесплатное лекарственное обеспечение этой категории больных.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 [159] утвержден перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно. В эту категорию заболеваний включен гипофизарный нанизм, при котором пациенты обеспечиваются за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации (далее – субъектов) соматотропным гормоном, тиреоидными препаратами, анаболическими стероидами, половыми гормонами, инсулином, и поливитаминами. Кроме того, если больному гипофизарным нанизмом присвоена категория ребенок-инвалид в возрасте до 18 лет или инвалид, он обеспечивается всеми лекарственными средствами за счет средств бюджетов субъектов. Таким образом, пациенты с гипофизарным нанизмом, как инвалиды, так и пациенты, не имеющие инвалидности, обеспечивались до 2006 года включительно лекарственными средствами только за счет средств бюджетов субъектов.

С 2007 года в соответствии с Федеральным законом от 19.12. 2006 № 238 (далее – Федеральный закон) [4] начались централизованные закупки лекарственных средств для лечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих гипофизарным нанизмом, за счет средств федерального бюджета с учетом данных Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянными склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей (далее – Регистр).

В текстовой статье 44 Федерального закона [160] в составе раздела «межбюджетные трансферты» были предусмотрены субсидии бюджетам субъектов на осуществление организационных мероприятий по обеспечению указанных категорий лиц лекарственными препаратами, то есть на доставку этих препаратов в субъекты. Правила предоставления в 2007 году субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов на эти цели утверждены постановлением Правительства Российской Федерации от 04.12.2007 № 840 [161].

Первый перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянными склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 02.10.2007 № 1328-р [162].

С 2008 по 2016 год бюджетные ассигнования на закупки лекарственных средств, а также на организационные мероприятия по их доставке предусматривались федеральными законами о бюджетах на предстоящие периоды [163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171]. Также в период с 2008 по 2011 год правовое регулирование закупок лекарственных средств для льготного обеспечения пациентов с гипофизарным нанизмом осуществлялось в соответствии с положениями о закупках на 2008-2011 годы, утвержденными соответствующими постановлениями Правительства Российской Федерации [172, 173, 174, 175].

Регистр пациентов с гипофизарным нанизмом впервые был создан в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» в 1999 году. С 2008 года в соответствии с задачами программы «Семь высокочатратных нозологий» Регистр находится в ведении Минздрава Российской Федерации. Впервые порядок ведения 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 был утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в апреле 2008 [5]. В апреле 2012 были утверждены правила ведения Регистра постановлением Правительства Российской Федерации от 26 № 404 [176], а меры по реализации данного постановления были утверждены Приказом Минздрава России от 15.02.2013 № 69н [6].

В декабре 2015 года распоряжением Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 № 2724-р [177] утвержден перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, в который включены препараты для лечения гипофизарного нанизма: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги, в частности соматотропин и его аналоги, половые гормоны и инсулины.

Руководствуясь данными Регистра, Нагаевой Е.В. и коллегами определены показатели распространенности ГН у детей и подростков в Российской Федерации [178]. Установлено, что распространенность ГН в России на начало 2016 года составляет 10,6 на 100 тыс. человек детского населения, сделан вывод о том, что распространенность ГН в России сравнима со среднемировыми значениями. Вместе с тем коллеги обращают внимание на значительный разброс в показателях распространенности ГН между различными субъектами: разница достигает 63,75 раза, не считая субъектов, в которых новых случаев не выявлено вовсе. Также обозначена тенденции к росту распространенности ГН с 2013 года.

ГЛАВА 2. Материалы и организация исследования

2.1 Программа и методика исследования

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач разработана программа исследования. В работе использовались следующие методы исследования: клинический, стандартные лабораторные и экспериментальные лабораторные методы, а также статистический, математический и аналитический методы.

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.

Предметом исследования явились система крови и ее компоненты – эритроциты, гемоглобин, антиоксидантная система крови – при различных нарушениях секреции ГР и в условиях лечения препаратами рГР, а также сведения формы федерального статистического наблюдения № 12 за 2015 год, данные Федерального регистра с 2008 по 2015 год включительно, данные Росстата по численности и составу населения за 2015 год.

Программа исследования предусматривала поэтапное решение поставленных задач и проводилась в 7 этапов.

Первый этап исследования включал в себя формирование групп пациентов: дети с ДГР (n=20), девочки с СШТ (n=12), взрослые с ДГР (n=11) и взрослые с акромегалией (n=11). Были сформированы группы контроля: здоровые дети-добровольцы, включая одну группу контроля для исследования свойств эритроцитов (n=9) и отдельную группу контроля данных по антиоксидантной системе (n=11), здоровые взрослые-добровольцы (n=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, оральный тест на толерантность к нагрузке глюкозой (ОГТТ) с расчетом индекса HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) для определения инсулинрезистентности.

Отдельно были собраны данные Регистра и медицинской документации 50-и детей с гипопизарным нанизмом, 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 – метод, оценивающий состояние протетической 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. [179]. Для определения состояния антиоксидантной системы крови использовались биохимические методы (Таблица 1).

Таблица 1 - Определяемые параметры антиоксидантной системы и их назначение

| Параметры | Функция вещества |
|--|--|
| Общая антиоксидантная активность плазмы (ОААП) | Пропорциональна активности неферментативных, водорастворимых антиоксидантов, таких как ураты и витамин С |
| Небелковые тиолы, (НТ) | Уровень НТ пропорционален уровню восстановленного глутатиона, принимающего участие в утилизации пероксида водорода в крови |

| | |
|--|--|
| Активные продукты, связанные с 2-тиобарбутовой кислотой (ТБК-АП) | Уровень ТБК-АП пропорционален уровню МДА, конечного продукта окисления липидов, одного из основных маркеров окислительного стресса в плазме |
| Активность фермента супероксиддисмутаза (СОД) | Утилизация супероксид анион радикалов в эритроцитах с последующим образованием пероксида водорода |
| Активность фермента каталаза (КАТ) | Катализирует разложение пероксида водорода на воду и кислород |
| Церулоплазмин (ЦП) | 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.

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 субъектов, а также данных Росстата по численности и составу населения России за 2015 год.

Шестой этап: изучение данных Регистра больных ГН, в том числе по полу и возрасту, в разрезе субъектов. На основе выборки данных из историй болезни и данных Регистра по четырем субъектам (Республики Мордовия, Тверской области, Тюменской области, Ульяновской области), данным о тарифах на оплату медицинской помощи по ОМС проводилась оценка

медико-экономической эффективности лечения детей с ГН в России в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий».

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

В работе использовались следующие методы исследования: клинический, лабораторный, аналитический, статистический, математический. Статистическая обработка и математический анализ полученных данных включали в себя расчет относительных и средних величин, медиан показателей, ошибки репрезентативности средней величины, значений 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), расчет критерия достоверности Р. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием операционной системы OS X Sierra 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 высокочатратных нозологий», а также данных Росстата. Дизайн и этапы исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Дизайн и этапы исследования

| Этапы исследования | Методы исследования | Источники информации | Объемы наблюдения |
|--|---|---|-------------------|
| 1. Формирование групп пациентов и групп контроля, сбор клинических и стандартных лабораторных данных, постановка диагноза | Клинический, лабораторный | Дети с дефицитом гормона роста (гипофизарным нанизмом, ДГР) | 20 |
| | | Девочки с синдромом Шерешевского-Тернера | 12 |
| | | Группа контроля дети 1: исследование эритроцитарных показателей, морфологии и функциональных возможностей эритроцитов | 9 |
| | | Группа контроля дети 2: исследование состояния антиоксидантной системы крови | 11 |
| | | Взрослые с дефицитом гормона роста | 11 |
| | | Взрослые с акромегалией | 11 |
| | | Группа контроля взрослые | 39 |
| 2. Исследование морфологии и функционального состояния эритроцитов, состояния антиоксидантной системы крови | Лабораторный | Эритроциты – лазерная интерференсная микроскопия для исследования морфологии эритроцитов | |
| | | Эритроциты – Рамановская спектроскопия комбинационного рассеяния для исследования конформации гемоглобина в нативных эритроцитах (кислородтранспортной функции эритроцитов) | |
| | | Плазма крови – биохимические методы исследования компонентов антиоксидантной системы крови | |
| 3. Мониторинг лечения детей с ДГР и девочек с СШТ и повторный анализ состояния эритроцитов и антиоксидантной системы крови у детей с ДГР и девочек с СШТ на фоне лечения рГР | Клинический, лабораторный | Дети с дефицитом гормона роста – истории болезни | 20 |
| | | Девочки с синдромом Шерешевского-Тернера – истории болезни | 12 |
| 4. Анализ полученных клинических и лабораторных данных; сравнение показателей состояния системы крови группы пациентов с группой контроля; | Аналитический, математический, статистический | Истории болезни пациентов | 54 |

| | | | |
|--|---|---|----|
| сравнение показателей системы крови до лечения, во время лечения и по окончании наблюдения у детей с ДГР и девочек с СШТ; интерпретация результатов исследования. | | Карты амбулаторного наблюдения | 61 |
| 5. Анализ данных официальной медицинской статистики и данных Федерального регистра, в том числе по полу и возрасту | Аналитический, статистический | Данные официальной медицинской статистики (формы федерального статистического наблюдения № 12 за 2015 год) | 1 |
| | | Данные Регистра программы «Семь высокочатотных нозологий» в период 2008-2016 гг. | 1 |
| | | Данные Росстата по численности и составу населения России за 2015 год | 1 |
| | | Нормативные правовые акты Российской Федерации, регулирующие вопросы обеспечения лиц с гипофизарным нанизмом лекарственными препаратами | 23 |
| 6. Расчет эпидемиологических показателей гипофизарного нанизма в России среди детей; оценка медико-экономической эффективности лечения детей с гипофизарным нанизмом в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочатотных нозологий» | Математический, статистический | Выборка из историй болезни и данные Регистра о детях с гипофизарным нанизмом | 50 |
| | | Данные о тарифах на оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию Республики Мордовия, Тверской области, Тюменской области, Ульяновской области | 4 |
| 7. Оценка Регистра, как инструмента оценки медико-экономической эффективности лечения детей с гипофизарным нанизмом | Аналитический, математический, статистический | Данные Регистра о пациентах с гипофизарным нанизмом за 2015 год | 50 |
| | | Клинические рекомендации | 1 |
| | | Программа диспансерного наблюдения | 1 |

2.2 Характеристика групп исследования

Всего в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» обследовано 52 ребенка и 61 человек взрослых. Из них 20 детей с диагнозом ДГР, в возрасте от 3 до 11 лет, медиана хронологического возраста (ХВ) составила 5,70 лет [3,90; 8,06]. Медиана отставания костного возраста от паспортного составила 3,4 [0,9; 4,8] года. Обследованы 12 девочек с СПТ в возрасте от 12 до 14 лет (медиана возраста 12,80 лет [12,55; 13,20]). В группу контроля для исследования эритроцитарных показателей, морфологии эритроцитов и функционального состояния гемоглобина были привлечены 9 здоровых детей допубертатного возраста, медиана возраста составила 6,0 лет [5,0; 7,0]. Для исследования состояния антиоксидантной системы крови была набрана группа контроля из 11-и здоровых детей допубертатного возраста, медиана возраста составила 9,5 лет [9,0; 10,2]. Дети групп контроля не получали лечения или инъекций-плацебо.

В исследование были также включены взрослые пациенты с диагнозом ДГР. Данная выборка состояла из 11 пациентов в возрасте от 18 до 27 лет, медиана 23 [20,75; 26,75] года. В группу взрослых пациентов с ДГР вошли пациенты, получавшие терапию препаратами рГР в детстве в течение 5-6 лет. Ввиду бюджетного финансирования препаратов рГР в Российской Федерации для всех детей с диагнозом «соматотропная недостаточность» пациенты исследуемой группы получали лечение до достижения совершеннолетия или целевого роста. Таким образом, к моменту исследования медиана периода с момента окончания терапии составляла 5,0 лет [5,0; 8,0].

Для определения состояния системы крови в условиях избытка ГР в исследование были включены 11 взрослых пациентов с диагнозом акромегалия в возрасте от 32 до 62 лет, медиана по возрасту составила 52,0 [41,0; 56,0] года. В группу контроля были включены 39 взрослых здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 58 лет, медиана по возрасту составила 46,0 [43,0; 49,5].

2.3 Характеристика клинических методов исследования

Всем пациентам были предоставлены полноценный клинический осмотр и лабораторные исследования в соответствии с международным консенсусом по диагностике и лечению ДГР от 2000 года и в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [180, 181]. В клинический осмотр входили сбор жалоб, анамнеза заболевания, физикальный осмотр пациента, оценка физического и полового развития ребенка. Физическое развитие пациентов

осуществлялось с помощью сбора антропометрических данных: рост, длина сегментов тела, скорость роста, масса тела и их коэффициенты стандартного отклонения от нормы. Рост, длина верхнего и нижнего сегмента тела измерялись при помощи механического ростомера Харпендена (Harpender stadiometer, Holtain Ltd., Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см по стандартной методике. Для оценки степени отклонения роста ребенка от среднего значения популяции использовался SDS, который рассчитывался по формуле:

$$SDS = X - X'/SD,$$

где X – рост пациента, X' – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Аналогичным способом измерялись верхний и нижний сегменты тела. Пропорциональность строения тела оценивалась по среднему коэффициенту соотношения сегментов тела, который вычислялся по формуле [181]:

$$\text{средний коэффициент} = \frac{\text{верхний сегмент}}{\text{нижний сегмент}}$$

Скорость роста представлена в единицах см/год и рассчитывалась по формуле:

$$\text{скорость роста (см/год)} = \frac{\text{рост 2} - \text{рост 1}}{XB2 - XB1},$$

где рост 2 – рост ребенка, измеренный на момент обследования, рост 1 – рост ребенка, измеренный в предыдущее обследование, $XB2$ – хронологический возраст ребенка на момент обследования, $XB1$ – хронологический возраст ребенка в предыдущее обследование. Масса тела измерялась на электронных весах по три раза и с расчетом среднего арифметического значения, представлен в килограммах. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2},$$

где ИМТ – индекс массы тела. Оценка полового развития проводилась согласно методики и классификации Tanner [182]. Объем тестикул у мальчиков оценивался с помощью орхидометра по методу Prader [183]. Все методы оценки антропометрических показателей соответствовали международным стандартам [184].

2.4 Стандартные лабораторные методы

Лабораторный методы в группе детей с диагнозом ДРГ и группе контроля включали в себя: общеклинический и биохимический анализ 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). Биохимический анализ крови проводился на базе

биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» с использованием анализера Hitachi 912, следуя стандартизированной методике. Гормональный анализ крови включал в себя определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), ИФР-1-связывающего белка 3 (ИФРСБ-3), пролактина. Уровень ИФР-1 определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, разработчик DSL, Синсгейм, Германия); уровень ИФРСБ-3 определялся с использованием коммерческого набора для ИФА «DSL-10-6600 ACTIVE™ IGFBP3 ELISA kit» (разработчик DSL, Синсгейм, Германия). Расчет коэффициентов среднего отклонения для ИФР-1 и ИФРСБ-3 проводился по формуле:

$$SDS = \frac{\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста}}{\text{стандартное отклонение для данного возраста}}$$

Для подтверждения диагноза ДГР всем пациентам были проведены стимуляционные пробы в соответствии с федеральными и мировыми стандартами. Первая проба проводилась с использованием препарата клонидин (клофелин) *per os* в дозе 0,15 мкг/м² поверхности тела, с забором крови для определения уровня СТГ в точках 0, 30, 60, 90 и 120 минут. При подтверждении наличия ДГР в первой пробе проводилась вторая проба с использованием препарата инсулина короткого действия (Actrapid НМ, Novo Nordisk, Дания) в/в, из расчета 0,1 мг/кг массы тела, с забором материала в точках 0, 15, 30, 45, 60 и 90 минут. Определение СТГ проводилось радиоиммунологическим методом (RIA I¹²⁵, оборудование Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim, Germany). Значение ГР ниже 10 нг/мл служило подтверждением диагноза ДГР. Определение свободного Т4 и тиреотропного гормона (ТТГ) проводилось с использованием автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson & Johnson Company» методом усиленной люминесценции. Все лабораторные исследования проводились утром, натощак, используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров. Перечисленные обследования проводились в группе детей с диагнозом ДГР до лечения, после 3-х месяцев лечения и после 12-и месяцев лечения. В группе контроля все анализы за исключением провокационных тестов проводились единожды.

Рентгенография кистей рук и лучезапястных суставов проводилась в отделе рентгенологии, руководитель Ремизов О.В., ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» по стандартной методике. Оценка дифференцировки скелета проводилась по методу Greulich & Pyle.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в отделении МР-томографии (руководитель д.м.н. Воронцов А. В.) ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» на томографе «Siemens Magnetom Impact» (Erlanger, Germany) с напряженностью магнитного поля

1 Тесла. Для получения сагиттальных и фронтальных изображений применялись параметры TR/TF/FA=330/12/70 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешенные по T1) и 5000.119.186 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешанные по T2). Толщина среза составляла 3 мм.

Лечение пациентов с ДГР соответствовало федеральным и международным рекомендациям по лечению ДГР у детей и подростков и представляло собой ежедневные вечерние подкожные инъекции препарата рГР в дозе из расчета 0,033 мг/кг/сут.

Лабораторное обследование группы пациенток с диагнозом СШТ включало в себя: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного профиля крови, гормональный анализ крови на определение уровня ИФР-1. Также проводился ряд тестов на определение состояния метаболизма углеводов до и после лечения: гормональный анализ крови для определения уровня инсулина, анализ крови на гликированный гемоглобин, оральный тест на толерантность к нагрузке глюкозой (ОГТТ) с расчетом индекса НОМА-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance) для определения инсулинрезистентности. Тест проводился по стандартной методике с использованием раствора глюкозы из расчета 1,75 мг/кг чистой глюкозы, забор крови проводился в точках 0, 30, 60 и 120 минут. Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле:

$$НОМА - IR = \frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Максимальное значение нормы до 3,2. Результаты выше данной отметки свидетельствуют в пользу развития инсулинрезистентности и нарушения метаболизма глюкозы.

2.5 Специальные лабораторные методы анализа эритроцитов

Оценка антиоксидантного состояния системы крови, морфологии и функционального состояния эритроцитов крови была проведена с применением экспериментальных методов. Анализы проводились на пробах венозной крови, забор которых осуществлялся утром натощак до начала терапии рГР, а также в 3 и 12 месяцев после инициации терапии. Все нижеописанные методы проводились на базе биофизической лаборатории МГУ им. М.В. Ломоносова.

2.5.1 Спектроскопия комбинационного рассеяния

Комплексное исследование морфологии эритроцитов (при помощи ЛИМ) и функционального состояния гемоглобина (при помощи СКР) проводилось совместно с аспирантом кафедры биофизики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Коваленко Светланой Сергеевной.

Для определения структуры и функционального состояния гемоглобина эритроцитов была применена спектроскопия комбинационного рассеяния или «Рамановская спектроскопия». Данный метод спектроскопии используется для наблюдения низкочастотных колебаний в системе и основан на феномене комбинационного рассеяния (КР), то есть неупругого рассеяния оптического излучения, заметным изменением его частоты. Пучок лазерного света (первичный фотон), ударяясь о молекулу вещества, взаимодействует с его электронами и дает им энергетический толчок, в результате которого электрон переходит на более высокий энергетический уровень. Ввиду неустойчивости такого положения электрон снова падает на свой изначальный уровень, излучая при этом лишнюю энергию в виде фотона, называемого конечным. В итоге конечный фотон отличается от первичного. Данная разница в характеристиках фотона приводит к появлению спектральных линий или пиков, которых нет в спектре первичного света. По числу и расположению пиков можно судить о молекулярной структуре вещества, так как именно структурой молекулы и определяется спектр. Спектр комбинационного рассеяния представляет из себя зависимость интенсивности от частоты спектра, измеряемого в обратных см (см^{-1}).

Стеклянный капилляр с цельной кровью помещался в ячейку спектрометра, после чего на него фокусировали луч лазера длиной волны $\lambda=473$ нм. Для каждой пробы цельной крови отбиралось 3 капилляра, каждый из которых оценивался независимо, затем полученные значения усреднялись. Измеренный в таких условиях спектр КР крови в диапазоне $1200-1700 \text{ см}^{-1}$, представляет собой набор полос, соответствующих спектру гемоглобина. Соотношения полос спектра говорят о свойствах и функциональных возможностях гемоглобина. Были исследованы следующие параметры:

1. Относительное количество оксигемоглобина эритроцитов в крови.
2. Способность гемоглобина эритроцитов связывать молекулы кислорода.
3. Способность гемоглобина эритроцитов отдавать молекулы кислорода.
4. Сродство гемоглобина эритроцитов к молекулам кислорода.

В настоящей методике оцениваются КР-спектры от порфиринового кольца, входящего в состав молекул гемоглобина эритроцитов. Интенсивности полос спектра 1355 и 1375 см^{-1} связаны с симметричными колебаниями пиррольных колец в молекулах дезоксигемоглобина и гемоглобина, связанного с разными лигандами, соответственно. Поскольку количество O_2 в крови на 3-4 порядка превосходит содержание других лигандов (например, NO или CO_2), то интенсивность полосы 1375 см^{-1} определяется, в основном, содержанием оксигемоглобина, а интенсивность полосы 1355 см^{-1} – дезоксигемоглобина. Таким образом, соотношение интенсивностей $I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$ пропорционально относительному количеству оксигемоглобина в крови.

Интенсивности полос 1552 см^{-1} и 1580 см^{-1} характеризуют спиновое состояние железа в дезокси- и окси- форме соответственно, являясь маркером, оценивающим структурные характеристики железа в простетической группе. Это позволяет, используя соотношения интенсивностей полос I_{1355}/I_{1552} и I_{1375}/I_{1580} , оценивать способность молекул гемоглобина в эритроцитах связывать и отдавать молекулы кислорода с учетом внутреннего состояния молекул гемоглобина. Разделив одно отношение на другое $((I_{1355}/I_{1552})/(I_{1375}/I_{1580}))$ получают характеристику молекул гемоглобина, отражающую их сродство к кислороду в нативных эритроцитах.

2.5.2 Лазерная интерференсная микроскопия

В целях визуализации эритроцитов была применена лазерная интерференсная микроскопия (ЛИМ). Данный метод позволяет увеличить контрастность биологических объектов, которые обычно бесцветны, полупрозрачны и малоконтрастны. При этом чаще всего используются методы контрастирования, что является ощутимым вмешательством в биологическую систему. ЛИМ позволяет визуализировать клетки с минимальной долей вмешательства в систему. Кроме того, метод позволяет количественно оценить толщину образца путем оценки изменения коэффициента преломления и получить информацию о функциональном состоянии биологического объекта. В основе метода лежит прохождение пучка лазера сквозь клетку, претерпевая преломление. В то же время параллельный контрольный пучок проходит рядом с клеткой. Это приводит к тому, что лучи доходят до детектора в разное время, формируется интерференционная картина. Результатом работы ЛИМ устройства является фазовое изображение – совокупности разности хода оптических ходов лучей (оптическая разность хода, ОРХ), иначе называемой фазовой высотой, в каждой точке объекта. Данная разность во времени прохождения пучков измеряется и переводится в изображение.

Методика приготовления образцов приведена в работе А. И. Юсиповича. Для каждой пробы оценивали не менее 100 клеток. Для обработки изображений использовали программу FIJI. Для характеристики морфологии эритроцитов использовали морфологический индекс (МИ) по методике Gedde et al [179].

В работе методом с ЛИМ оценивались следующие параметры:

1. Площадь – экспериментально измеряемый параметр; достоверное различие площадей эритроцитов может свидетельствовать об изменении характеристик их мембран.
2. Среднее ОРХ клетки – рассчитывалось как среднее арифметическое всех значений ОРХ, входящих в клетку; параметр зависит от толщины клетки и количества вещества (гемоглобина), входящего в эритроцит.
3. Содержание гемоглобина – расчетная величина, для каждой клетки определяется как произведение среднего ОРХ на площадь эритроцита, а также константы, зависящих от молекулярных характеристик гемоглобина.
4. Морфологический индекс – в настоящем исследовании для характеристики морфологической картины суспензии эритроцитов использовался морфологический индекс по методике Gedde [179]. Каждой клетке на изображении присваивался определенный балл в соответствии с ее формой. Стоматоцитам третьего типа присваивалось значение -3, второго -2, первого -1, дискоцитам 0, эхиноцитам первого типа +1, второго +2, третьего +3. Морфологический индекс определялся как отношение суммы баллов, характеризующих клетки, деленной на общее количество клеток. Исследуемые формы эритроцита проиллюстрированы на рисунке 1.
5. Количество вещества в клетке – содержание гемоглобина в клетке, m_{hb} , оценивалось по формуле 4 (1), где Φ_{mean} – среднее значение ОРХ эритроцита, ρ_{Hb} – удельная плотность гемоглобина, которая принимается равной $1,36 \text{ г/см}^3$, n_{hem} - показатель преломления гемоглобина, равный $1,615$, n_m – показатель преломления плазмы, равный $1,35$ [185].

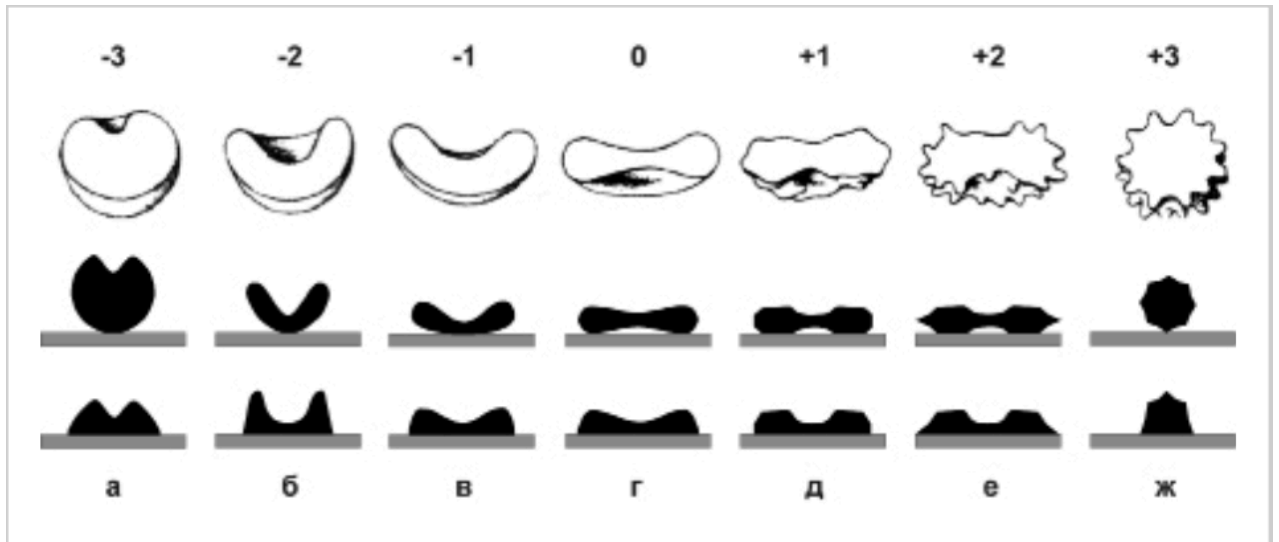


Рисунок 1. Определение и расчет морфологического индекса для различных форм эритроцитов [186]. Верхний ряд: поперечные сечения стоматоцита 3-го типа (а), 2-го типа (б), первого типа (в), дискоцита (г), эхиноцита 1-го (д), 2-го (е) и 3-го (ж) типов. Нижний ряд: сечения фазовых портретов-клеток. Цифрами указана сумма баллов, присваиваемая каждой морфологической форме эритроцита. Морфологический индекс определяется как среднее арифметическое суммы баллов всех эритроцитов

2.5 Специальные лабораторные методы определения состояния антиоксидантной системы

Для определения состояния антиоксидантной системы крови использовались биохимические методы. Исследуемые параметры антиоксидантной системы представлены в таблице 1.

2.6.1 Определение активности супероксиддисмутазы в крови.

Оценка активности супероксиддисмутазы (СОД) основана на измерении количества продукта окисления адреналина - адренохрома, поглощающего свет при длине волны 320 нм и образование которого происходит в отсутствие дополнительных источников генерации супероксида [187]. Активность СОД оценивалась по ингибированию аутоокисления адреналина в карбонатном буфере при рН 10.0 после добавления образцов гемолизата крови в пропорциях 1:50. Активность выражалась в отн.ед./мг белка или отн.ед./мг гемоглобина, где за 1 отн.ед. принято 50% ингибирования аутоокисления.

2.6.2 Определение активности каталазы в крови.

Определение активности каталазы проводилось по методу, представленному в работе Aebi [188]. Основой метода является тот факт, что каталаза разрушает перекись водорода (H_2O_2). Измеряется уменьшение оптической плотности образца при длине волны 240 нм. Одна единица каталазной активности определяется как количество фермента, необходимое для переработки 1 мМ H_2O_2 /мин. Количество израсходованной H_2O_2 /мин вычисляется с учетом коэффициента экстинкции – $46,3 M^{-1}cm^{-1}$. Активность фермента выражается в единицах каталазной активности на грамм гемоглобина в минуту (k/gHb/мин).

2.6.3 Определение концентрации церулоплазмينا плазмы крови

Метод основан на ферментативной реакции церулоплазмينا (ЦП) с о-фенилендиаминном (ОФД) и последующим образованием окрашенного продукта при длине волны 492 нм [189]. Остановка реакции проводится с помощью добавления концентрированной серной кислоты. Концентрация фермента определялась с помощью калибровочной кривой, построенной при использовании различной концентрации фермента ЦП. Результаты представлены в микрограммах/мл ($\mu g/ml$).

2.6.4 Определение содержания небелковых тиолов крови

Определение содержания небелковых тиолов в крови проводилось по методике Sedlak [190], которая заключается в смешивании 0,05 мл крови с 0,5 мл 0,02 М ЭДТА- Na_2 и 0,5 мл 10% трихлоруксусной кислоты, экстракции в течение 10 минут и последующем центрифугировании в течение 15 минут при 8000 об/мин. Супернатант отбирается и смешивается с 2 мл 0,4 М трис- HCl буфера (pH = 8,9) и 50 мкл 0,01 М ДТНБ (5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота) или реактив Элмана). Через 5 минут определяется оптическая плотность при длине волны 412 нм. Содержание небелковых тиолов выражается в нмоль/мг гемоглобина крови.

2.6.5 Определение ТБК (2-тиобарбитуровая кислота)-активных продуктов плазмы крови

Метод Гаврилова определения ТБК-активных продуктов в плазме основывается на экстракции бутанолом продуктов перекисного окисления липидов, образующих с ТБК окрашенные комплексы [191]. Оптическая плотность (D) супернатанта измерялась против холостой пробы при длине волны 535 нм и 580 нм в кювете толщиной 1 см. Расчет содержания ТБК-активных продуктов проводится по формуле:

$$C = D * 106 + 0,81,$$

где C – концентрация ТБК-активных продуктов, измеряемая в мкмоль/л плазмы.

2.6.6 Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови

Общая антиоксидантная активность плазмы (ОААП) – показатель характеризующий количество водорастворимых антиоксидантов неферментативной природы, и определяется при помощи измерения способности плазмы крови к восстановлению ионов железа (ferric reducing ability of plasma, FRAP), описанной Benzie и Strain [192]. В данной работе метод был применен с модификациями: 350 μ л дистиллированной воды было добавлено в пробирку с 3 мл реагента (рабочий раствор), к чему далее было добавлено 50 μ л образца (плазмы крови). По истечении 10 минут показатели образца считывались при длине волны 593 нм.

2.7 Расчет заболеваемости гипофизарным нанизмом в Российской Федерации

Общая заболеваемость по обращаемости и первичная заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом в Российской Федерации были рассчитаны на основании Формы №12 с применением методик, описанных в пособии Медика В.А. [193] (модифицирована под актуальную проблематику).

Также были учтены данные Регистра в разрезе субъектов Российской Федерации, ведение которого с 1999 года осуществлял ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», в дальнейшем с 2008 года Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации приказом от 04.04.2008 № 162н «О порядке ведения федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным

склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей» (далее – Регистр) был утвержден порядок его ведения [5]. В соответствии с частью 8 статьи 15 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено полномочие Минздрава России по ведению Регистра [160]. В 2012 году правила ведения Регистра определены постановлением Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 404 «Об утверждении правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей» [176], в связи с чем выше указанный приказ № 162н Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации был отменен. Данные Регистра были проанализированы на предмет соответствия с таковыми Формы №12.

Вхождение в Регистр является правом пациента, его семьи, родителей и опекунов.

Зоной эпидемиологического исследования явилась вся Российская Федерация. Для анализа заболеваемости ДГР в России по Форме №12 и для сравнения с данными Регистра за основу был взят 2015 год. В виде источника информации о численности детского населения Российской Федерации были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) на 1 января 2015 года. Отдельные характеристики Регистра – динамика его заполнения, динамика заполнения по половому признаку – были проанализированы в период с 2008 по 2015 год.

Общая заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом всего населения России рассчитывалась по формуле:

$$\text{Общая заболеваемость} = \frac{\text{количество пациентов на конец отчетного периода (года)}}{\text{среднегодовая численность населения}} \times 100000$$

Общая заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом детского населения России рассчитывалась по формуле:

$$\text{Общая дет. заболеваемость} = \frac{\text{количество пациентов детей на конец отчетного периода (года)}}{\text{среднегодовая численность детского населения}} \times 100000$$

Общая заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом взрослого населения России рассчитывалась по формуле:

$$\text{Общая взр. заболеваемость} = \frac{\text{количество пациентов взрослых на конец отчетного периода (года)}}{\text{среднегодовая численность взрослого населения}} \times 100000$$

Первичная заболеваемость по обращаемости на 2015 год детского населения России рассчитывалась по формуле:

$$\text{Первичная дет. заболеваемость} = \frac{\text{Количество пациентов детей с впервые установленным диагнозом за текущий год}}{\text{среднегодовая численность детского населения}} \times 100000$$

Данные заболеваемости населения гипофизарным нанизмом представлены в виде среднего арифметического значения и в виде медианы с перцентильным интервалом (медиана [25%; 75%]). При рассмотрении данных Формы №12 представился возможным анализ данных двух возрастных групп: возраст от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет. В Регистре разделение детей по возрастным группам не предусмотрена.

В данных Росстата гипофизарный нанизм входит в группу учета эндокринологических заболеваний.

2.8 Исследование экономической эффективности лечения детей с гипофизарным нанизмом в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий»

Всего изучены данные Регистра и медицинской документации 50-и детей с диагнозом ДГР, проживающих в 4-х субъектах. Все эти дети получали лечение препаратом рГР в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий». В данном исследовании начало терапии у детей исследуемой группы зафиксировано в период с ноября 2007 по 2010 год, окончание терапии – с 2013 года до июля 2016 года, включительно, при этом часть детей продолжили терапию после окончания срока исследования. В исследование включены данные 25-и детей из Тверской области, 7-и детей из Тюменской области, 6-и детей из Ульяновской области и 12-и детей из Республики Мордовия. Программа «Семь высокочатратных нозологий» существует с 2008 года,

то есть еще неполные 8 лет, что осложняет поиск детей с полностью пройденным лечением строго в рамках программы. В связи с этим, целью исследования было определение экономической эффективности лечения детей с ДГР на момент проведения анализа, имея в виду, что данные могут претерпеть изменения в будущем по мере продолжения действия программы.

Критериями включения являлись: продолжительность терапии в течение 6-и лет и более и данные в медицинской документации о непрерывности терапии и дозе принятого препарата.

Для оценки объема потребления препарата исследовались следующие клинические данные:

- возраст на момент начала и окончания терапии рГР;
- рост и SDS роста на момент начала и окончания терапии рГР;
- вес и SDS веса на момент начала и окончания терапии рГР;
- количество потребленного ребенком препарата за время лечения.

Также оценивались:

- прибавленный рост (Δ роста) и прибавленные единицы SDS роста (Δ SDS роста);
- прибавленный вес (Δ веса) и прибавленные единицы SDS веса (Δ SDS веса),
- продолжительность терапии с учетом вышеупомянутых критериев включения;
- количество потребленного препарата за год терапии;
- количество потребленного препарата на прибавленный сантиметр роста;
- количество потребленного препарата на прибавленную единицу SDS роста.

Для оценки экономической составляющей терапии рГР при ДГР у детей рассчитывались стоимость самого лечения препаратом рГР, а также стоимость мониторинга состояния ребенка на фоне лечения рГР. Программа мониторинга составлена на основе федеральных клинических рекомендаций [181] (Таблица 3).

Таблица 3 – Программа мониторинга ребенка на фоне терапии рГР

| Ежегодное наблюдение за ребенком на фоне лечения | |
|---|------------------|
| Наименование исследования | Кратность |
| Специальные исследования | |
| Посещение эндокринолога | 2х /год |
| Определение ИФР-1 крови | 2х /год |
| Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т4св., кортизол) | 2х /год |
| Определение половых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон) | По показаниям |
| Определение гликированного гемоглобина капиллярной крови | 2х /год |
| Рентгенография кистей рук и л/ч суставов | 1х /год |
| Консультация окулиста | 1х /год |
| МРТ головного мозга | По показаниям |
| Общие исследования | |
| Общеклинический анализ крови | 2х /год |

| | |
|---|---------------|
| Биохимический анализ крови | 2х /год |
| Общеклинический анализ мочи | 2х /год |
| Завершающее обследование | |
| Специальные исследования | |
| Посещение эндокринолога | 1х |
| Определение ИФР-1 крови | 1х |
| Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т4св., кортизол) | 1х |
| Определение половых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон) | По показаниям |
| Определение гликированного гемоглобина капиллярной крови | 1х |
| Рентгенография кистей рук и л/ч суставов | 1х |
| Консультация окулиста | 1х |
| МРТ головного мозга | По показаниям |
| Общие исследования | |
| Общеклинический анализ крови | 1х |
| Биохимический анализ крови | 1х |
| Общеклинический анализ мочи | 1х |

Были рассчитаны следующие параметры стоимости рГР:

- стоимость лечения одного ребенка в течение всего периода терапии рГР в ростовой дозе 0,033 мг/кг/сут;
- стоимость лечения одного ребенка рГР за один год;
- стоимость одной прибавленной единицы SDS роста за время терапии рГР.

Расчеты проводились исходя из стоимости рГР 136,9 руб/мгода. Данные стоимости предоставлены в форме медианы с перцентильным интервалом (медиана [25%; 75%]). Стоимость одной прибавленной единицы SDS роста представлена в двух видах: в виде арифметического среднего значения стоимости на одну единицу, а также в виде медианы стоимости на одну единицу с перцентильным интервалом. В первом случае использовалась формула:

стоимость единицы *SDS* роста

$$= \frac{\text{стоимость всего объема препарата за весь период}}{\text{всего прибавлено единиц } SDS \text{ роста исследуемой выборки}}$$

Тарифы на оплату исследований, входящих в мониторинг, были проанализированы по каждому из вышеперечисленных субъектов с 2008 по июль 2016 года включительно, на основе чего была рассчитана средняя стоимость мониторинга. По данным анализа базы Genesis, в течение 4,5 лет после постановки диагноза изолированного ДГР существует 20% вероятность развития у ребенка дефицита других гормонов гипофиза [13, 14]. В связи с этим, а также следуя федеральным клиническим рекомендациям, в стоимость мониторинга включены исследования гормонов: свободный тироксин (Т4св.) и кортизол на протяжении всего периода наблюдения,

половые гормоны с коэффициентом 0,20. Поскольку магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показана в случаях необходимости наблюдения за состоянием тканей после удаления объемных образований (опухоли селлярной области или опухоли головного мозга, отдаленные от селлярной области) [180, 181], стоимость МРТ включена в мониторинг с коэффициентом 0,07, который рассчитан на основе частоты встречаемости приобретенных форм ДГР вследствие осложнений лечения опухолей мозга (как селлярной области, так и отдаленных локализаций) по данным международной базы KIGS [194]. Завершающее обследование представляет собой однократное обследование пациента по завершению терапии рГР в ростовой дозе.

Средняя стоимость мониторинга на одного ребенка за все время наблюдения складывалась из составляющих:

- средняя по субъектам стоимость мониторинга за каждый год лечения, умноженная на коэффициент 6,95 (медиана продолжительности лечения);
- средняя стоимость завершающего обследования по окончании терапии.

Программа мониторинга состояния здоровья ребенка-инвалида с диагнозом ДГР в условиях альтернативного сценария отсутствия лечения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Программа мониторинга пациента с ДГР в условиях отсутствия лечения

| Наименование исследования | кратность |
|---|---------------|
| Специальные исследования | |
| Посещение эндокринолога | 1х /год |
| Определение ИФР-1 крови | 1х /год |
| Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т4св., кортизол) | 1х /год |
| Рентгенография кистей рук и л/ч суставов | 1х /год |
| Консультация окулиста | 1х /год |
| МРТ головного мозга | По показаниям |
| Общие исследования | |
| Общеклинический анализ крови | 1х /год |
| Биохимический анализ крови | 1х /год |
| Общеклинический анализ мочи | 1х /год |

Приростная стоимость рассчитана как разница между программой, при которой ребенок с подтвержденным ДГР обеспечен лечением рГР и мониторингом его состояния здоровья (далее – основная программа), и гипотетической альтернативной программой, при которой ребенок с подтвержденным диагнозом ДГР патогенетического лечения не получает, вместо этого обеспечен соответствующими финансовой и социальной помощью, а также медицинским обследованием (далее – альтернативная программа):

$$\text{приростная стоимость} = C_2 - C_1$$

где C_2 – стоимость комплексного ведения ребенка с ДГР, включая лечение рГР и мониторинг, а C_1 – комплекс мониторинга (1 раз в год) и соответствующих выплат по инвалидности ребенку и его семье.

2.9 Статистический анализ

Антиоксидантная система крови

Статистический анализ и построение графиков проводились с помощью программы Prism[®] 7 компании Graphpad Software (США). Все приведенные данные (за исключением единичных случаев) представлены в форме «медиана [25-ая перцентиль; 75-ая перцентиль]». В единичных случаях результаты представлены в виде арифметического среднего значения.

Для выявления отличий показателей терапевтических групп в сравнении с показателями контрольной группы применялись параметрический непарный Т-тест при условии нормального

распределения и непараметрический тест Манна-Уитни при условии ненормального распределения данных. Для проверки данных на нормальное распределение использовался тест Агостино-Пирсона.

При исследовании динамики показателей у детей с ДГР на фоне лечения наличие достоверных отличий оценивалось при помощи теста Фридмана с последующим проведением апостериорного анализа с использованием критерия Данна. Оценивались значения параметров до лечения, через 3 и 12 месяцев после начала лечения, достоверными отличия считались при значении P менее 0,05.

Достоверные отличия при исследовании показателей в динамике лечения в течение 12-и месяцев у девочек с СШТ оценивались при помощи теста Фридмана с последующим проведением апостериорного анализа с использованием критерия Данна. Были проанализированы результаты параметров до лечения, через 6 и через 12 месяцев после начала лечения, достоверными отличия считались при значении P менее 0,05.

Эпидемиология и экономическая эффективность

Статистическая обработка данных при исследовании экономической эффективности была проведена с использованием программного обеспечения Excel[®] компании Microsoft (США) и Prism[®] 7 компании Graphpad Software (США). Для уточнения характера распределения данных использовался тест на нормальное распределение Агостино-Пирсона. Поскольку большинство наборов данных имели непараметрический характер распределения, для выявления достоверных отличий между выборками использовался тест Манна-Уитни. Достоверными считались отличия при P менее 0,05.

В случаях с низкой эффективностью лечения, что выражалось в отрицательном значении дельта SDS роста, для расчета медианы и перцентильных интервалов количества потребленного препарата на одну прибавленную единицу SDS роста (мг/SDS) эффективности лечения в каждом конкретном случае присваивалось значение «0» (Δ SDS роста = 0), а количеству потребленного препарата присваивалось значение «+ бесконечность» (мг/SDS = + ∞).

Для расчета медианы и перцентильных интервалов показателя стоимости на одну прибавленную единицу SDS роста (руб/SDS) в случаях с низкой эффективностью лечения показателю Δ SDS роста присваивалось значение «0» (Δ SDS роста = 0), а стоимости лечения присваивалось значение «+ бесконечность» (руб/SDS = + ∞).

2.10 Этический комитет

Представленное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии», что отражено в протоколе №14 от октября 2014 года. Всем детям и родителям детей, всем взрослым пациентам была предоставлена полная информация об исследовании, были получены все необходимые информированные согласия.

Для исследования эпидемиологии гипофизарного нанизма на территории Российской Федерации все данные о пациентах были использованы в анализе в деперсонализированном виде. Исследования по эпидемиологии и экономической эффективности лечения гипофизарного нанизма было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» – дополнение к протоколу №14 от декабря 2016 года.

ГЛАВА 3. Результаты

3.1 Результаты антропометрических и стандартных лабораторных обследований у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера

3.1.1 Дети с дефицитом ГР

В группе детей с ДГР получены следующие клинические данные. Медиана хронологического возраста (ХВ) составила 5,70 лет [3,90; 8,06]. Медиана отставания костного возраста от паспортного составила 3,4 [0,9; 4,8] года. Из них изолированный ДГР диагностирован в 17 случаях, множественный ДГР в 3 случаях. 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]. Таким образом, у всех пациентов отмечалось выраженное отставание физического развития.

После лечения препаратами рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут на протяжении 12 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]. После лечения значения медиан SDS веса и SDS ИМТ также увеличились и составили -2,51 [-3,10; -1,40] и -0,76 [-1,44; 0,05] соответственно. Из приведенных данных следует, что интенсификация физического развития очевидна, терапия показала свою высокую эффективность.

Значение медианы SDS ИФР-1 до лечения составило -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 со стороны пациентов. Данные представлены на рисунке 2.

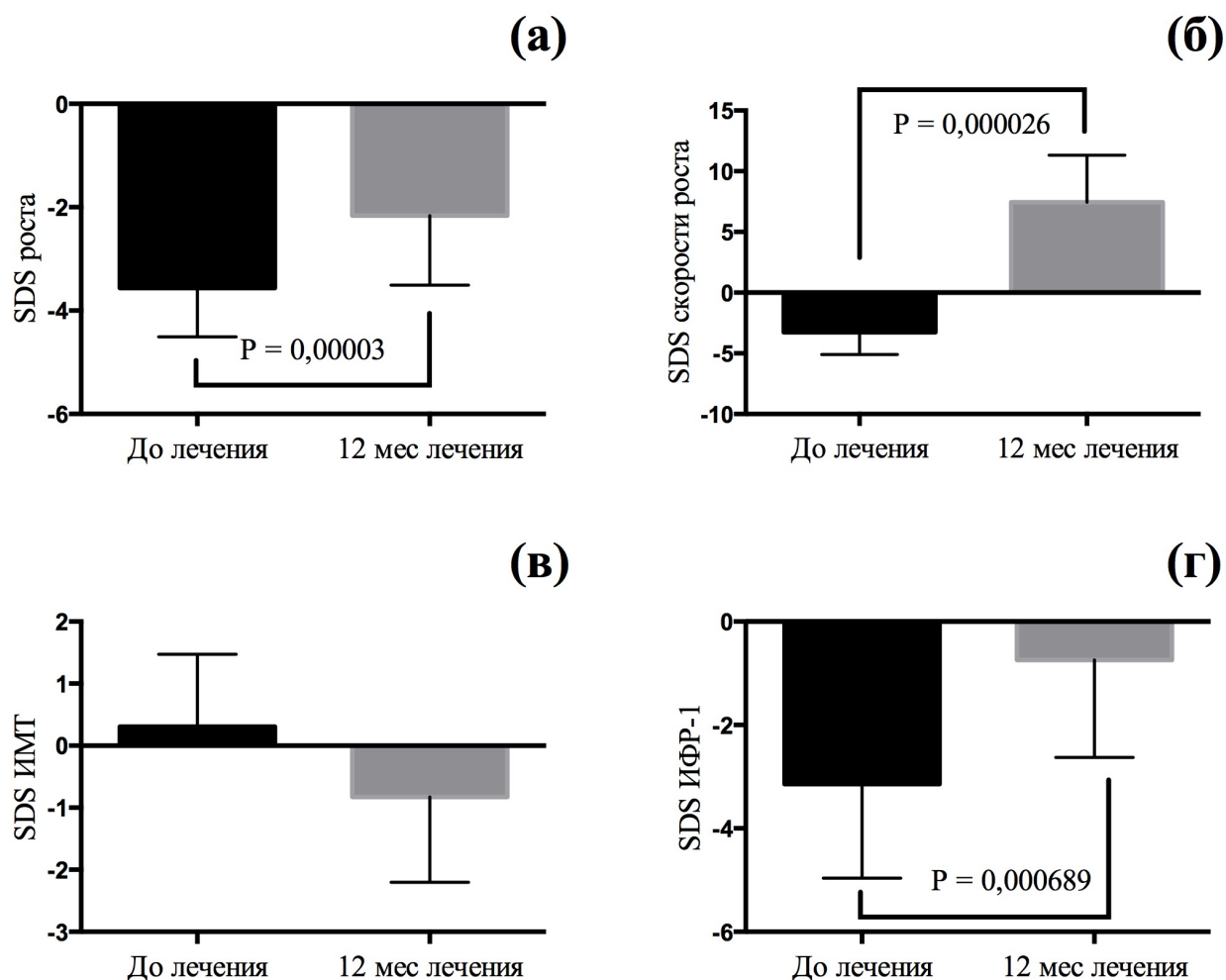


Рисунок 2. Динамика антропометрических и лабораторных показателей детей с ДГР до и после 12-и месяцев лечения. ИМТ – индекс массы тела; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

Исследование МРТ головного мозга проводилось у всех детей с ДГР, включенных в исследование. По результатам обследований новообразований гипофиза выявлено не было, в 7-и случаях было обнаружено нарушение в области турецкого седла в виде «триады», в одном случае были выявлены диффузные нарушения строения гипофиза, характерные для мутации гена *PROP-1*.

Пациентам, включенным в исследование, были проведены стимуляционные пробы на определение выброса ГР. Тесты проводились по стандартной методике (см. главу «Материалы и организация исследования»). По данным первой пробы с клофелином средний максимальный выброс ГР составил $1,71 \pm 1,45$ нг/мл (минимальное значение 0,13 нг/мл, максимальное – 3,5 нг/мл), по данным второй пробы – $1,3 \pm 0,9$ нг/мл (мин. 0,2 нг/мл, макс. 4,7 нг/мл).

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. Данные

гормональных исследований пациентов с мДГГ до начала лечения приведены в таблице 5. Гормональное исследование проводилось за 2 недели до проведения стимуляционных проб на фоне замещающей терапии (кроме рГР). Данным пациентам было проведено генетическое исследование, в следствие чего была обнаружена мутация гена *PROPI* в обоих случаях.

Таблица 5 – Гормональные исследования пациентов с множественным дефицитом гормонов гипофиза до начала лечения рГР

| | Т4 свободный (11,2-18,6 пмоль/л) | Кортизол (77-630 нмоль/л) | Пролактин (90-540 МЕ/л) |
|------------------|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Пациент 1 | 21,9 (снижение дозы L-тироксина до 37,5 мкг/сут) | 365,4 | 226,5 |
| Пациент 2 | 11,6 | 337,8 | 234,1 |

Совокупность антропометрических и лабораторных показателей у детей с диагнозом ДГР приведена в таблице 6.

Таблица 6 – 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* |
| SDS ИФСБ-3 | -4,481 [-6,277; -0,746] | 0,0069 [-2,183; 1,210] | P=0.002364* |
| Эритроциты 10⁹/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* |
| МСН | 28,20 [27,20; 28,80] | 27,10 [26,60; 28,20] | P=0,024* |
| МСНС | 33,70 [33,20; 34,80] | 33,80 [33,30; 34,20] | P=0,906 |
| MCV | 82,50 [81,00; 84,10] | 80,3 [80,0; 83,0] | P=0,056 |

ДГР – дефицит гормона роста; SDS – стандартное отклонение по популяции, в соответствии с полом и возрастом ребенка (standard deviation score), ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста -1; ИФРСБ-3 – ИФР-связывающий белок -3; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV- средний объем эритроцита.

P – статистически значимое отличие антропометрических и лабораторных показателей группы детей с ДГР до и после лечения препаратами рГР. Статистически значимые значения маркированы астериском. Для расчетов использовался парный тест Уилкоксона. Статистически значимыми считались значения P менее 0,05.

3.1.2 Девочки с синдромом Шерешевского-Тернера

У обследованных 12 девочек с СШТ медиана возраста составила 12,80 лет [12,55; 13,20]. 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. Кариотипы девочек с СШТ представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Кариотип девочек с СШТ

| Кариотип | Количество пациенток |
|-----------------|-----------------------------|
| 45XO | 4 |
| 45XO/46XX | 2 |
| 45XO/46X, iX(q) | 2 |
| 46X/iX(q) | 2 |
| 45XO/46XY | 1 |
| 45XO/47XXX | 1 |

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 Δ 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. Все антропометрические и лабораторные параметры представлены в таблице 8.

Для мониторинга безопасности терапии пациенткам проводился регулярный анализ крови на уровень сахара и гликированного гемоглобина: до начала лечения, после 6 и 12 месяцев с начала лечения.

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.

Ключевые антропометрические и лабораторные параметры у девочек с СШТ в динамике лечения, представленные на рисунке 3.

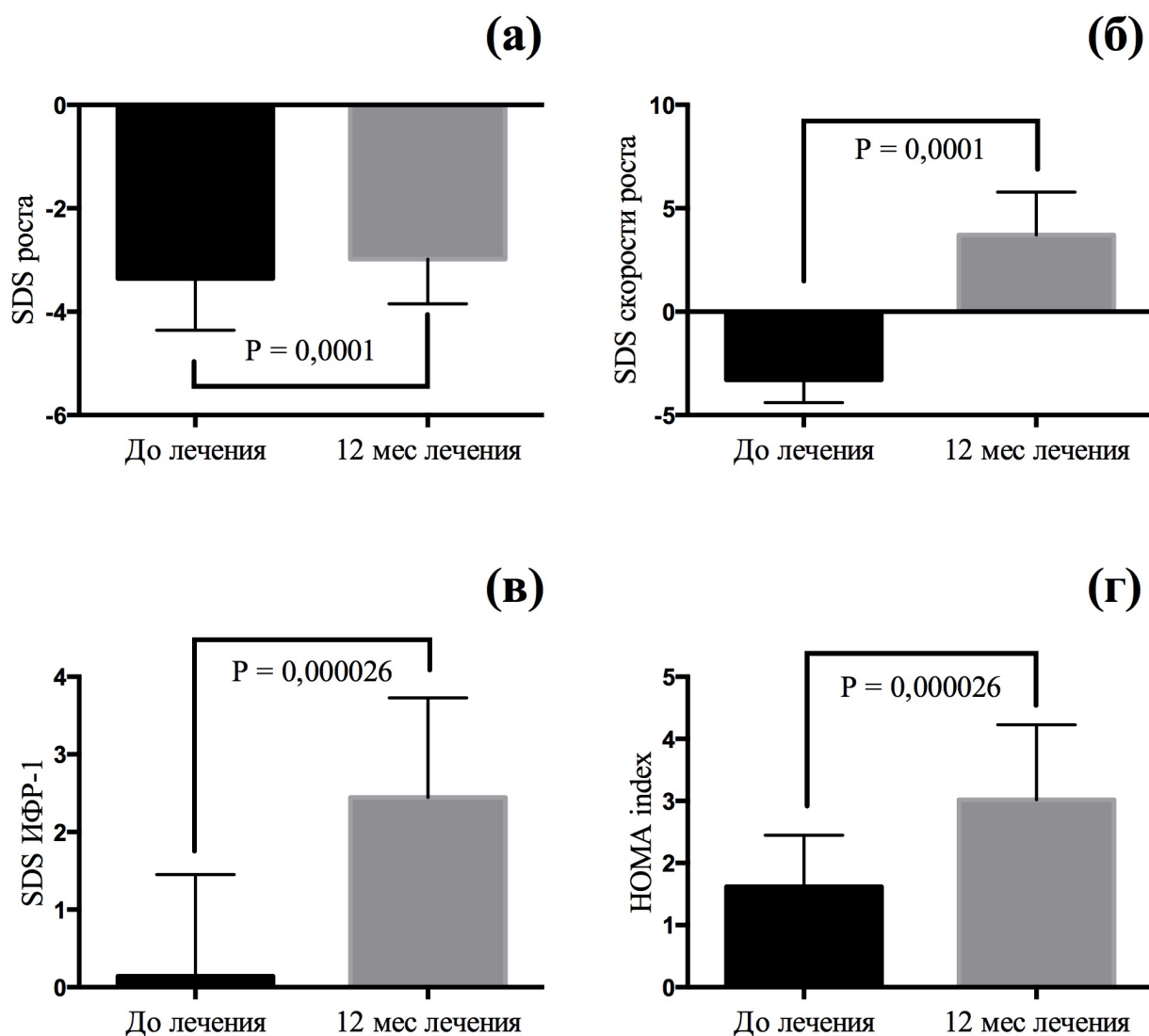


Рисунок 3. Динамика антропометрических и лабораторных показателей девочек с СШТ до и после 12-и месяцев лечения. ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; HOMA index –HOMA-IR.

Эритроцитарные показатели у девочек с СШТ до лечения не показали существенных отличий от контрольной группы и были в рамках референсных значений. Так, медиана количества эритроцитов составила $4,85 [4,70; 4,90] \times 10^9$, медиана концентрации гемоглобина соответственно $140,0 [128,3; 144,0]$ г/л.

Из других лабораторных анализов крови, проведенных в группе пациенток с СШТ вызывает интерес уровень общего холестерина крови, который показал статистически значимое снижение после 12-и месяцев терапии рГР с $4,70$ ммоль/л [$4,20; 5,18$] до $4,0$ ммоль/л [$3,9; 4,4$]. Вместе с тем снижения других показателей липидного состава крови (триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) замечено не было. Также отмечено достоверное изменение HOMA-IR в сторону увеличения с $1,40 [1,15; 2,43]$ до $2,95 [1,90; 4,23]$ ($P = 0,0007$) с превышением отметки в $3,2$ у пяти

пациенток (максимальное значение 4,7). Данные результаты свидетельствуют о наличии рисков развития инсулинрезистентности и нарушений метаболизма глюкозы у девочек с СШТ на длительной терапии препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут. Важно отметить, что результаты настоящей работы расходятся с таковыми группы исследователей Qi et al. (2014), по данным наблюдений которых изменения наблюдались со стороны концентрации ЛПНП (снижение) и ЛПВП (повышение), при этом уровень общего холестерина и НОМА-IR оставались неизменными [195]. Вместе с тем Giordano et al. (2011) проводили широкое обследование 30 взрослых пациенток с СШТ, 20 из которых проходили терапию препаратами рГР в детском и юношеском возрасте. По данным этого исследования, отмечался высокий уровень общего холестерина крови у пациенток с СШТ, а также явные признаки нарушения метаболизма глюкозы, такие как высокий уровень инсулина крови, высокий индекс НОМА-IR. Вопрос о том, являются ли данные изменения исключительно свойством и закономерностью при СШТ, или длительная терапия рГР привносит отрицательный вклад в развитие данных нарушений, остается открытым и требует дальнейших исследований.

Показатели клинического анализа крови, количество эритроцитов и общий гемоглобин, оставались без статистически значимых изменений (Таблица 8).

Таблица 8 – 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* |
| Эритроциты 10 ⁹ /л | 4,85 [4,70; 4,90] | 4,7 [4,5; 4,8] | P = 0,074 |
| Гемоглобин г/л | 140,0 [128,3; 144,0] | 129,0 [128,0; 142,0] | P = 0,273 |

| | | | |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Холестерин ммоль/л | 4,70 [4,20; 5,18] | 4,0 [3,9; 4,4] | P= 0,021* |
| Триглицериды ммоль/л | 0,60 [0,50; 1,00] | 0,70 [0,60; 1,00] | P= 0,3301 |
| ЛПВП ммоль/л | 1,5 [1,3; 1,6] | 1,5 [1,3; 1,6] | P= 0,516 |
| ЛПНП ммоль/л | 2,65 [2,35; 2,70] | 2,40 [2,30; 2,70] | P= 0,469 |
| Индекс НОМА-IR | 1,40 [1,15; 2,43] | 2,95 [1,90; 4,23] | P = 0,0007* |

СШТ – синдром Шершевского-Тернера; SDS – стандартное отклонение по популяции, в соответствии с полом и возрастом ребенка (standard deviation score), ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста -1; ИФРСБ-3 – ИФР-связывающий белок -3; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular haemoglobin); МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean cell haemoglobin concentration); MCV- средний объем эритроцита (mean corpuscular volume).

P – статистически значимое отличие между антропометрическими и лабораторными показателями терапевтической группы девочек с СШТ до и после лечения препаратами рГР. Статистически значимые различия маркированы астериском. Для расчетов использовался парный Т-тест и тест Уилкоксона в зависимости от распределения параметров. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью теста Д’Агостино и Пирсона. Статистически значимыми считались значения P менее 0,05.

3.2 Морфология и кислородтранспортная функция эритроцитов у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шершевского-Тернера

3.2.1 Дети с дефицитом ГР до и после лечения рГР

В клиническом анализе крови детей с диагнозом ДГР достоверным отличием от контрольной группы характеризуется количество эритроцитов венозной крови, медиана которого была достоверно ниже таковой контрольной группы и составила $4,20 [3,86; 4,44] \times 10^9$, против контрольных показателей в $4,96 [4,79; 5,30] \times 10^9$ (P = 0,0004). На этом фоне было ожидаемым сниженное содержание гемоглобина венозной крови в сравнении с контрольной группой, которое составило $117,0 [108,0; 124,0]$ г/л против $138,0 [129,5; 142,5]$ г/л (P = 0,0009).

На основании перечисленных результатов, можно сделать заключение о том, что у детей с ДГР имеются признаки анемии (Рисунок 4).

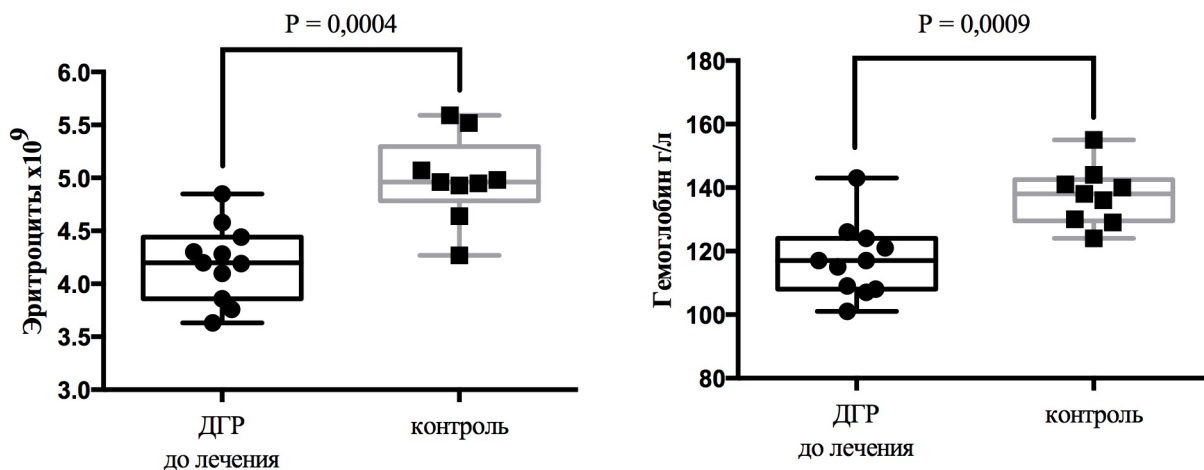


Рисунок 4. Эритроцитарные показатели детей с ДГР в сравнении с контрольной группой. Определяется снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина венозной крови. ДГР – дефицит гормона роста.

По данным исследования нативного гемоглобина эритроцитов с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР) у детей с ДГР определяется статистически значимое повышение доли оксигемоглобина крови в сравнении с контрольной группой детей. Доля оксигемоглобина пациентов с ДГР составила 0,58 [0,40; 0,69], в то время как у детей контрольной группы медиана данного параметра составила 0,41 [0,27; 0,45] ($P = 0,0113$). В то же время, статистически значимых изменений со стороны доли дезоксигемоглобина не наблюдалось. Степень сродства гемоглобина к кислороду сравнима с таковой у здоровых детей. Также без значимых отличий оставалась и доля NO-гемоглобина.

С помощью лазерной интерференсной микроскопии (ЛИМ) у детей с ДГР было выявлено повышение морфологического индекса (МИ) эритроцитов, медиана которого у детей с ДГР составила 0,378 [0,225; 0,518] против 0,143 [0,0998; 0,171] в группе контроля ($P = 0,0014$), что означает большее количество эхиноцитов в крови у детей с ДГР.

Данные результатов исследования оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и морфологического индекса эритроцитов представлены в рисунке 5.

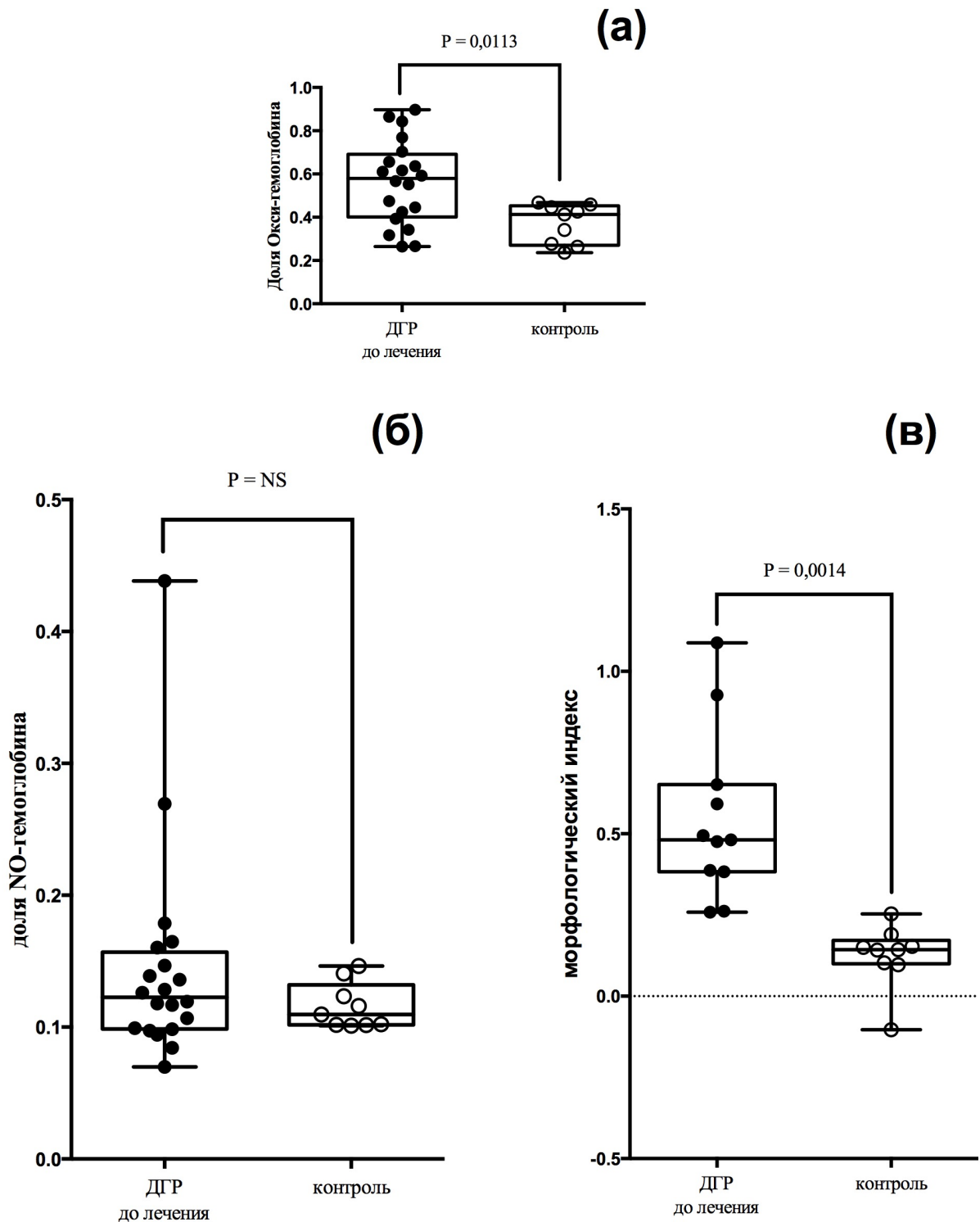


Рисунок 5. Доля Оксигемоглобина (а), доля NO-гемоглоина (б) и морфологический индекс (в) у детей с ДГР в сравнении с контрольной группой. ДГР – дефицит гормона роста; МИ – морфологический индекс

Из 20-и детей с диагнозом ДГР была возможность у 11 детей наблюдать изменение параметров эритроцитов в динамике лечения препаратами рГР в течение 12-и месяцев. После 12-и месяцев терапии 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 $4,96 [4,79; 5,30] \times 10^9$, $P = 0,0008$) (Рисунок 6).

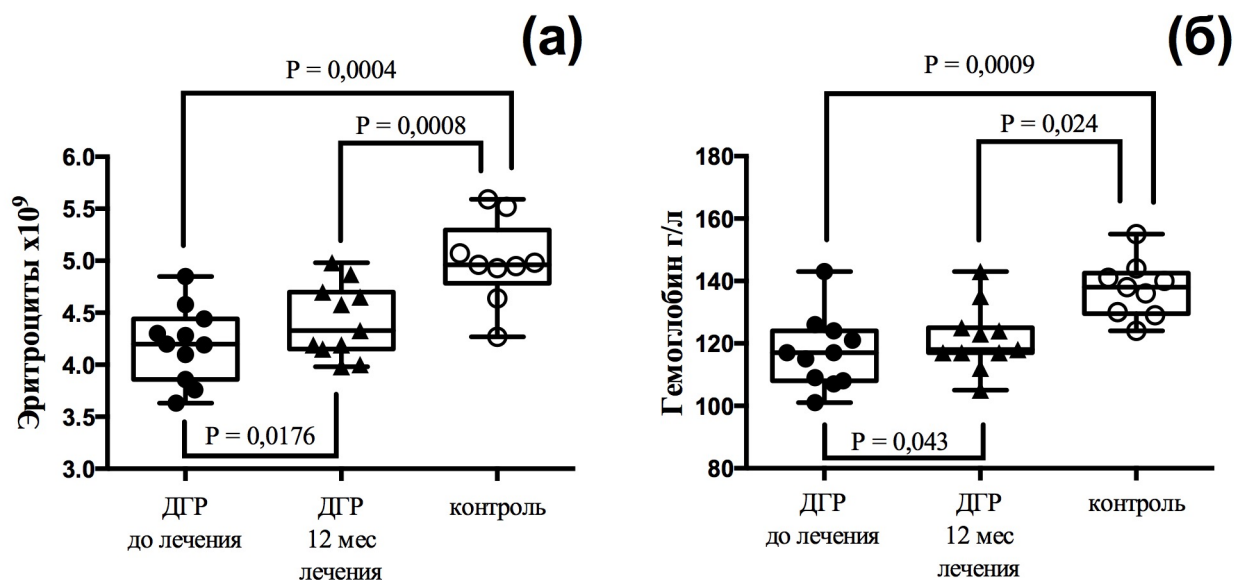


Рисунок 6. Динамика изменения количества эритроцитов (а) и гемоглобина (б) у детей с ДГР на фоне лечения препаратами рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут в течение 12и месяцев. ДГР – дефицит гормона роста; мес – месяцев.

Ожидаемо аналогичная картина наблюдается в динамике общего гемоглобина крови. 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, $P = 0,024$) (Рисунок 6).

Другие эритроцитарные показатели – МСН, МСНС, МСV – не показали изменений в течение лечения.

Кроме того, по истечении 12-и месяцев лечения рГР у детей с ДГР наблюдалось достоверное изменение в динамике лишь одного параметра по данным СКР, а именно доля 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 ($P=0,0251$) (Рисунок 8).

Без статистически значимых изменений в течение 12-и месяцев лечения остается МИ эритроцитов у детей с ДГР, оставаясь выше данного показателя контрольной группы ($0,35 [0,26;$

0,56] против контроля 0,14 [0,0998; 0,17], $P = 0,0008$). Аналогичная ситуация прослеживается и с долей комплексов оксигемоглобина, которая также оставалась высокой на протяжении всего лечения и концу 12-и месяцев составила 0,63 [0,46; 0,78] против 0,61 [0,58; 0,75] контрольной группы ($P=0,0012$). Динамика показателей СКР и ЛИМ показаны на рисунках 7 и 8.

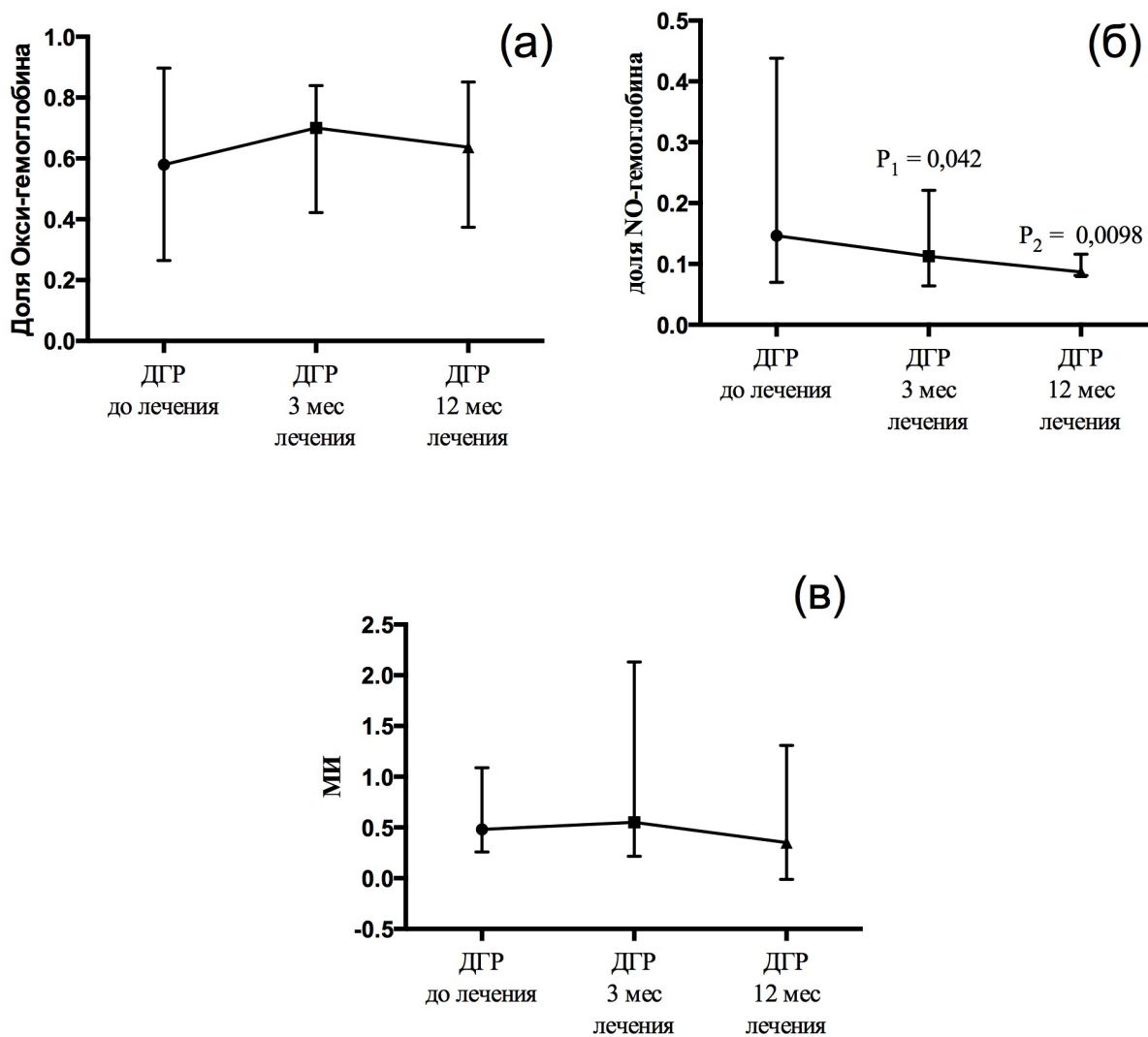


Рисунок 7. Динамика доли окси-гемглобина (а), NO-гемоглобина (б) и морфологического индекса (в) у детей с диагнозом ДГР в течение 12-и месяцев лечения рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут. ДГР – дефицит гормона роста; мес – месяцев; МИ – морфологический индекс. На графике (б) P_1 – сравнение до начала и 3 месяца после лечения, P_2 – сравнение до лечения и 12 месяцев после лечения.

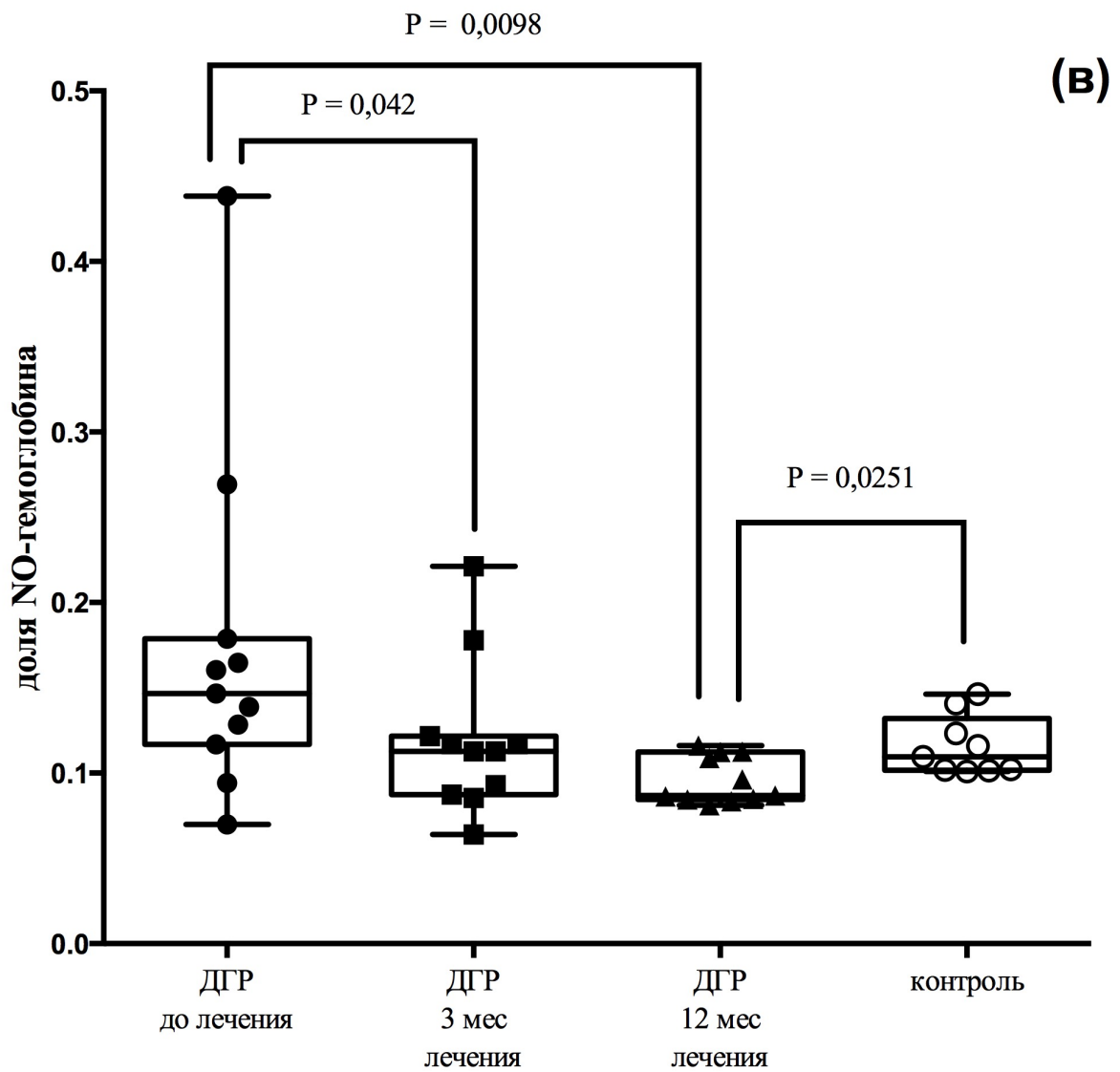
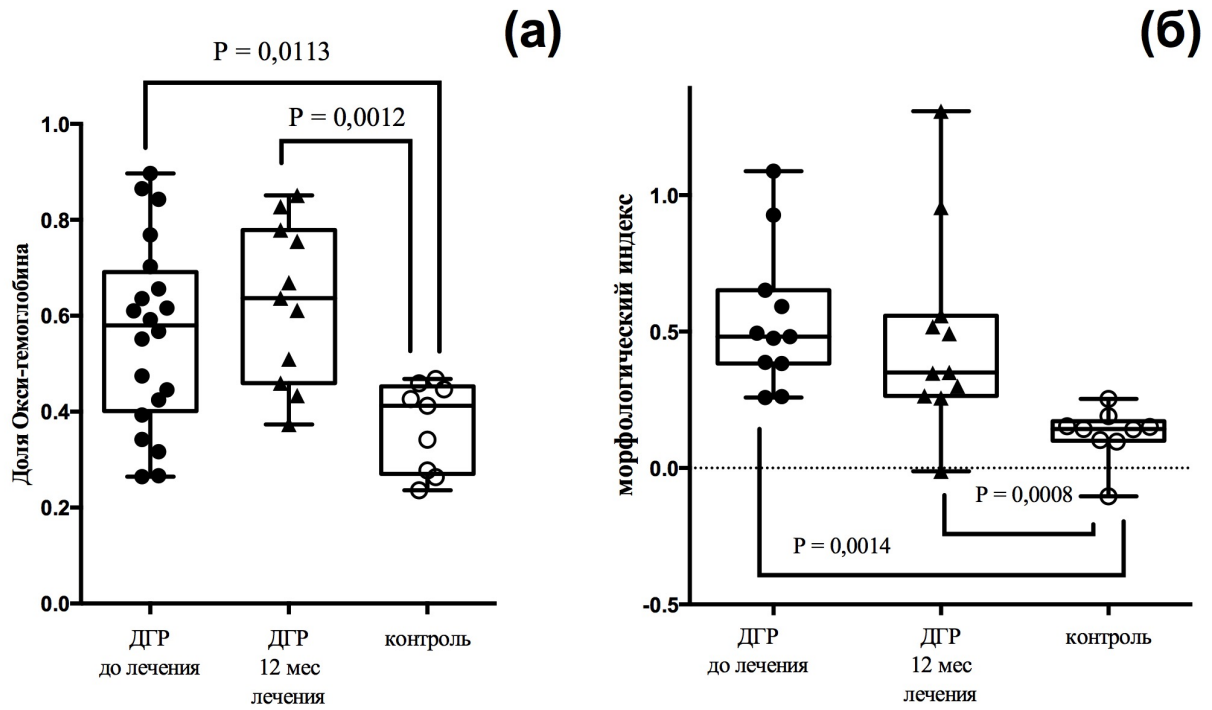


Рисунок 8. На рисунке представлена динамика доли оксигемоглобина (а) NO-гемоглобина (б) и морфологического индекса (б) до и после лечения, и в сравнении с контрольной группой. ДГР – дефицит гормона роста; мес – месяцев; МИ – морфологический индекс.

3.2.2 Девочки с синдромом Шерешевского-Тернера до и после лечения рГР

Как уже говорилось выше, эритроцитарные показатели у девочек с СШТ до лечения не показали существенных отличий от контрольной группы и были в рамках референсных значений.

По данным СКР у девочек с СШТ не наблюдается существенных изменений свойств гемоглобина: показатели доли комплексов окси- и дезоксигемоглобина, NO-гемоглобина, а также показатель сродства гемоглобина к кислороду сравнимы с таковыми контрольной группы детей. Доля оксигемоглобина в сравнении с контролем представлена на графике (а), доля NO-гемоглобина в сравнении с контролем на графике (б). Динамика окси- и NO-гемоглобина на фоне лечения рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут представлена на графике (в) для оксигемоглобина и на графике (г) для NO-гемоглобина.

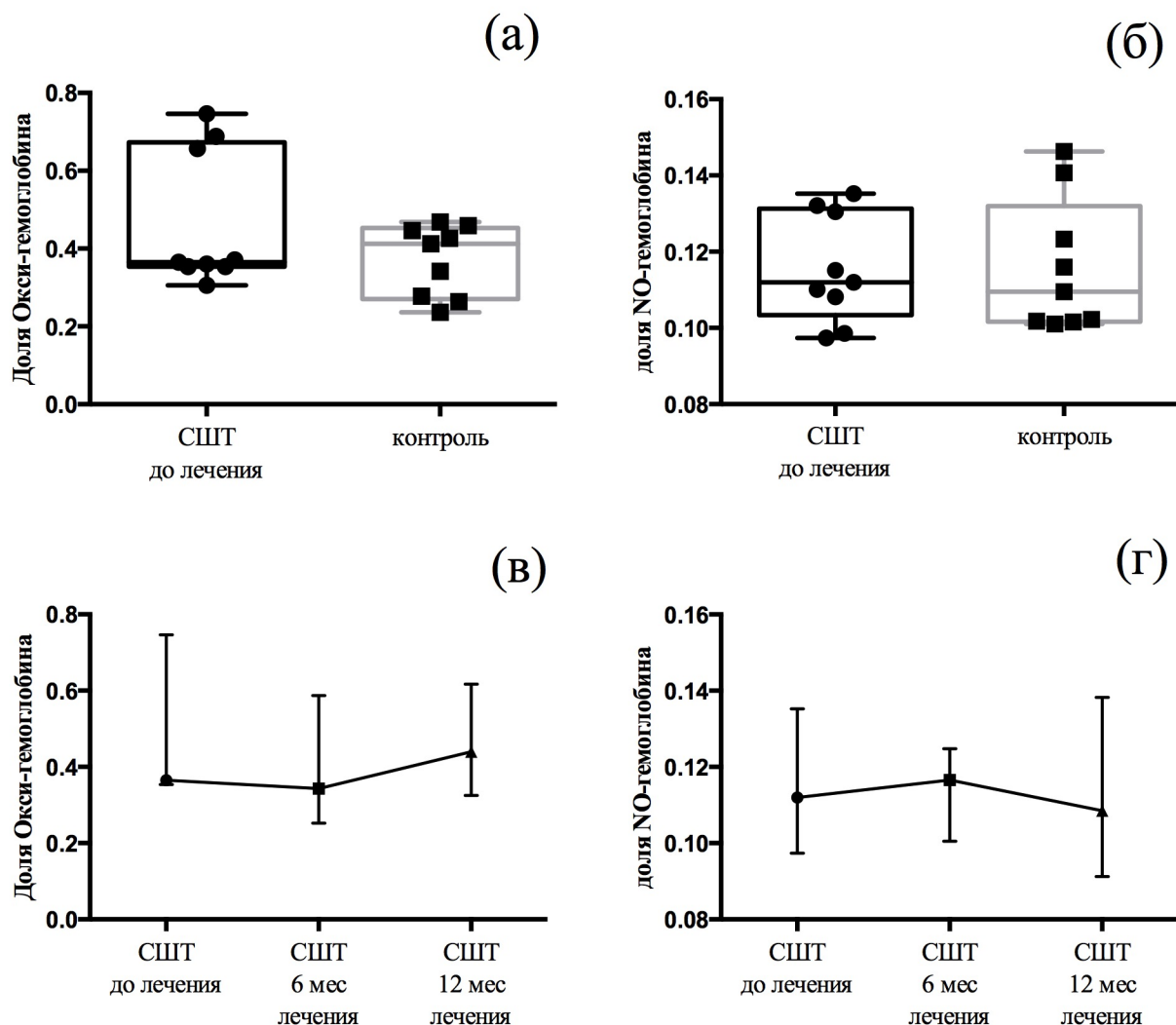


Рисунок 9. Сравнение функциональных показателей эритроцитов у девочек с СШТ. СШТ – синдром Шерешевского-Тернера; мес – месяцев.

При помощи ЛИМ было выявлено статистически значимое различие МИ эритроцитов у девочек с СШТ в сравнении с группой здоровых детей: 0,266 [0,153; 0,393] против показателей в группе контроля 0,143 [0,0998; 0,171], $P = 0,0244$. Данные результаты свидетельствуют в пользу увеличения количества эритроцитов в венозной крови девочек, страдающих СШТ. Вместе с тем статистически значимых изменений обсуждаемого показателя на фоне терапии выявлено не было, несмотря на то, что к концу 12 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], $P = 0,2105$). Невозможность зарегистрировать статистически значимую динамику на фоне лечения в данном случае может быть обусловлено малым размером выборки.

На рисунке 10(а) представлен морфологический индекс эритроцитов у пациенток с СШТ в сравнении с контрольной группой. Морфологический индекс эритроцитов девочек с СШТ на

фоне лечения препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение 12-и месяцев представлен на рисунке 10(б).

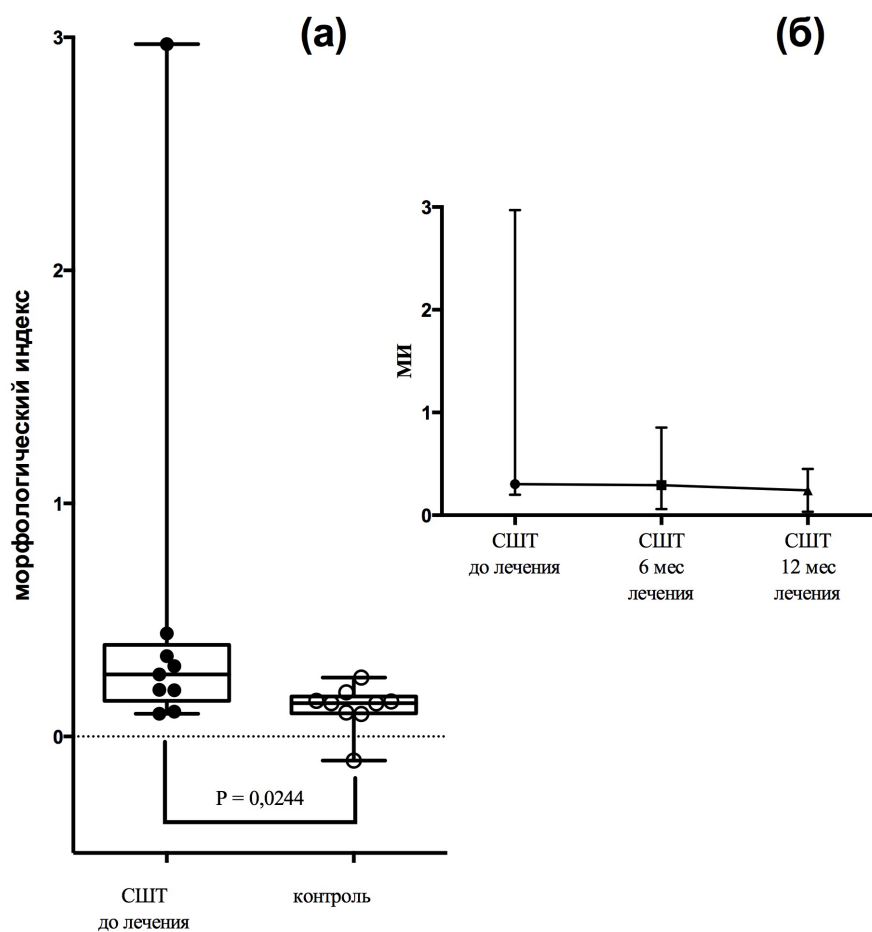


Рисунок 10. Морфологическим индекс эритроцитов у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера в сравнении с контрольной группой (а). Морфологический индекс эритроцитов девочек с СШТ на фоне лечения препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение 12-и месяцев (б). СШТ – синдром Шерешевского-Тернера; мес – месяц; МИ – морфологический индекс.

Таким образом, у девочек с СШТ не наблюдаются нарушения со стороны эритроцитарных показателей, равно как и со стороны функциональных характеристик гемоглобина. Зарегистрированы небольшие изменения морфологии эритроцита до начала лечения.

3.3 Исследование состояния антиоксидантной системы крови у детей с дефицитом ГР и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера

На базе биофизической лаборатории МГУ им. М.В. Ломоносова было проведено исследование статуса антиоксидантной системы крови у 20-и детей с ДГР и 12 девочек с СШТ. По данным исследований выявлено, что в сравнении с контрольной группой, статистически значимых грубых нарушений со стороны антиоксидантной системы у детей с ДГР или у девочек с СШТ не наблюдается. Так, плазма крови показывает сравнимую антиоксидантную активность

с группой контроля (ОААП при ДГР 651,3 [506,3; 781,5] $\mu\text{моль/л}$, $P > 0,9999$; ОААП при СШТ 770,3 [630,3; 976,2] $\mu\text{моль/л}$ против значений контрольной группы 680 [588,2; 820] $\mu\text{моль/л}$, $P > 0,9999$); уровень продуктов, ассоциированных с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) у детей с ДГР и девочек с СШТ, показатель прямо пропорциональный концентрации липидных радикалов, статистически не отличается от такового контрольной группы (ТБК-АП при ДГР 3,407 [2,669; 4,064] г/л $P > 0,9999$; ТБК-АП при СШТ 2,930 [2,765; 3,589] г/л против контрольной группы 3,15 [2,93; 3,47] г/л, $P > 0,9999$), а ферментативная система, представленная активностью супероксиддисмутазы (СОД) и активностью церулоплазмينا (ЦП) также демонстрирует схожую активность с таковой контрольной группы (СОД при ДГР 16,53 [13,43; 22,08] $P = 0,3372$; СОД при СШТ 17,17 [15,40; 22,80] $P = 0,2237$; ЦП при ДГР 582,7 [506,8; 649,4] $P = 0,2313$; ЦП при СШТ 550,6 [481,2; 694,1] $P = 0,8107$). Медианы всех показателей антиоксидантной системы и их статистическое сравнение с группой контроля приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Медианы показателей антиоксидантной системы у детей с диагнозом ДГР, у девочек с СШТ и контрольной группы (до лечения). Анализ проводился с попарным сравнением групп (ДГР-контроль т СШТ-контроль) с применением непараметрического статистического метода Манна-Уитни. Статистически значимых различий найдено не было.

| Параметр | Группа | n | Медиана |
|--------------------------|------------------------------|----|-------------------------|
| ОААП, $\mu\text{моль/л}$ | Контроль | 11 | 680,7 [588,2; 820,7] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 651,3 [506,3; 781,5] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 770,3 [630,3; 976,2] |
| НТ, $\mu\text{моль/мл}$ | Контроль | 11 | 0,9348 [0,7410; 0,9690] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 0,8009 [0,6470; 0,8938] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 0,9700 [0,9050; 1,057] |
| ТБК-АП, г/л | Контроль | 11 | 3,150 [2,930; 3,470] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 3,407 [2,669; 4,064] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 2,930 [2,765; 3,589] |
| СОД, у.е./грамм Гб | Контроль | 11 | 14,27 [11,04; 18,29] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 16,53 [13,43; 22,08] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 17,17 [15,40; 22,80] |
| каталаза, у.е./грамм Гб | Контроль | 11 | 212,9 [181,7; 237,5] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 192,6 [168,0; 237,6] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 209,7 [186,6; 259,2] |
| ЦП, $\mu\text{г/мл}$ | Контроль | 11 | 487,1 [427,9; 604,7] |
| | Дефицит гормона роста | 20 | 582,7 [506,8; 649,4] |
| | Синдром Шерешевского-Тернера | 12 | 550,6 [481,2; 694,1] |

Анализ проводился с парным сравнением групп (ДГР-контроль и СШТ-контроль) с применением непараметрического статистического метода Манна-Уитни. Статистически значимых различий найдено не было

Динамическое наблюдение за состоянием антиоксидантной системой крови осуществлялось у 11-и детей с ДГР и 9-и девочек с СШТ. Наблюдения показали, что у детей с ДГР, несмотря на имеющиеся тренды динамического поведения антиоксидантной системы во время лечения, особенно в первые 3 месяца, статистически значимых изменений не наблюдается. В частности, на графике видно, что ОААП в среднем выше через 3 месяца лечения и снова немного снижается к 12 месяцам. Аналогичная динамика наблюдается у СОД, активность которой имеет тренд к повышению после 3-х месяцев лечения и тренд к снижению к концу годичного лечения. Тренд к снижению активности имеет и каталаза на протяжении всех 12-и месяцев лечения. Однако, как уже сказано выше, все эти изменения не являлись статистически значимыми (Рисунок 11).

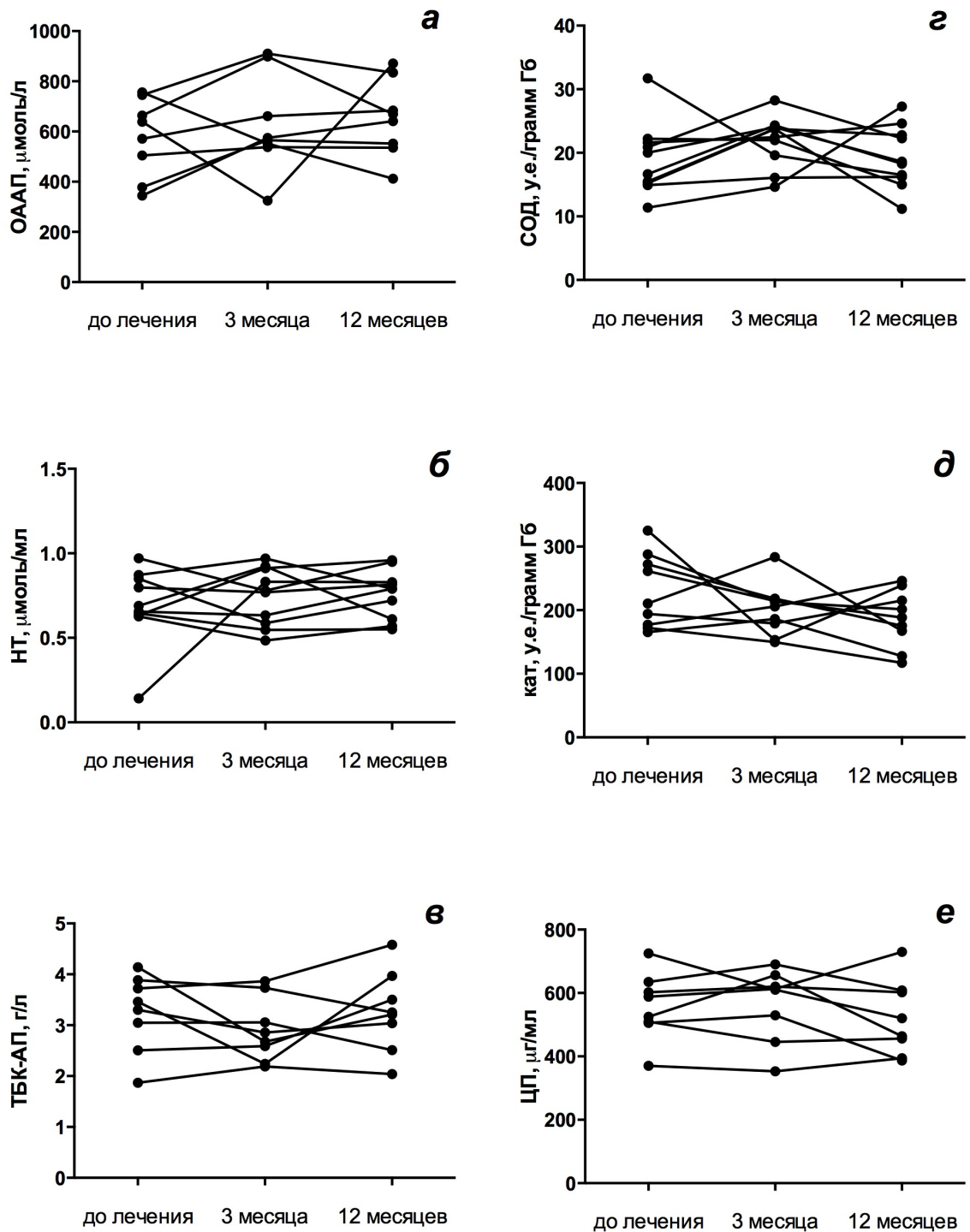


Рисунок 11. Динамика показателей антиоксидантной системы у детей с ДГР на протяжении 12-и месяцев лечения препаратами рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут. Прослеживаются тенденции к динамическим изменениям параметров, как после 3-х месяцев, так и после 12-и месяцев лечения (ОААП (а), активность СОД (г), активность каталазы (д)), которые, однако, не подтверждаются статистическими расчетами. ОААП – общая антиоксидантная активность плазмы; НТ – небелковые тиолы; ТБК-АП – продукты, ассоциированные с тиобарбитуровой кислотой; СОД – активность супероксиддисмутазы; кат – активность каталазы; ЦП – концентрация церулоплазмينا.

Немного отличающаяся картина была выявлена при динамическом наблюдении состояния антиоксидантной системы у девочек с СШТ. Количество ТБК-АП достоверно увеличилось к 6-и месяцам терапии рГР и оставалось высоким по истечении 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 12). Статистически значимых отличий до или после лечения между группой пациенток с СШТ и группой контроля не наблюдалось.

Остальные параметры продемонстрировали только тренды, но отличающиеся от таковых у детей с ДГР. Так, при рассмотрении графика динамики ОААП видно, что тренд на увеличение прослеживается на протяжении всего срока лечения, в то время как динамика изменения активности СОД сравнима с таковой при ДГР. Динамика изменений показателей антиоксидантной системы у детей с ДГР и девочек с СШТ представлена на рисунке 13.

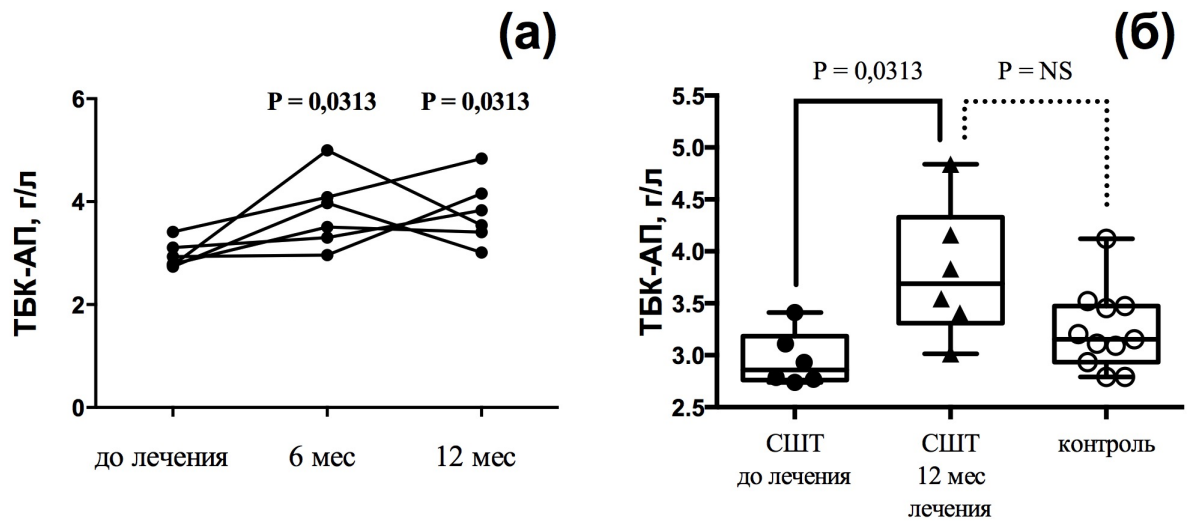


Рисунок 12. Изменение концентрации ТБК-АП (г/л) у девочек с СШТ в течение 12-и месяцев лечения препаратами рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут. ТБК-АП – продукты, ассоциированные с 2-тиобарбитуровой кислотой (концентрация ТБК-АП пропорциональна концентрации малонового диальдегида – конечного продукта перекисного окисления липидов); СШТ – синдром Шерешевского-Тернера; мес – месяцев; NS –not significant (нет статистической значимости).

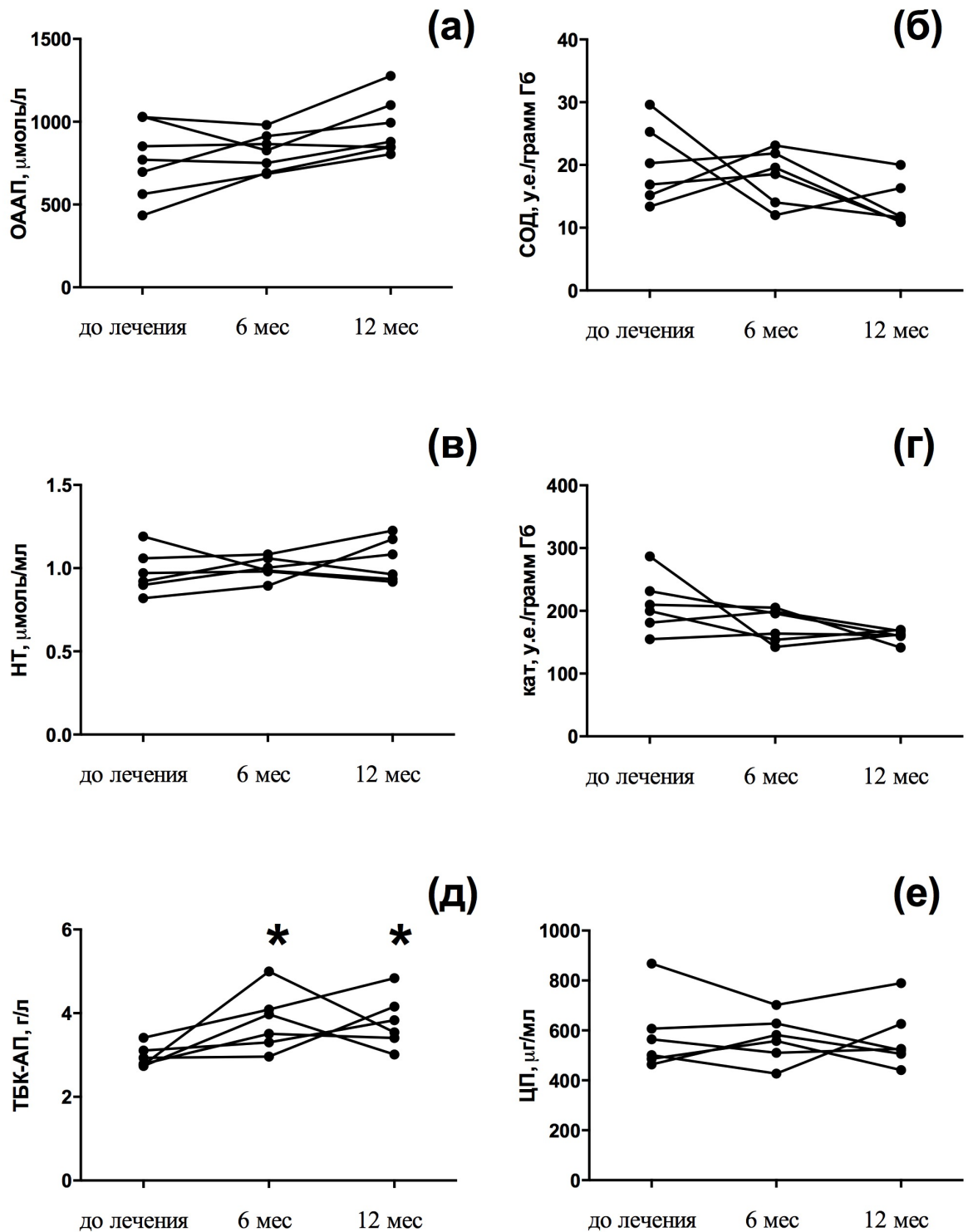


Рисунок 13. Динамика параметров антиоксидантной системы у девочек с СШТ на фоне лечения препаратами рГР в течение 12и месяцев в дозе 0,05 мг/кг/сут. ОААП – общая антиоксидантная активность плазмы; НТ – концентрация небелковых тиолов; ТБК-АП – концентрация продуктов, ассоциированных с тиобарбитуровой кислотой (показатель, пропорциональный концентрации продуктов перекисного окисления липидов); СОД – активность супероксиддисмутазы; каталаза – активность каталазы; ЦП – концентрация церулолазмина.

3.4 Результаты клинико-лабораторных исследований у взрослых с дефицитом ГР и взрослых с акромегалией

В ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» были обследованы 11 взрослых пациентов с диагнозом ДГР. Медиана возраста составила 23,0 года [20,75; 27,0]. Получены следующие клинические данные: медиана роста 162,0 см [158,0; 171,0], медиана SDS роста составила -1,21 [-2,35; 0,13]. Медианы веса и ИМТ определялись как 55,0 кг [43,0; 73,6] и 20,92 кг/м² [19,12; 24,64] соответственно. Медианы SDS веса и SDS ИМТ составили 0,13 [0,07; 0,37] и -0,01 [-0,018; -0,003].

Всем пациентам был проведен анализ крови на уровень ИФР-1, медиана его составила 98,0 нг/мл [75,3; 109,0], медиана SDS ИФР-1 соответственно -1,53 [-2,56; -1,34].

Взрослым пациентам с ДГР был проведен стандартный клинический анализ крови. Медиана количества эритроцитов составила 4,6 [4,31; 4,95]x 10⁹, при норме 4,1–5,3 x10⁹ по лабораторным данным. Медиана концентрации гемоглобина составила 133,0 г/л [124,8; 146,5], при референсных значениях 120–140 г/л.

В ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» было обследовано 11 взрослых пациентов с диагнозом акромегалия, и получены следующие данные: медиана по возрасту 52,0 года [41,0; 56,0], медиана роста 167,0 см [164,0;171;0], медиана SDS роста 0,67 [-0,17; 1,95]. Медиана веса составила 92,0 [80,0; 96,0] кг, ИМТ – 31,64 кг/м² [28,84; 34,53], медиана SDS ИМТ соответственно 2,51 [1,56; 3,53]. По данным клинического анализа крови медиана концентрации гемоглобина составила 123,0 г/л [93,0; 138,0] при норме 120–140 г/л.

Всем пациентам с акромегалией был проведен анализ крови на определение уровня ИФР-1, медиана его составила 662,0 нг/мл [542,0; 980,0] при референсных значениях 127-424 нг/мл.

3.5 Исследования морфологии и функциональных характеристик эритроцитов у взрослых с дефицитом ГР и акромегалией

По данным СКР у взрослых пациентов, страдающих СТГ дефицитом наблюдается статистически значимое повышение доли оксигемоглобина венозной крови. Медиана доли оксигемоглобина составила 0,496 [0,414; 0,569] против контрольной группы 0,413 [0,329; 0,437], P = 0,04 (Рисунок 14).

Статистически значимых нарушений со стороны других функциональных характеристик гемоглобина у взрослых с ДГР не наблюдалось: доля NO-гемоглобина, а также степень сродства

молекул гемоглобина к кислороду соответствовали аналогичным параметрам контрольной группы.

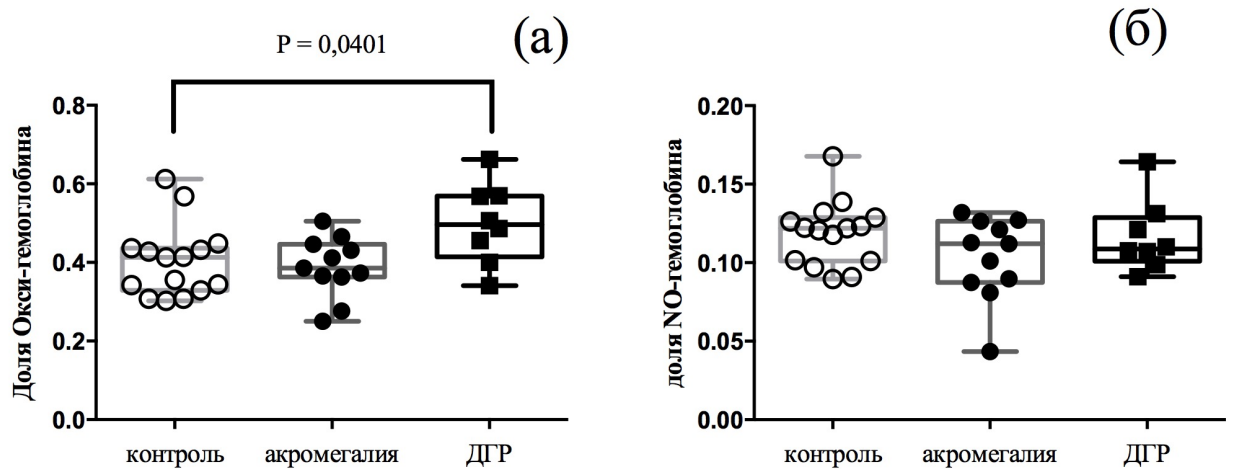


Рисунок 14. Доля комплексов оксигемоглобина (а) и NO-гемоглобина (б) в венозной крови у взрослых пациентов с ДГР. ДГР – дефицит гормона роста

Исследования с помощью СКР показывают, что достоверных отличий между исследуемыми параметрами функции гемоглобина пациентов с акромегалией и аналогичными параметрами контрольной группы нет. Все исследованные показатели, включая долю оксигемоглобина, долю NO-гемоглобина, сродство гемоглобина к кислороду сравнимы с данными показателями группы контроля (Таблица 10, Рисунок 14).

Таблица 10 – Функциональные показатели гемоглобина у взрослых пациентов с ДГР и акромегалией в сравнении с контролем. Значение Р показано между контрольной и терапевтической группой.

| Параметр | Заболевание | n | Медиана [25%;75%] | Р |
|----------------------------------|-----------------------|----|-----------------------|----------|
| Доля комплексов оксигемоглобин | Контроль | 15 | 0,413 [0,329; 0,437] | > 0,9999 |
| | Акромегалия | 11 | 0,386 [0,363; 0,447] | |
| | Дефицит гормона роста | 7 | 0,496 [0,414; 0,569] | |
| Сродство гемоглобина к кислороду | Контроль | 15 | 1,542 [0,947; 1,745] | 0,0973 |
| | Акромегалия | 11 | 1,146 [0,905; 1,313] | |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 1,047 [0,9271; 1,199] | |
| Доля комплексов NO-гемоглобин | Контроль | 15 | 0,122 [0,101; 0,129] | 0,1804 |
| | Акромегалия | 11 | 0,112 [0,087; 0,127] | |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 0,109 [0,101; 0,129] | |

Исследования морфологии эритроцитов с помощью ЛИМ у взрослых пациентов с ДГР и акромегалией не проводилось.

3.6 Исследование состояния антиоксидантной системы крови у взрослых пациентов с дефицитом ГР и акромегалией

В биофизической лаборатории биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова была исследована плазма 9 взрослых пациентов с диагнозом ДГР и 11 взрослых пациентов с диагнозом акромегалия с целью определения состояния антиоксидантной системы крови в условиях низкого и высокого уровня ГР крови.

В отличие от результатов исследования антиоксидантной системы у детей с ДГР, у взрослых пациентов с ДГР выявляются несколько параметров со статистически значимыми изменениями. Так, концентрация ТБК-АП при ДГР составила 5,018 г/л [2,960; 5,185] против группы контроля 3,15 г/л [2,77; 3,91], $P = 0,0388$. Активность СОД снижена в сравнении с активностью СОД контрольной группы (СОД при ДГР 13,40 у.е./г [8,43; 18,05] гемоглобина, СОД контрольной группы 21,40 у.е./г [16,85; 25,62] гемоглобина, $P = 0,0012$). Далее, выявлена повышенная концентрация ЦП в сравнении с группой контроля (ЦП при ДГР 557,6 мкг/мл [530,0; 775,9], ЦП контроль 386,5 мкг/мл [332,5; 447,4], $P < 0,0001$). Другие показатели определялись в пределах значений, сравнимых с контрольными. На рисунке 15 продемонстрировано, что у пациентов с ДГР наблюдается повышение концентрации ТБК-АП (б) и уровня церулоплазмينا (г), а также снижение активности СОД (в). У пациентов с акромегалией показано снижение общей антиоксидантной активности плазмы (а) и снижение активности СОД (в). А также показано повышение концентрации ТБК-АП (б) и повышение уровня церулоплазмينا (г) (Рисунок 15).

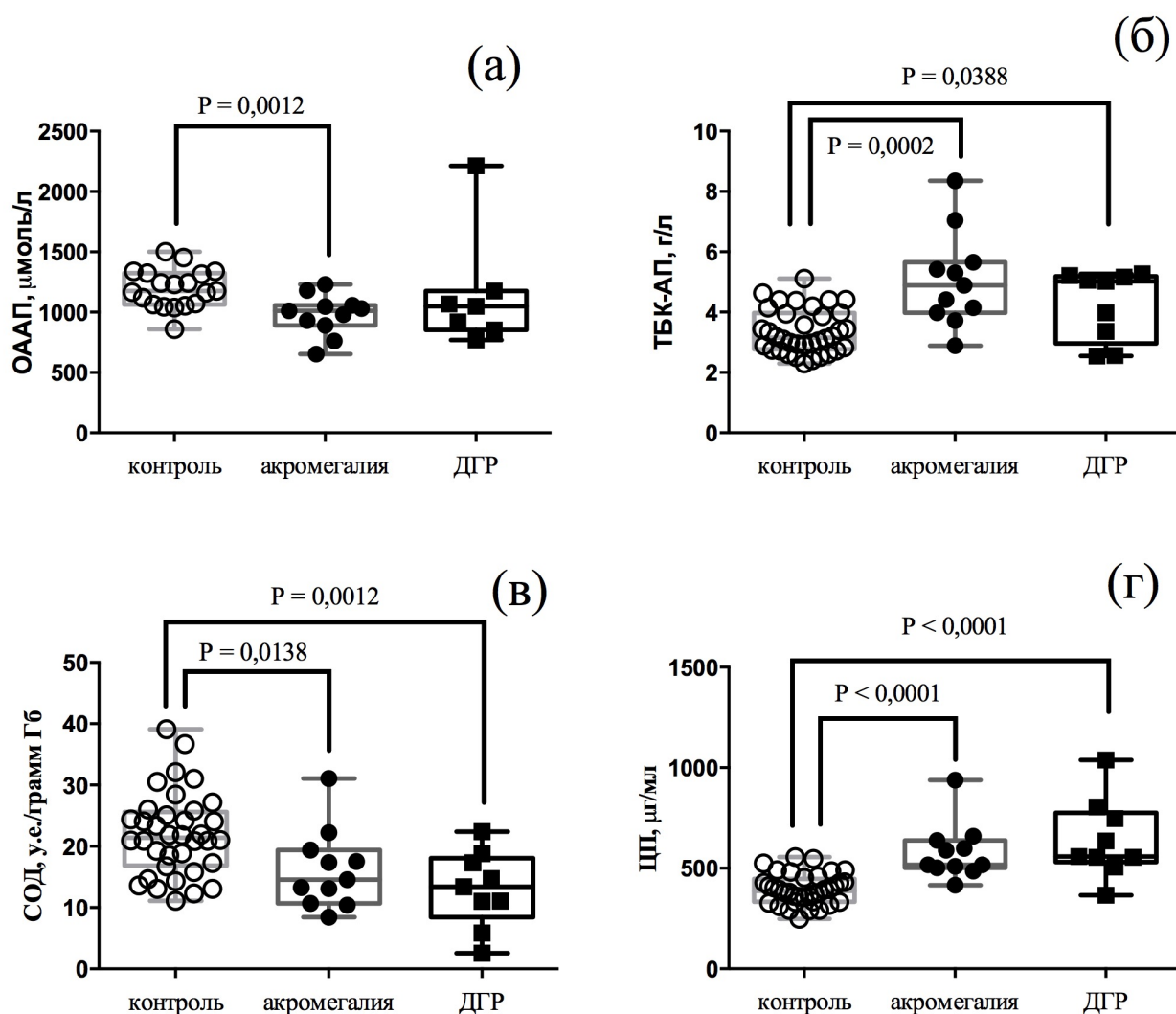


Рисунок 15. Изменение параметров антиоксидантной системы у взрослых с акромегалией и ДГР в сравнении с контрольной группой. ОААП – общая антиоксидантная активность плазмы; СОД – активность супероксиддисмутазы; ЦП – церулоплазмин; ТБК-АП – продукты, ассоциированные с тиобарбитуровой кислотой; ДГР – дефицит гормона роста.

Наибольшее количество отклонений в статусе антиоксидантной системы было выявлено у взрослых, страдающих акромегалией. В частности, выявлено статистически значимое снижение ОААП и активности СОД: ОААП при акромегалии 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 при акромегалии 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 статистически значимое повышение двух параметров, а именно концентрация ТБК-АП, как индикатора концентрации липидных радикалов, и концентрация ЦП: ТБК-АП при акромегалии 4,89 [3,98; 5,65] г/л, ТБК-АП группы контроля 3,15 [2,77; 3,97] г/л, P = 0,0002; ЦП при акромегалии 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 сравнимы с контролем – концентрация НТ и активность каталазы. Описанные выше результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Состояние антиоксидантной системы у взрослых пациентов с ДГР и акромегалией в сравнении с контролем.

| Параметр | Заболевание | n | Медиана | P |
|--------------------------|-----------------------|----|----------------------|------------|
| ОААП, $\mu\text{моль/л}$ | Контроль | 15 | 1176,0 [1064; 1325] | |
| | Акромегалия | 11 | 1011,0 [890,8; 1057] | 0,0012* |
| | Дефицит гормона роста | 7 | 1048,0 [854; 1176] | 0,0971 |
| НТ, $\mu\text{моль/мл}$ | Контроль | 15 | 1,000 [0,897; 1,217] | |
| | Акромегалия | 11 | 1,049 [0,866; 1,120] | "> 0,9999" |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 1,089 [0,892; 1,135] | "> 0,9999" |
| ТБК-АП, г/л | Контроль | 15 | 3,150 [2,77; 3,97] | |
| | Акромегалия | 11 | 4,891 [3,979; 5,654] | 0,0002* |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 5,018 [2,960; 5,185] | 0,0388* |
| СОД, у.е./грамм Гб | Контроль | 15 | 21,40 [16,85; 25,62] | |
| | Акромегалия | 11 | 14,58 [10,70; 19,41] | 0,0138* |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 13,40 [8,43; 18,05] | 0,0012* |
| кат, у.е./грамм Гб | Контроль | 15 | 181,5 [166,1; 204,2] | |
| | Акромегалия | 11 | 172,6 [133,9; 211,6] | "> 0,9999" |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 194,9 [159,3; 211,9] | "> 0,9999" |
| ЦП, $\mu\text{г/мл}$ | Контроль | 15 | 386,5 [332,5; 447,4] | |
| | Акромегалия | 11 | 516,5 [502,4; 637,6] | < 0,0001* |
| | Дефицит гормона роста | 9 | 557,6 [530,0; 775,9] | < 0,0001* |

ОААП – общая антиоксидантная активность плазмы; НТ – концентрация небелковых тиолов; ТБК-АП – продукты, ассоциированные с тиобарбитуровой кислотой; СОД – активность супероксиддисмутазы; кат – активность каталазы; ЦП – концентрация церулоплазмينا; статистически значимые P между группой контроля и терапевтическими группами отмечены астериском. Статистический анализ проводился попарно с помощью непараметрического метода Манна-Уитни. Статистически значимы считались $P < 0,05$.

3.7 Заболеваемость гипофизарным нанизмом на территории Российской Федерации

3.7.1 Общая заболеваемость по обращаемости

На конец 2015 года по данным официальной медицинской статистики (Формы №12) в Российской Федерации числились 7232 больных с диагнозом гипофизарный нанизм, из которых 4077 являлись детьми до 18 лет. В Регистре к концу 2015 года числилось 6677 больных гипофизарным нанизмом, из которых лечением обеспечено 4132 больных до 18 лет.

Таким образом, по данными Формы №12 общая заболеваемость по обращаемости ГН детей на конец 2015 года в среднем по России составила 14,38 на 100 тыс. человек детского населения (при раскладке по субъектам – медиана 12,40 [7,38; 18,34]). Если воспользоваться подходом расчета эпидемиологических показателей предложенным Нагаевой Е.Н. и коллегами [178], то есть брать в основу расчетов данные Регистра, общая заболеваемость гипофизарным нанизмом детей на конец 2015 года составляет 14,56 на 100 тыс. человек детского населения России (при раскладке по субъектам – медиана 12,70 [7,35; 18,73]).

По данным Регистра доля мальчиков, учтенных в нем на протяжении всего периода его ведения (2008-2015 годы) статистически достоверно превышает долю девочек и составляет в среднем по годам $69,75 \pm 0,79\%$ от общего количества детей, в то время как доля девочек составляет в среднем $30,25 \pm 0,79\%$ от общего количества детей ($P=0,0012$). Таким образом, пользуясь данными Регистра, расчетный показатель средней общей заболеваемости мальчиков и девочек составили 21,38 на 100 тыс. человек мальчиков и 8,85 на 100 тыс. человек девочек соответственно, что составляет разницу в 2,5 раза. Примечательно, что в Форме №12 не имеется распределения пациентов по полу.

По данным Формы №12 в Российской Федерации числилось 3155 взрослых с диагнозом гипофизарный нанизм, в то время как из 6677 лиц, учтенных в Регистре, 2547 являлись взрослыми. При расчетах с использованием сведений Формы №12 показатель общей заболеваемости по обращаемости взрослого населения составляет 2,68 на 100 тыс. человек взрослого населения (при раскладке по субъектам – медиана 2,5 [1,4; 3,6]). При допущении

использования данных Регистра – 2,16 на 100 тыс. человек взрослого населения на конец 2015 года. Раскладка по субъектам и соответствующий расчет медианы не представлялся возможным по причине отсутствия данных о распределении взрослых пациентов с диагнозом гипофизарный нанизм по субъектам. Рассчитанная разница в показателях проявляется и при расчете общей заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом на все население Российской Федерации в совокупности: по данным медицинской статистики – 4,94 на 100 тыс. человек населения (медиана 4,58 [3,33; 6,07]), по данным Регистра – 4,56 на 100 тыс. человек населения.

Статьей 44 № 323-ФЗ установлено, что показатель заболеваемости орфанными заболеваниями не должен превышать 10 случаев на 100 тыс. человек населения. По данным Формы №12 обсуждаемый показатель превышен в девяти субъектах: Кабардино-Балкарская Республика, Карачаево-Черкесская Республика, Магаданская область, Республика Алтай, Республика Бурятия, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Республика Мордовия и Республика Тыва (Таблица 12).

Таблица 12 – Субъекты Российской Федерации с общей заболеваемостью по обращаемости, превышающей отметку 10 на 100 тыс. человек населения

| Субъект Российской Федерации | Общая заболеваемость по обращаемости на 100 тыс. человек населения |
|--|---|
| Кабардино-Балкарская Республика | 25,33 |
| Карачаево-Черкесская Республика | 26,22 |
| Магаданская область | 13,51 |
| Республика Алтай | 42,11 |
| Республика Бурятия | 12,98 |
| Республика Дагестан | 16,72 |
| Республика Ингушетия | 14,44 |
| Республика Мордовия | 15,08 |
| Республика Тыва | 14,98 |

3.7.2 Первичная заболеваемость детского населения России и динамика пополнения Федерального Регистра

По сведениям Формы №12 первичная заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом детского населения на территории России составила в среднем 2,45 на 100 тыс. человек детского населения в год (медиана 1,79 [1,11; 3,21] на 100 тыс. человек детского населения в год). При этом в ряде субъектов первичная заболеваемость в несколько раз превышает среднюю по России. К ним, в частности, относятся: 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 соответственно) (Таблица 12).

В ряде субъектов имеется существенная разница в количестве выявленных случаев заболеваемости у детей двух возрастных групп: от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет. Наибольший в этой связи интерес вызывают субъекты, где выявляемость у подростков резко возрастает по сравнению с выявляемостью у детей до 14-и лет. Так, в Курганской области в 2015 году гипофизарный нанизм был впервые установлен у 1-ого ребенка до 14 лет и у 9-и подростков 15-17 лет. То есть на один выявленный случай у ребенка до 14-и лет приходится 9 выявленных случаев у подростков. Похожее тревожное соотношение дети:подростки определяется в Алтайском крае (1:1,9), в Кабардино-Балкарской Республике (1:2,25), Красноярском крае (1:6,5), 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, который должен предшествовать провокационным пробам в данном возрасте при условии отсутствия признаков пубертата [196]. Вместе с тем статистически значимой разницы в целом по России между заболеваемостью детей до 14-и лет и подростков 15-17 лет не выявлено. Данные об абсолютном количестве случаев выявленного гипофизарного нанизма у детей разной возрастной категории представлены в таблице Таблица 13.

Таблица 13 – Выявленные случаи гипофизарного нанизма детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет в отдельных субъектах Российской Федерации по данным Формы №12

| Субъект Российской Федерации | Выявленные случаи ДГР у детей 0-14 лет Форма №12, человек | Выявленные случаи ДГР у подростков 15-17 лет Форма №12, человек |
|--|--|--|
| Алтайский край | 9 | 17 |
| Кабардино-Балкарская Республика | 8 | 18 |
| Красноярский край | 4 | 26 |
| Курганская область | 1 | 9 |
| Псковская область | 0 | 4 |
| Республика Бурятия | 0 | 8 |
| Ставропольский край | 9 | 17 |
| Тверская область | 5 | 11 |

За период с 2008 по 2015 год по данным Регистра количество пациентов с гипофизарным нанизмом возросло с 1617 человек до 6677 человек, включая 4132 пациента до 18-и лет, получавших лечение рГР. При этом к концу 2015 года выхода значения на плато не наблюдалось. Наибольшее количество включенных пациентов в Регистр определяется в течение 2008-ого года (1448 человек), наименьшее количество – в 2010 году (432 человека). С 2011 года по 2015 год прослеживается некоторая стабилизация количества включенных пациентов – в пределах от 571 до 618 пациентов в год (в среднем 608 ± 30 пациентов в год).

В то же время, количество выбывших пациентов из Регистра демонстрирует более стабильную динамику: минимальное значение наблюдается в 2008 году – 163 человека, максимальное в 2012 году – 320 человек (в среднем 256 ± 53 выбывших пациентов в год). На протяжении всего периода ведения Регистра количество включенных в Регистр пациентов в среднем в три раза превышает количество выбывших из Регистра и составляет $683,1 \pm 315,9$ человек против $256,0 \pm 53,09$ человек ($P=0,0002$) (Рисунок 16).

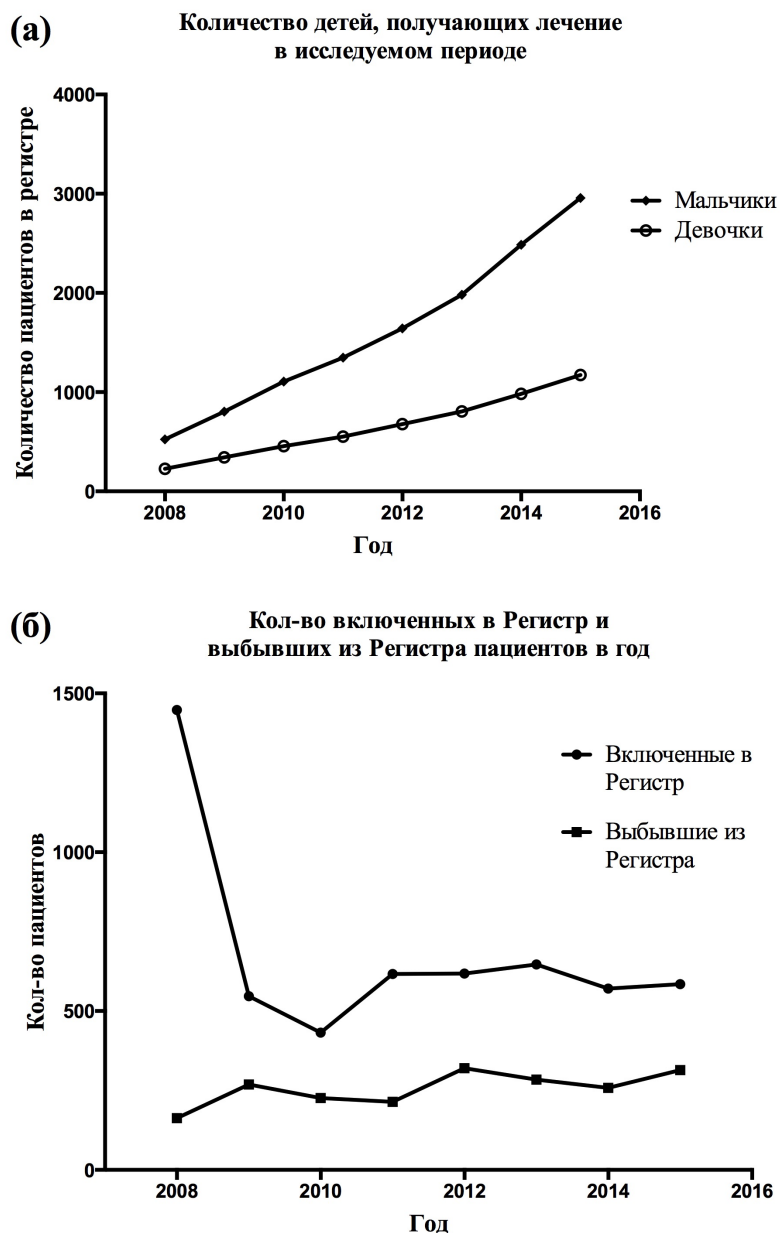


Рисунок 16. (а) Количество мальчиков и девочек, получающих лечение рГР за каждый отчетный период с момента ведения Регистра. (б) Количество включенных и выбывших пациентов из Регистра.

Каждый год в Регистр вносятся сведения о детях с впервые выявленным гипофизарным нанизмом. Пользуясь данными Регистра можно привести расчетный показатель первичной заболеваемости по обращаемости детского населения для сравнения с официальной медицинской статистикой. В 2015 году всего в Регистр было включено 585 детей, что представляет собой первичную заболеваемость по обращаемости детского населения – 2,06 на 100 тыс. человек детского населения в год.

В Регистре, как при анализе данных Формы №12, наблюдается значительный разброс количества включенных пациентов за анализируемый год в разных субъектах. От одиннадцати субъектов не поступало заявок на внесение новых пациентов в Регистр в 2015 году: Архангельская, Владимирская, Калужская, Магаданская, Омская, Рязанская, Томская области, а также Ненецкий автономный округ, Пермский край, Республика Северная Осетия-Алания и Республика Тыва. Среди остальных субъектов наименьший показатель первичной заболеваемости в Челябинской области – 0,28 на 100 тыс. человек детского населения в год, наибольший – в Республике Мордовия с 15,47 на 100 тыс. человек детского населения в год (Таблицы Таблица 14 и Таблица 15).

При анализе динамики пополняемости Регистра по полу наблюдается ситуация, аналогичная показателям общей заболеваемости: количество впервые включаемых в программу мальчиков в среднем в 2,5 раза превышает количество включаемых девочек. Таким образом, доля впервые включенных в программу мальчиков от всех зарегистрированных детей за весь период ведения Регистра статистически достоверно выше доли впервые включенных девочек и составила в среднем $70,64 \pm 1,44\%$ против $29,36 \pm 1,44\%$ ($P=0,0051$) от общего количества впервые зарегистрированных детей. Таким образом, расчетная величина показателя первичная заболеваемость мальчиков выше, чем девочек и составляет в среднем по России 2,89 на 100 тыс. мальчиков в год против 1,19 на 100 тыс. девочек в год (соотношение м/ж 2,42). Наибольшая разница между расчетными величинами показателей первичной заболеваемости для мальчиков и девочек прослеживается в Республике Ингушетия – 10,75 на 100 тыс. мальчиков в год против 1,22 на 100 тыс. девочек в год (соотношение первичной заболеваемости м/д 8,84).

Таблица 14 – Перечень субъектов Российской Федерации с высокой первичной заболеваемостью по обращаемости гипофизарным нанизмом детей. Данные Формы №12 и Регистра за 2015 год

| Субъект Российской Федерации | Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год) Форма №12 | Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год) Регистр |
|--|--|--|
| Кабардино-Балкарская Республика | 12,71 | 2,44 |
| Магаданская область | 6,69 | 0,00 |
| Псковская область | 3,54 | 1,77 |
| Республика Алтай | 3,12 | 1,56 |
| Республика Дагестан | 7,13 | 4,87 |
| Республика Мордовия | 10,31 | 15,47 |
| Саратовская область | 6,30 | 4,72 |
| Ульяновская область | 11,07 | 3,69 |
| Тверская область | 6,96 | 1,31 |

Таблица 15 – Перечень субъектов Российской Федерации с низкими показателями первичной заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом детей. Данные Формы №12 и Регистра за 2015 год

| Субъект Российской Федерации | Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год) Форма №12 | Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год) Регистр |
|-------------------------------------|--|--|
| Архангельская область | 0,89 | 0,00 |
| Владимирская область | 1,23 | 0,00 |
| Калужская область | 0,57 | 0,00 |
| Магаданская область | 6,69 | 0,00 |
| Ненецкий автономный округ | 0,00 | 0,00 |
| Омская область | 0,51 | 0,00 |
| Пермский край | 1,44 | 0,00 |
| Республика Северная Осетия-Алания | 0,62 | 0,00 |
| Республика Тыва | 1,76 | 0,00 |
| Рязанская область | 1,07 | 0,00 |
| Томская область | 7,46 | 0,00 |
| Челябинская область | 0,28 | 0,28 |

3.7.3 Анализ общей заболеваемости в разрезе субъектов Российской Федерации в 2015 году по данным Форма №12 и Регистра

Как следует из Формы №12 за 2015 год наиболее низкая общая заболеваемость по обращаемости детского населения регистрируется в Республике Хакасия (3,28 на 100 тыс. человек детского населения), в то время как в Сахалинской области определяются значительно более высокие показатели – 16,33 на 100 тыс. человек детского населения. Наиболее высокая же общая заболеваемость прослеживается в Кабардино-Балкарской Республике (86,51 на 100 тыс. человек детского населения) и в Республике Мордовия – 64,08 на 100 тыс. человек детского населения.

По данным Формы №12 в 46-и субъектах определяется общая заболеваемость по обращаемости детского населения ниже средней по России с учетом погрешности 5%, в то время как в 35-и субъектах – выше средней по России, также с учетом погрешности 5%. Наибольшее внимание привлекают те субъекты, в которых общая заболеваемость выше средней по России в два и более раз. К таковым относятся: Кабардино-Балкарская Республика (86,51:100 тыс. детей), Магаданская область (66,94:100 тыс. детей), Республика Мордовия (64,08:100 тыс. детей), Республика Алтай (62,42:10 тыс. детей), Ульяновская область (41,06:100 тыс. детей), Саратовская область (36,42:100 тыс. детей) и Республика Дагестан (34,06:100 тыс. детей).

При анализе данных Регистра в разрезе субъектов, как и в Форме №12, наблюдается заметный разброс в значениях расчетных показателей общей заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом детей в Российской Федерации: от 1,02 на 100 тыс. человек детского населения в Сахалинской области до 117,11 на 100 тыс. человек детского населения в Республике Мордовия, что почти в 2 раза выше значений данных Формы №12 (Таблица 16). Общая заболеваемость в Кабардино-Балкарской Республике по данным Регистра ниже, чем по данным Формы №12 – 28,84 на 100 тыс. человек детского населения и составляет 28,84 на 100 тыс. человек детского населения в Регистре против 86,51 на 100 тыс. человек детского населения в Форме №12.

По данным Регистра общая заболеваемость ниже средней по России с учетом погрешности 5% определяется в 47-и субъектах, в то время как в 32-х субъектах – выше средней с учетом погрешности 5%. По данным Регистра в нескольких субъектах общая заболеваемость в 2 и более раз выше средней по России. К таковым относятся: Магаданская область (30,12 на 100 тыс. детей), Псковская область (38,98 на 100 тыс. детей), Республика Мордовия (117,11 на 100 тыс. детей), Саратовская область (36,65 на 100 тыс. детей) и Ульяновская область (62,28 на 100

тыс. детей). Данные общей заболеваемости по обращаемости детского населения по обсуждаемым субъектам представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Перечень субъектов Российской Федерации с высокими показателями общей заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом детей по данным Волеводз Н.Н. от 2005 года, Формы №12 Федерального статистического наблюдения и Федерального Регистра за 2015 год

| Субъект Российской Федерации | Распространенность ДГР в 2005 году (на 100 тыс. детского населения) Данные Волеводз Н.Н. [197] | Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения) Форма №12 | Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения) Регистр |
|--|---|--|--|
| Кабардино-Балкарская Республика | 3,3 | 86,51 | 28,84 |
| Магаданская область | 17,1 | 66,94 | 30,12 |
| Псковская область | 8,1 | 18,60 | 38,98 |
| Республика Алтай | 7,7 | 62,42 | 6,24 |
| Республика Дагестан | 8,6 | 34,06 | 26,37 |
| Республика Мордовия | 2,6 | 64,08 | 117,11 |
| Саратовская область | 7,1 | 36,42 | 36,65 |
| Ульяновская область | 17,8 | 41,06 | 62,28 |
| Тверская область | 13,0 | 23,06 | 26,54 |

По данным Формы №12 наибольшая общая заболеваемость по обращаемости определяется в Кабардино-Балкарской Республике – 86,51 на 100 тыс. человек детского населения, что в 6 раз превышает средний показатель по России. В то же время, по данным Регистра наибольшая общая заболеваемость определяется в Республике Мордовия, а именно

117,11 на 100 тыс. человек детского населения, что в 8 раз превышает среднюю заболеваемость по России. Данные результаты требуют детального изучения причин столь высоких значений общей заболеваемости в субъектах с возможной дополнительной экспертной оценкой адекватности постановки диагноза.

Значения показателей заболеваемости субъектов по данным Формы №12 и по данным Регистра отличаются друг от друга. Наиболее ярким примером является Республика Алтай, где общая заболеваемость по данным Формы №12 составляет 62,42 на 100 тыс. человек детского населения, в то время как по данным Регистра она составила бы 6,24 на 100 тыс. человек детского населения.

По данным медицинской статистики наибольшее абсолютное число детей с обсуждаемым диагнозом числится в года Москва – 488 детей, что означало бы расчетный показатель общей заболеваемости 25,73 на 100 тыс. человек детского населения. В Республике Дагестан числится 301 ребенок, общая заболеваемость в данном регионе составляет 34,06 на 100 тыс. человек детского населения.

По данным Регистра наибольшее абсолютное количество больных с гипофизарным нанизмом в 2015 году определяется в Республике Дагестан – всего 423 человека. Из них 233 ребенка до 18-и лет, что определило бы расчетный показатель общей заболеваемости детского населения Республики Дагестан 26,37 на 100 тыс. человек детского населения. Наибольшее абсолютное число детей до 18-и лет заявлено в года Москва – 262 ребенка, что в 1,5 раза ниже данных отчетных Форм №12, и соответствовало бы расчетному показателю общей заболеваемости 13,82 на 100 тыс. человек детского населения.

Есть также субъекты с низкой фактической численностью больных. По данным Формы №12 в Республике Хакасия числятся 4 ребенка, в то время как в Ненецком и Чукотском автономных округах не числятся больных детей. По данным Регистра в нескольких субъектах число больных детей до 18-и лет составляет менее 5 человек по данным на конец 2015 года. К таковым субъектам относятся: Камчатский край – 5 детей (Форма №12 – 6 детей), Карачаево-Черкесская Республика – 4 ребенка (Форма №12 – 12 детей), Ненецкий автономный округ – 1 ребенок (Форма №12 – 0 детей), Республика Алтай – 4 ребенка (Форма №12 – 40 детей), Республика Карелия – 3 ребенка (Форма №12 – 11 детей), Республика Хакасия – 5 детей (Форма №12 – 4 ребенка), Сахалинская область – 1 ребенок (Форма №12 – 16 детей), Ямало-Ненецкий автономный округ – 5 детей (Форма №12 – 8 детей), Чукотский автономный округ – 0 пациентов (Форма №12 – 0 детей). Субъекты с низкой частотой заболеваемости по данным официальной медицинской статистики или по данным Регистра представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Перечень субъектов Российской Федерации с низкими значениями общей заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом детского населения. Данные Формы №12 и Регистра

| Субъект Российской Федерации | Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения) Форма №12 | Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения) Регистр |
|--|--|--|
| Камчатский край | 9,49 | 7,91 |
| Карачаево-Черкесская Республика | 11,12 | 3,71 |
| Ненецкий автономный округ | 0,00 | 8,70 |
| Республика Алтай | 62,42 | 6,24 |
| Республика Карелия | 9,03 | 3,28 |
| Республика Хакасия | 3,28 | 4,10 |
| Сахалинская область | 16,33 | 1,02 |
| Ямало-Ненецкий автономный округ | 5,79 | 3,62 |
| Чукотский автономный округ | 0,00 | 0,00 |

Как уже говорилось выше, распределение учтенных в Регистре пациентов по полу неравномерно - преобладают лица мужского пола. Особенно выделяются Архангельская область и Республика Адыгея. Если следовать данным, приведенным в Регистре, то в Архангельской области расчетный показатель общей заболеваемости мальчиков составляет 26,71 на 100 тыс. мальчиков, а девочек 1,81 на 100 тыс. девочек ($P < 0,0001$); в Республике Адыгея общая заболеваемость мальчиков составляет 29,17 на 100 тыс. мальчиков, девочек – 2,23 на 100 тыс. девочек ($P < 0,0001$).

3.8 Экономические аспекты лечения детей с дефицитом гормона роста

3.8.1 Клиническая эффективность терапии исследуемой выборки, объемы потребления препарата и стоимость лечения

По результатам анализа данных 50-и детей, получавших лечение в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий» выявлено, что медиана возраста на момент включения ребенка в программу составила 8,96 [6,70; 10,79] года, средний возраст при завершении 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 или 83,34 [5,69; 7,81] месяца (Таблица 18).

Таблица 18 – Основные параметры анализа данных исследуемой выборки: клиническая эффективность и стоимость терапии ГР

| Параметр (медиана [25% перцентиль; 75% перцентиль]) | Значение |
|---|----------------------|
| Всего детей, данные которых включены в исследование | 50 |
| Возраст начала терапии (годы) | 8,96 [6,70; 10,79] |
| Продолжительность терапии (годы) | 6,95 [5,69; 7,81] |
| Продолжительность терапии (месяцы) | 83,34 [68,30; 93,71] |
| Прибавка в росте за исследуемый период (дельта роста, см) | 39,25 [31,00; 47,13] |
| Прибавка в SDS роста за исследуемый период (дельта SDS роста, единиц SDS) | 1,36 [0,16; 2,21] |
| Количество потребленного рГР за все время терапии (мг) | 3196 [2506; 4012] |
| Кол-во потребленного рГР на ребенка в год (мг/год) | 464,9 [376,5; 578,0] |
| Кол-во потребленного рГР на ребенка в месяц (мг/мес) | 38,74 [31,09; 48,17] |

| | |
|---|--|
| Количество потребленного рГР на 1 см прибавленного роста (мг/см) | 77,62 [58,55; 112,3] |
| Количество потребленного рГР на 1 дополнительную единицу SDS роста (мг/единиц SDS роста) | 1627 [567,9; 3219] |
| Стоимость лечения в расчете на одного ребенка в год без мониторинга (тыс. руб/год) | 63,6 [51,07; 79,13] (1,12 тыс. долл. США) |
| Стоимость прибавленной единицы SDS роста без мониторинга (тыс. руб/единицу SDS роста) | 353,7 [205,8; 3 554,5]* (6,2 тыс. долл. США) |
| Стоимость лечения на одного пациента за исследуемый период без мониторинга (тыс. руб) | 437,53 [343,01; 549,25] (7,68 тыс. долл. США) |

* с применением статистических модификаций (глава «материалы и организация исследования»): для расчета медианы и перцентильных интервалов стоимости на одну прибавленную единицу SDS роста (руб/SDS) в случаях с низкой эффективностью лечения показателю Δ SDS роста присваивалось значение «0» (Δ SDS роста = 0), а стоимости лечения присваивалось значение «+ бесконечность» (руб/SDS = $+\infty$).

По данным настоящего исследования медиана роста детей на момент включения в программу составляла 120,0 см [102,4; 128,6], медиана SDS роста составила -2,61 [-3,18; -1,91], медиана SDS веса составила -1,99 [-2,59; -1,19]. На дату завершения анализа медиана роста составила 156,8 см [148,0; 166,0], SDS роста составила -1,25 [-2,04; -0,58], медиана SDS веса составила -0,92 [-1,87; -0,09].

За время терапии в течение выше обозначенного периода медиана прибавки в росте составила 39,25 см [31,00; 47,13], выраженная в Δ SDS роста – 1,36 [0,16; 2,21]. 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 всего анализируемого отрезка времени (6,95 года) составило 3196 мг [2506; 4012]. При пересчете на год и на месяц, 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.

Для уточнения ростовой эффективности было рассчитано потребление препарата на один прибавленный сантиметр роста ребенка, которое составило 77,62 мг/см [58,55; 112,3]. Вместе с

тем для расчета ростовой эффективности в форме такого показателя, как количество потребленного препарата на одну прибавленную единицу SDS роста, 11 случаев с низким ростовым эффектом имеют важное значение. Так, с применением описанных выше статистических модификаций (эффективности лечения в каждом случае с низкой ростовой эффективностью присваивалось значение «0» (ΔSDS роста = 0), а количеству потребленного препарата присваивалось значение «+ бесконечность» ($\text{мг}/\text{SDS} = + \infty$)) медиана количества потребленного препарата на одну прибавленную единицу SDS роста составила 2583,33 мг/SDS [1503,45; 25964,56].

Обработка данных выявила, что на момент проведенного анализа, медиана стоимости лечения одного ребенка в дозе 0,033 мг/кг/сут за весь анализируемый период (в среднем 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 Банка России от марта 2017 года). Медиана стоимости лечения одного ребенка в год составила 63,6 тыс. руб/год [51,1; 79,1] (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/SDS (6,7 тыс. долл. США/SDS). Вместе с тем с учетом вышеуказанных модификаций, примененных к расчету стоимости лечения одной прибавленной единицы SDS роста (эффективности лечения в каждом случае с низкой клинической эффективностью присваивалось значение «0» (ΔSDS роста = 0), а стоимости лечения присваивалось значение «+ бесконечность» ($\text{руб}/\text{SDS} = + \infty$), раздел «Материалы и организация исследования: статистическая обработка данных»), медиана составила 353,7 тыс. руб/SDS [205,8; 3 554,5] (6,2 тыс. долл. США/SDS [3,62; 62,53]).

Средняя годовая стоимость диспансерного наблюдения одного ребенка составила 4,9 тыс. руб/год, средняя стоимость завершающего обследования в расчете на ребенка составила 2,58 тыс. руб. Учитывая рассматриваемую продолжительность терапии 6,95 года, средняя стоимость мониторинга на одного ребенка с диагнозом ДГР, находящегося на терапии рГР, за все время лечения составила 33,18 тыс. руб. (или в среднем 4,77 тыс. руб/год) (Таблица 19). В различных обстоятельствах для проведения какого-либо обследования врачи и родители ребенка вынуждены обращаться к услугам частных медицинских организаций, однако сделать расчет этих непредвиденных затрат не представляется возможным на данный момент, так как данная информация не регистрируется в полном объеме в медицинской документации или в Регистре. Кроме того, правоприменительная практика на сегодняшний день такова, что в соответствии с приказом Минздрава России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов

лечебного питания», как правило 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.

Таблица 19 – Стоимость мониторинга и комплексного ведения ребенка с ДГР на лечении рГР

| Параметр | Значение |
|--|-----------------|
| Средняя стоимость каждого года мониторинга (тыс. руб.) | 4,4 |
| Средняя стоимость завершающего обследования (тыс./руб.) | 2,6 |
| Средняя стоимость мониторинга на ребенка в год (тыс. руб/год) | 4,77 |
| Стоимость мониторинга пациента с ДГР за весь рассматриваемый период (тыс. руб) | 33,2 |
| Суммарная стоимость ведения ребенка с ДГР, включая мониторинг, в год (тыс. руб/год) | 68,4 |
| Суммарная стоимость ведения ребенка с ДГР, включая мониторинг, за все время наблюдения (тыс. руб) | 470,68 |

Таким образом, при учете стоимости лечения рГР и мониторинга здоровья детей с ДГР, комплексное ведение пациента составляет в среднем 68,4 тыс. руб. на ребенка в год или 470,68 тыс. руб. на одного ребенка в исследуемый период, в котором стоимость мониторинга составляет 7,05% от общей стоимости.

3.8.2 Анализ стоимости альтернативной программы

При рассмотрении альтернативной программы, при которой ребенку установлен диагноз ДГР, но патогенетическое лечение не проводится в случаях резистентных форм ДГР, отказе родителей от лечения или других причин, согласно пункту 1 статьи 18 Федерального закона от 15.12.2001 № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» [198], детям-инвалидам, в частности детям-инвалидам с гипофизарным нанизмом, назначается пенсия в надлежащем размере. В соответствии со статьей 28.1 Федерального закона от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [199] дети-инвалиды имеют право на ежемесячную денежную выплату. Также получатели ежемесячной денежной выплаты, в том числе дети-инвалиды, имеют право на получение государственной социальной помощи, оказываемой в виде набора социальных услуг, предусмотренного Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [200]. Указом Президента Российской Федерации от 26.02.2013 № 175 «О ежемесячных выплатах лицам,

осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы» [201] установлена ежемесячная выплата за уход неработающему трудоспособному родителю (усыновителю) или опекуну (попечителю), осуществляющему уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы. Таким образом, ежемесячные выплаты ребенку-инвалиду и его семье в 2016 году могли составлять 14,7 тыс. руб/мес.

Для получения статуса ребенка-инвалида, а также для продления данного статуса до 18 лет, ребенку требуется ежегодное прохождение медико-социальной экспертизы и врачебное обследование по программе, представленной в таблице 4 (глава «материалы и организация исследования»).

Средняя стоимость полного разового медицинского обследования по данным 4-х субъектов за анализируемый период составила 2,2 тыс. руб.

Как сказано выше, средний возраст установления диагноза и начала терапии в исследуемой группе составляет 8,96 года. Указанный возраст был взят за основу для расчетов стоимости альтернативной программы для ребенка-инвалида с диагнозом ДГР. Также за основу брались период наблюдения за детьми в исследуемой выборке – 6,95 года.

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. (Таблица 20).

Таблица 20 – Стоимость комплекса выплат и стоимость медицинских услуг, оказанных ребенку-инвалиду

| Параметр | Значение |
|--|----------|
| Суммарные ежемесячные выплаты по инвалидности ребенку с ДГР и его семье в месяц (тыс. руб/мес) | 14,7 |
| Стоимость разового медицинского обследования для ребенка-инвалида с диагнозом ДГР (тыс. руб) | 2,2 |
| Стоимость медицинского обследования за весь период исследования (тыс. руб) | 15,29 |
| Стоимость комплекса выплат и мед. обследования для ребенка-инвалида с ДГР в год (тыс. руб/год) | 178,97 |
| Стоимость комплекса выплат и мед. обследования для ребенка-инвалида с ДГР за исследуемый период (тыс. руб) | 1 243,9 |

При расчете приростной стоимости альтернативной программы, при которой ребенок с диагнозом ДГР не получает лечения, но получает соответствующие выплаты по инвалидности и

ежегодное медицинское обследование, составила -110,6 тыс. руб. в год или -773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения. Таким образом, стоимостная разница между основной и альтернативной программами составила 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения.

ГЛАВА 4. Обсуждение

Рост остается одним из наиболее значимых медицинских и социальных параметров для человека. По связи с этим лечение низкорослости у детей сохраняет свою актуальность. С 1985 года многое сделано в направлении изучения влияния препаратов рГР на организм человека, и организм ребенка в частности, для лучшего понимания критериев безопасности применения рГР в лечебных целях, для более целостного понимания физиологии ГР, его функций и механизмов действия. Разработаны и внедрены алгоритмы лечения многих форм низкорослости – при дефиците ГР, при различных синдромах –, разработана современная концепция нормальной и патологической физиологии действия ГР на организм человека и млекопитающих, изучены эффекторы ГР, рецепторный аппарат, внутриклеточные пути проведения сигнала, механизмы стимуляции экспрессии генов и так далее. На сегодняшний день мы можем предоставить пациенту с ДГР возможность достигнуть своего целевого роста или роста, соответствующего популяционной норме.

Вместе с тем многое остается неясным. Понимание научного и медицинского сообществ о функциях и механизмах действия ГР постоянно меняется или расширяется [202]. Эффект и механизм действия ГР на органы и системы организма человека изучены недостаточно. Комплексного понимания эффектов рГР на организм ребенка еще не достигнуто. В частности, не найдено данных, доказывающих адекватную оксигинацию тканей во время резкого ускорения роста, или достаточно эффективное выполнение эритроцитами своей функции поставки кислорода к тканям.

Рядом исследований показана повышенная заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как у людей, страдающих ДГР, так и у пациентов с акромегалией [21, 22, 77]. Наряду с традиционными ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, идентифицированы новые ФР, к которым относятся развитие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, приводящие к атеросклерозу [24, 29].

Анализ литературы показывает, что состояние крови, в частности эритроцитов и антиоксидантной системы при ДГР или избытке ГР изучено недостаточно и требует дополнительного внимания.

В данной работе поставлена задача изучения наличия 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 внедрении методов определения состояния перечисленных параметров крови в клиническую практику, об оптимизации и персонализации терапии при перечисленных нарушениях секреции ГР с учетом функционального состояния системы крови.

Для решения сформулированных задач применялись клинические, стандартные лабораторные и экспериментальные лабораторные методы. Из экспериментальных методов применялась лазерная интерференсная микроскопия для выявления отклонений в морфологии эритроцитов, спектроскопия комбинационного рассеяния (Рамановская спектроскопия) для изучения функционального состояния гемоглобина в нативных эритроцитах. Экспериментальные биохимические методы использовались для комплексного изучения состояния антиоксидантной системы с изучением 6-и ее параметров: общая антиоксидантная активность плазмы, продукты, ассоциированные с тиобарбитуровой кислотой, концентрация которых напрямую зависит от интенсивности перекисного окисления липидов мембраны клеток, активность супероксиддисмутазы, активность каталазы, концентрация церулоплазмينا, наличие небелковых тиолов, концентрация которых пропорциональна восстановленному глутатиону.

4.1 Кислородтранспортная функция крови: эритроцитарные показатели, морфология эритроцитов и функциональное состояние гемоглобина

Результаты лабораторного анализа эритроцитарных показателей выявили снижение количества эритроцитов и гемоглобина у детей с диагнозом ДГР, то есть наблюдается тенденция к развитию анемии или уже манифестировавшая анемия легкой степени, что представляет риск снижения насыщения органов и тканей кислородом и развития гипоксии: медиана количества эритроцитов у детей с ДГР $4,20 [3,86; 4,44] \times 10^9/\text{л}$ при возрастной норме от $4,0 \times 10^9/\text{л}$, медиана концентрации гемоглобина $117,0 [108,0; 124,0]$ г/л при норме от 120 г/л. Приведенные результаты соответствуют данным литературы [203]. Руководствуясь результатами исследования можно предположить, что организм ребенка с ДГР предпринимает попытку компенсации сложившегося недостатка кислородтранспортных возможностей крови, увеличивая долю оксигенированного гемоглобина на 41%. При этом важно отметить, что не ясен механизм данной компенсации, так как в крови исследуемой группы пациентов не наблюдается увеличения концентрации гемоглобина в эритроците или изменения возможностей гемоглобина связывать и отдавать кислород и, самое важное, неизменным остается сродство гемоглобина к кислороду. При данных обстоятельствах можно проследить и другую важную логическую мысль. А именно, при повышении сродства молекулы гемоглобина к кислороду появляется риск снижения

возможности отдать кислород эффекторным тканям, так как гемоглобин «крепче держит» молекулярный кислород в структуре гема, потенциально усугубляя гипоксию [204]. Вместе с тем в литературе описано повышение сродства гемоглобина к кислороду как адаптационная реакция на гипоксию [205], а отсутствие подобных изменений сродства в данном исследовании может указывать или на то, что у детей с ДГР гипоксия не развивается или на то, что компенсация со стороны гемоглобина недостаточна.

Аналогичная картина повышения доли комплексов оксигемоглобина наблюдается у взрослых пациентов с ДГР, но в отличие от детей, повышение не столь резкое – на 20% в сравнении с контрольной группой (0,496 [0,414; 0,569] против 0,413 [0,329; 0,437] группы контроля), что вполне ожидаемо, так как только в единичных случаях наблюдаются признаки анемии легкой степени, а в остальном, медианы количества эритроцитов и концентрации гемоглобина у взрослых пациентов с ДГР находятся в рамках референсных значений (медиана концентрации гемоглобина составила 133,0 [124,8; 146,5] г/л). Кроме того, у взрослых пациентов не выявлено изменений сродства молекулы гемоглобина к кислороду. Важно отметить, что в группу взрослых с ДГР включены только пациенты, получавшие терапию препаратами рГР в детстве в течение 5-6 лет. Прекращение терапии по достижении совершеннолетия или целевого роста является частой проблемой у взрослых с ДГР. К моменту исследования медиана периода с момента окончания терапии составляла 5,0 лет [5,0; 8,0]. Таким образом, возможно терапия рГР в детстве оказала продолжительное положительное влияние на эритроцитарные показатели крови и на кислородтранспортную функцию гемоглобина. Вместе с тем этот положительный эффект недостаточен для полноценной долгосрочной компенсации. Это может быть связано, с одной стороны, с недостаточно оптимизированной терапией в детском возрасте, с другой стороны, с фактом прерывания лечения после достижения совершеннолетия, несмотря на потребность организма в метаболической дозе рГР во взрослом возрасте. Для получения ответа на данные вопросы требуются более прицельные исследования.

Анализ параметров кислородтранспортной функции эритроцитов у взрослых пациентов с акромегалией показал, что все исследуемые параметры, включая долю комплексов оксигемоглобина, сродство гемоглобина к кислороду и долю комплексов NO-гемоглобина при акромегалии соответствуют таковым контрольной группы (Таблица 10, Рисунок 14). Таким образом, возможно предположить, что у организма нет необходимости в какой-либо адаптации к изменившимся условиям внутренней среды или она невозможна.

Лечение девочек с СШГ – это ятрогенно созданный избыток ГР на время лечения, поскольку из литературы известно, что в большинстве случаев эндогенная секреция ГР у пациенток сохранна [206]. Исследование показало, что до лечения количество эритроцитов (4,85

[4,70; 4,90] $\times 10^9$) и концентрация гемоглобина (140,0 [128,3; 144,0] г/л) находятся в пределах референсных значений. Эти данные согласуются с данными зарубежных публикаций [203, 207]. По результатам исследования можно добавить, что доля оксигемоглобина соответствует таковой в контрольной группе. Отсутствие нарушений со стороны кислородтранспортной функции, позволяет сделать вывод, что при данном синдроме исходно у организма нет причин интенсифицировать доставку кислорода к тканям.

Вместе с тем как в группе девочек с СШТ, так и у детей с ДГР, зарегистрированы изменения МИ эритроцитов, то есть в крови присутствует повышенное количество деформированных эритроцитов – эхиноцитов. Известно, что двояковогнутая форма эритроцита лежит в основе его способности к деформации для прохождения через мельчайшие сосуды и доставки кислорода к эффекторным тканям. По данным литературы, нарушение формы эритроцита наблюдается при ряде заболеваний или при некоторых патологических процессах, снижает проходимость этих клеток по мелким сосудам [208]. Ввиду перечисленных обстоятельств, можно предположить, что несмотря на адекватные возрасту эритроцитарные показатели и пропорционально сохранную функцию гемоглобина, нельзя исключить наличие гипоксии периферических тканей у девочек с СШТ в связи с имеющейся деформацией эритроцитов. У детей с ДГР деформация эритроцитов возможно усиливает явления гипоксии на фоне анемии.

Известно, что существует множество причин и агентов, способствующих изменению формы эритроцита в сторону эхиноцита [209]: высокое значение рН, высокое содержание солей в растворе, дефицит аденозинтрифосфата (АТФ – главный универсальный молекулярный источник энергии клетки), фиксация клетки на стекле. Одним из таких агентов может выступать гиперлипидемия крови, которая может наблюдаться у пациенток с СШТ с детского возраста [119, 210, 211]. Вместе с тем в настоящей работе гиперлипидемии крови у девочек с СШТ не выявлена, медианы показателей холестерина, ЛПНП и ЛПВП до начала лечения препаратами рГР определялись в пределах нормы (Таблица 8). Для выяснения связи липидного профиля крови детей с ДГР с деформацией эритроцитов потребуются дальнейшие исследования.

В статье *Connors et al. (2010)* обсуждается тесная связь между гипоксемией, вызванной спортивными физическими нагрузками и резким повышением количества эхиноцитов в крови пробанда [212]. При этом не прослеживается четкой причинно-следственной связи между этими двумя факторами. Это означает, что патологический процесс может входить в «замкнутый круг», при котором оба фактора усугубляют проявления друг друга. Возможно этот же «замкнутый круг» лежит в основе совокупности причин, приводящих к деформации эритроцитов у детей с ДГР до лечения.

В настоящей работе показано, что у детей с ДГР в течение 12-и месяцев лечения рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут имелось достоверное повышение количества эритроцитов на 4% и концентрации гемоглобина на 1% (Таблица 6). К концу лечения значений контрольной группы достигнуто не было. Из этого наблюдения можно сделать вывод, что лечение одним только рГР недостаточно для устранения явлений анемии у детей с ДГР. Приведенные результаты согласуются с данными литературы [203].

Статистически достоверных результатов, свидетельствующих в пользу изменения морфологического индекса (МИ) на фоне лечения препаратами рГР у детей с ДГР или у девочек с СШТ, получено не было. Вместе с тем у детей с ДГР медиана значений МИ статистически отличается от таковой контрольной группы по завершению одного года лечения, что означает наличие повышенного числа эхиноцитов. В то же время, у девочек с СШТ уже на начальных этапах лечения нивелируются значимые отличия, которые определялись до терапии. При этом графики изменения МИ при СШТ и при ДГР разнятся: в первом случае тенденция к снижению более стабильна, во втором случае имеется тенденция к формированию пика на начальном этапе лечения, далее – тенденция к снижению (Рисунки 7, 8, 10). Это свидетельствует о том, что терапия препаратами рГР у детей с ДГР может приводить к первоначальному нарастанию количества эхиноцитов в крови, тем самым усугубляя гипоксию тканей. Учитывая вышеперечисленные наблюдения, нельзя исключить наличие прямого или опосредованного влияния ГР и его препаратов на морфологию эритроцита. Для подтверждения данного предположения потребуются исследования по изучению рецепторного аппарата эритроцита и взаимосвязи мембраны/цитоскелета эритроцита с ГР и/или ИФР-1.

Оксид азота (NO) – гуморальный газообразный медиатор функциональных сигналов клеток эндотелия – обладает возможностью быстро окисляться и восстанавливаться, в силу чего, возможно, и был «выбран» природой для выполнения своих функций у млекопитающих [97]. Множество научных исследований посвящено пониманию связей между гипоксией тканей, окислительным стрессом, эритроцитами и эндотелиальной дисфункцией, при которых оксид азота играет ведущую роль [99]. Все эти процессы тесно взаимосвязаны, и сохранение баланса между ними является основой здоровой сердечно-сосудистой системы. Как уже описано выше в главе 1 внеклеточный оксид азота признан регулятором деформируемости и фильтруемости эритроцитов, увеличивает проходимость эритроцитов по мелким сосудам – функция, которая имеет дозозависимый характер [105]. Кроме того, Kleinbongard et al. (2006) показали, что эритроциты имеют собственную NO-синтазу, локализованную в цитоплазме и мембране клетки [101]. Всего несколько лет назад Ulker et al. (2013) доказали функциональную важность данного фермента в процессах вазодилатации именно в условиях гипоксии [102]. Таким образом, теория

о пассивной роли эритроцитов как утилизатора оксида азота уступает место пониманию об активной роли этих клеток в обсуждаемом взаимодействии, включая продукцию оксида азота, его транспорт, его использование в возможно строго определенных условиях и, в итоге, его утилизация. Не менее важным является тот факт, что оксид азота может выступать аллостерическим модулятором сродства гемоглобина к кислороду [106].

Все выше перечисленные аргументы в пользу активного участия оксида азота в жизни и функционировании эритроцита делают особо важными наблюдения в данной работе об отсутствии значимого повышения комплексов NO-гемоглобин во всех исследуемых группах. В частности, у детей с ДГР, при наличии деформации эритроцитов по типу эхиноцитов, а также имеющейся анемии и вероятной гипоксии тканей, было бы ожидаемо, опираясь на данные новейших исследований, обнаружить повышенное содержание доли комплексов NO-гемоглобин в крови. Вместе с тем вполне вероятно, что доля комплексов NO-гемоглобин не отражает наличие свободного, а значит биоактивного оксида азота, и вполне вероятно не отражает интенсивности работы эритроцитарной NO-синтазы. Кроме того, отсутствие изменений сродства гемоглобина к кислороду, показанное с помощью Рамановской спектроскопии, также скорее исключает влияние NO на функции гемоглобина.

На фоне лечения детей с ДГР уже за первые 3 месяца наблюдается статистически значимое снижение доли комплексов NO-гемоглобин на 25%, а после 12-и месяцев лечения – на 40% от исходного уровня, что на 20% ниже доли NO-гемоглобина контрольной группы (доля NO-гемоглобина детей с ДГР после 12-и месяцев лечения – 0,087 [0,084; 0,112] против 0,11 [0,102; 0,132] в контрольной группе, $P=0,0251$). Приведенные результаты отражают улучшение состояния гипоксии у детей с ДГР на фоне лечения рГР. Вместе с тем исследования о взаимосвязи возраста эритроцита и оксида азота описывают изменения биодоступности медиатора в зависимости от возраста эритроцита, приводящие к снижению активности NO-сигналинга [103]. В то же время Vizjak et al. (2015) продемонстрировали повышенную активность эритроцитарной NO-синтазы и увеличение продукции оксида азота в «старых» эритроцитах [104]. Вполне возможно, что эти изменения служат противодействием к необратимым процессам снижения эластичности мембраны эритроцита по мере его старения. Следует также учитывать, что Рамановская спектроскопия дает возможность определить доли комплексов NO-гемоглобин не в каждом отдельном эритроците, а в точке проникновения лазера сквозь все эритроциты на его пути. Таким образом, снижение доли комплексов NO-гемоглобин у детей с ДГР за время лечения препаратами рГР может быть отражением улучшения эритроцитарных показателей, то есть увеличения в крови количества молодых эритроцитов. Для более подробного изучения связи между метаболизмом оксида азота (включая активность эритроцитарной NO-синтазы),

функциональным состоянием эритроцитов и функцией сосудов у детей с ДГР потребуются дальнейшие исследования.

4.2 Антиоксидантная система

Комплексный анализ антиоксидантной системы крови, включая анализ активности ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза), активности компонентов неферментативной природы (церулоплазмин, глутатион, измеренный косвенно с помощью небелковых тиолов, общая антиоксидантная активность плазмы) и наличия МДА – основного продукта перекисного окисления липидов, определяемого по ТБК-АП, не выявил статистически значимых нарушений параметров антиоксидантной системы крови при ДГР у детей (Таблица 9). В частности, уровень ТБК-АП не отличался от такового в контрольной группе. Таким образом, в детском возрасте даже в условиях астенизации и отсутствия такого мощного анаболического гормона, как ГР, система справляется со своими задачами и функционирует стабильно. Вместе с тем данные результаты отличаются от результатов в работе Mohn et al. (2005), где были описаны высокий уровень МДА и усиленное окисление ЛПНП у детей с ДГР [67].

Несколько иная картина наблюдается у взрослых пациентов с ДГР. В исследовании показано повышение количества продуктов перекисного окисления липидов на 60% одновременно со снижением антиоксидантной активности супероксиддисмутаза на 40% (Таблица 11). Параллельно наблюдается увеличение количества церулоплазмина на 40%. Очевиден дисбаланс антиоксидантной системы. Таким образом, не представляется возможным согласиться с данными работы Smith et al. (2002) об отсутствии роли окислительного стресса при ДГР у взрослых в развитии осложнений [68]. В ряде других зарубежных работ, посвященных исследованию окислительного стресса у взрослых пациентов с ДГР, преимущественно обсуждается интенсификация процессов перекисного окисления липидов и увеличение концентрации продуктов окисления [63, 64, 65], что согласуется с данными настоящей работы.

Наиболее очевидные нарушения функции антиоксидантной системы наблюдаются у взрослых с акромегалией, то есть в условиях избытка эндогенного ГР. Отмечается повышение концентрации продуктов окисления липидов (повышение ТБК-АП) на 55%, с параллельным снижением общей антиоксидантной активности плазмы на 25% и снижением активности СОД на 70%. В то же время у взрослых с ДГР отмечается повышение концентрации ЦП на 33%. Таким образом, наиболее резкий дисбаланс в состоянии и функционировании антиоксидантной системы крови наблюдается у пациентов с акромегалией. Результаты данной работы согласуются с таковыми в работах Anagnostis et al. (2013) и Nishizawa et al. (2012), где были описаны

увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, снижение активности, а также увеличение экспрессии и концентрации антиоксидантных ферментов и других антиоксидантных агентов плазмы крови [84, 87]. Результаты настоящего исследования не подтверждают данных Ozkan et al. (2015) об отсутствии оксидативного стресса и незначительной его роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с акромегалией.

В группе пациентов с избытком ГР разница в возрасте с пациентами контрольной группы не существенна (достоверные различия в возрасте пациентов отсутствуют, $P = 0,5018$). У пациентов с ДГР разница в возрасте со здоровыми добровольцами статистически достоверна. Поэтому важно при исследовании важно учитывать возрастные особенности организма. Анализ данных литературы показал, что при проведении клинических исследований у взрослых пациентов не выделяется отдельных возрастных групп для таких параметров как насыщенность кислородом крови (наиболее близкий аналог используемого в данной работе параметра – доля оксигемоглобина в эритроцитах) и уровню ЦП. Показано также, что возраст не приносит достоверных различий в оцениваемые параметры [213]. Вместе с тем для ряда параметров антиоксидантной крови возраст имеет значение. Считается, что в молодом возрасте ситуация более благоприятна, чем у пожилых людей. Так, показано довольно значительное увеличение величины ОААП (примерно на 20%) у здоровых добровольцев в возрасте 65-78 лет по сравнению со здоровыми людьми 30-48 лет [214]. Также показано снижение с возрастом активности СОД примерно на 30% [215] и каталазы примерно в два раза [215, 216], уменьшение активности восстановленного глутатиона (аналога НТ, который использовался в данном исследовании) [215, 216], увеличение уровня МДА приблизительно в полтора раза [215, 216].

Следовательно, если на величины представленных параметров влияют только возрастной фактор, то у пациентов с ДГР можно прогнозировать снижение значений ТБК-АП, ОААП, а также повышенные активности СОД, каталазы и НТ при неизменном уровне оксигемоглобина и ЦП по сравнению с контролем. В данной работе наблюдается снижение ОААП, однако для остальных параметров представленные результаты противоположны литературным данным (Рисунок 15).

4.3 Оксидативный стресс на фоне терапии рГР

Анализ состояния антиоксидантной системы у детей с ДГР и девочек с СШТ на фоне терапии препаратами рГР в течение 12-и месяцев выявил, что терапия рГР не имела статистически значимого эффекта на состояние или активность антиоксидантной системы крови детей с ДГР. В работе Mohn et al. (2005) отмечалась нормализация показателей антиоксидантной системы крови на фоне терапии рГР [67]. На основании результатов настоящей работы и данных

зарубежных коллег можно сделать заключение, что терапия препаратами рГР в физиологической дозе 0,033 мг/кг/сут у детей с ДГР не имеет отрицательного эффекта на антиоксидантную систему крови ребенка или имеет даже положительный эффект. Данное обстоятельство является дополнительным фактором безопасности обсуждаемой терапии.

У пациенток с СШТ до лечения не наблюдалось статистически значимых изменений в параметрах антиоксидантной системы. В данной группе пациенток лечение проходило с использованием высоких – супрафизиологических – доз рГР в соответствии с международными и отечественными рекомендациями [112, 181]. В ятрогенно созданных условиях избытка ГР выявлено статистически значимое повышение продуктов перекисного окисления липидов уже по истечении 6-и месяцев лечения на 10% и на 30% после 12-и месяцев лечения (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], $P = 0,0281$). Другие показатели функции антиоксидантной системы не демонстрируют статистически значимых изменений. Вместе с тем появляется определенный тренд в динамике некоторых других показателей, в частности, ОААП к повышению (Рисунок 10). Было бы логичным предположить, что интенсификации процессов перекисного окисления липидов, причиной которой очевидно явилась терапия рГР, должна быть компенсирована. Возможно, для выявления доказывающих результатов требуется более длительное наблюдение за лечением и/или бóльшие выборки.

Представленные результаты свидетельствуют о недостаточной безопасности лечения девочек с СШТ высокими дозами рГР. Велика вероятность того, что интенсификация окисления липидов имеет генерализованный характер и не ограничивается системой крови. Данное обстоятельство совместно с уже имеющейся до начала лечения деформацией эритроцитов может усугублять гипоксию тканей и вести к их повреждению. Определение уровня МДА (конечный продукт окисления липидов), возможно включить, в список контрольных лабораторных исследований при лечении девочек с СШТ для коррекции дозы ГР. Кроме того, требуется коррекция схемы лечения девочек с СШТ с модификацией ее по типу «по нарастающей» для адаптации антиоксидантной системы к изменившимся условиям внутренней среды.

4.4 Оптимизация и персонализация терапии рГР

В предыдущих главах работы освещались метаболические эффекты ГР. Очевидно, что как недостаток, так и избыток этого анаболика влечет за собой последствия для организма человека. Из зарубежной и отечественной литературы, клинического опыта, накопившегося на протяжении десятилетий наблюдения за пациентами с соматотропной недостаточностью, акромегалией и

синдромальной низкорослостью мы с уверенностью можем сказать, что отклонения в секреции ГР имеют отрицательные последствия для всех систем организма, в частности для сердечно-сосудистой системы. Также из зарубежной и отечественной литературы мы знаем о тесной взаимосвязи между атеросклерозом (как главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний), эндотелиальной дисфункцией и антиоксидантной системой [29].

В связи с этим в данной работе исследована система крови, как одна из важнейших систем, обеспечивающая стабильность внутреннего гомеостаза. Выбранные для анализа компоненты крови отражают две наиболее важные функции этой системы – кислородтранспортную, обеспечивающую адекватное насыщение тканей кислородом, и антиоксидантную, обеспечивающую адекватную защиту каждой клетки от вредоносных процессов окисления и в большой степени способствующую ее выживанию.

В данной работе проведен анализ состояния системы крови в условиях ДГР у детей и у взрослых, а также в условиях избытка ГР (эндогенного при акромегалии и ятрогенного при лечении синдромальной низкорослости на примере СШТ) до и после лечения.

Из представленных результатов и их детального обсуждения следует, что состояние эритроцитов и антиоксидантной системы крови у детей с ДГР и у девочек с СШТ в целом имеет значительные компенсаторные возможности. Вместе с тем нельзя исключить наличие гипоксии тканей в силу имеющейся анемии и наличия повышенного количества деформированных эритроцитов – эхиноцитов – даже в свете попытки адаптироваться к сложившимся условиям в виде увеличения доли оксигемоглобина у детей с ДГР. Далее, в работе показано, что терапия препаратами рГР у детей с ДГР не оказывает отрицательного влияния на антиоксидантную систему и, возможно, оказывает положительный эффект на эритроциты, их морфологию и кислородтранспортную функцию. При этом количество эритроцитов и концентрация гемоглобина крови у детей с ДГР не оптимальны по окончании трапии. Влияние терапии рГР на организм девочек с СШТ имеет важную особенность. В данной работе показано отрицательное влияние терапии рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение 12-и месяцев на состояние антиоксидантной системы крови девочек с СШТ, так как происходит интенсификация перекисного окисления липидов на 30%.

В совокупности перечисленные факты позволяют сделать заключение, что терапия рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут для детей с ДГР еще раз подтвердила свою безопасность, но и свою недостаточность для устранения явлений анемии. В связи с этими наблюдениями представляется важным дополнить терапию рГР у детей с ДГР препаратами, способствующими компенсации анемии. Важно заключить, что терапия рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут для девочек с СШТ не может считаться оптимальной, так как приводит к усилению вредоносных процессов на клеточном

уровне, хотя и не в критически выраженной форме. В связи с этим представляется важным дополнить обследования девочек с СШТ определением двух параметров состояния антиоксидантной системы до и во время лечения: уровня продуктов перекисного окисления липидов (МДА) и общей антиоксидантной активности плазмы крови. Для формирования референсных значений потребуются дальнейшие исследования групп здоровых детей и девочек с СШТ. Далее представляется важным оптимизировать терапию рГР для девочек с СШТ путем применения модели «по нарастающей» с титрованием дозы препарата в зависимости от показателей антиоксидантной системы крови ребенка. Другим вариантом оптимизации терапии в целях нивелирования развивающегося окислительного стресса на фоне лечения может быть диета, богатая антиоксидантами, пищевыми добавками или препаратами с антиоксидантной активностью.

У взрослых с ДГР, получавших терапию рГР в детстве и прекративших терапию в среднем за 5,0 лет до момента исследования, наблюдается тенденция к анемии и компенсаторные проявления со стороны гемоглобина – повышение доли комплексов оксигемоглобина. Важно, что у данной группы взрослых с ДГР продемонстрирована дезадаптация антиоксидантной системы в условиях отсутствия терапии рГР по трем показателям: интенсификация процессов окисления липидов, снижение активности супероксиддисмутазы и повышение концентрации церулоплазмينا. Данные проявления дезадаптации могут быть связаны именно с прекращением терапии рГР после 18 лет.

У взрослых пациентов с акромегалией не наблюдается общей для группы тенденции к анемии, не отмечены изменения со стороны кислородтранспортной функции гемоглобина. Вместе с тем выявлены наибольшее количество измененных факторов антиоксидантной системы, включая повышение общей антиоксидантной активности плазмы крови на 25% и интенсификация окисления липидов на 55%, снижение активности супероксиддисмутазы на 70% и повышение концентрации церулоплазмينا на 33%. Перечисленные данные свидетельствуют о выраженном дисбалансе антиоксидантной системы у взрослых с акромегалией.

Приведенные результаты доказывают необходимость продолжения терапии препаратами рГР для взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью после достижения совершеннолетия в метаболической дозе 0,0033 мг/кг/сут. Вместе с тем требуется проведение исследований взрослых пациентов с ДГР на фоне лечения рГР на предмет уточнения влияний терапии на состояние антиоксидантной системы крови. Далее, возможно выявление наиболее показательных параметров антиоксидантной системы и внедрение в клиническую практику мониторинга этих показателей для оптимизации и персонализации терапии в форме титрования

дозы препарата, оптимизации диеты, рекомендации пищевых добавок или препаратов с антиоксидантной активностью.

Наиболее остро стоит вопрос о проведении дальнейших исследований состояния антиоксидантной системы у взрослых с акромегалией. Очевидна потребность в дальнейших исследованиях динамики состояния антиоксидантной системы крови у пациентов с акромегалией на фоне лечения. Целесообразно внедрение в клиническую практику определения нескольких показателей функции антиоксидантной системы: концентрация продуктов перекисного окисления липидов, общая антиоксидантная активность плазмы крови и концентрация церулоплазмينا. Для расчета референсных значений потребуются исследования перечисленных показателей больших групп здоровых добровольцев. Результаты исследования показали необходимость дополнения стандартной терапии пациентов с акромегалией в целях нивелирования или смягчения отклонения со стороны параметров антиоксидантной системы диетотерапией, пищевыми добавками или препаратами с антиоксидантной активностью.

4.5 Эпидемиология гипофизарного нанизма в Российской Федерации

По данным Формы №12 за 2015 год числятся 4077 детей и 3155 взрослых, то есть всего 7232 пациентов с диагнозом гипофизарный нанизм. Показатель общей заболеваемости по обращаемости детского населения составил 14,38 на 100 тыс. человек детского населения, а общая заболеваемость населения России – 4,94 на 100 тыс. человек населения. Вместе с тем используя подход, представленный в работе Е.В. Нагаевой и коллег (2017), то есть осуществляя расчет показателей заболеваемости на основании данных Регистра, получены следующие показатели: общая заболеваемость по обращаемости детского населения составляет 14,57 на 100 тыс. человек детского населения (в абсолютных числах 4132 ребенка) и общая заболеваемость всего населения России – 4,56 на 100 тыс. человек населения (абсолютное число 6677 человек). Таким образом, показатель заболеваемости, рассчитанный на основе Формы №12 ниже, чем показатель, рассчитанный на основе Регистра на 1,3%, а соответствующие показатели распространенности в указанной работе меньше данных Формы №12 на 26,3% [178].

По данным Формы №12 показатель общей заболеваемости по обращаемости взрослого населения составляет 2,68 на 100 тыс. Поскольку гипофизарный нанизм не является «детским заболеванием», при достижении целевого роста и при закрытии зон роста диагноз снимается лишь в редких случаях, а у взрослых возрастает вероятность приобретенного ДГР. Особенно это важно в свете того, что пациенты могут уходить из «поля зрения» врача, что ведет к несоблюдению режимов наблюдения, обследования и терапии.

Разница показателей первичной заболеваемости детского населения между Формой №12 и Регистром составляет 1,19 раза. Расчетная величина показателей в обоих учетных документах ниже таковых, например, в Германии, где в начале 2000-х годов первичная заболеваемость ГН в Баварии и Баден-Вюртемберг составила 3,47 на 100 тыс. человек детского населения в год.

Отдельного внимания заслуживают данные субъектов, в которых определяется особенно низкие или высокие показатели общей и первичной заболеваемости по обращаемости (Таблицы Таблица 14, Таблица 15, 16 и 17). Так, по данным Формы №12 и Регистра выявлен ряд субъектов с общей заболеваемостью по обращаемости в несколько раз превышающей среднюю по России, в частности: Республика Мордовия, Кабардино-Балкарская Республика, Ульяновская область и другие (Таблица 16). Аналогичные наблюдения представлены в вышеупомянутой работе Нагаевой Е.В. (2017) [178], где субъектами с наивысшей распространенностью были Республика Мордовия, Ульяновская и Костромская области. Максимальная разница между показателями общей заболеваемости по данным Формы №12 достигает 26,38 раз (между Республикой Хакасия и Республикой Мордовия), а по данным Регистра – 114,8 раз (между Сахалинской областью и Республикой Мордовия).

Показатели первичной заболеваемости отдельных субъектов также расходятся. По данным Формы №12 разница между показателями Кабардино-Балкарской Республикой и Челябинской областью составила 45,39 раз, по данным Регистра разница между Республикой Мордовия и Челябинской областью составила 55,25 раз.

В отечественной и зарубежной 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 требует детального рассмотрения во избежание гипердиагностики или ошибок заполнения учетных форм медицинской статистики и/или Регистра. Также важно отметить, что показатель заболеваемости орфанными заболеваниями не более 10 больных на 100 тыс. человек населения 44 статьей, определенный №323-ФЗ превышен в девяти субъектах– от 12,98 в Республике Бурятия до 42,11 в Республике Алтай на 100 тыс. человек населения (Таблица 12) и многократно превышает среднее значение по России с учетом статистической ошибки 5%.

Важным аспектом для рассмотрения и анализа является высокая частота случаев выявления ДГР у подростков. Так, в ряде субъектов количество выявленных случаев ДГР у подростков 15-17 лет резко превышает таковое у детей 14-и лет и младше. Особенно эта разница очевидна в Красноярском крае, где соотношение дети:подростки составляет 1:6,5, Алтайском крае (1:1,9), Кабардино-Балкарской Республике (1:2,25) и др. (

Таблица 13). Учитывая характерную клиническую картину истинного ДГР, а именно выраженный дефицит роста уже в дошкольном возрасте, приведенные данные статистики могут отражать как недостаточную выявляемость заболевания 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 СТГ-стимуляционных проб – то есть «прайминг». Данное обстоятельство может приводить к ложноположительным результатам стимуляционных проб.

Выявляемая разница в эпидемиологии отдельно взятого заболевания может послужить поводом прицельного анализа этих различий и совершенствования методов диагностики, лечения или методики эпидемиологических исследований, поскольку исследования в области эпидемиологии орфанных заболеваний, в частности ДГР, сложны в том числе по причине необходимости строгого следования методологии, набора пациентов для реперзентативной выборки. Также неоднозначным является сопоставление результатов исследований как между странами, так и в рамках одной страны при сравнении разных временных периодов. Связано это с тем, что критерии постановки диагноза могут существенно отличаться между странами, могут претерпевать изменения во времени, а также реальная врачебная практика может отличаться от клинических рекомендаций. Кроме того, число детей, больных приобретенными формами гипопизарного нанизма, доля которых в том же бельгийском исследовании составила 35%, зависит от многих факторов, в первую очередь от распространенности онкологических заболеваний у детей отдельной популяции, развития методов диагностики, технологий и схем лечения и так далее [19].

Выявляемая общая заболеваемость детского населения Российской Федерации за 2015 год близка к эпидемиологическим показателям ДГР в некоторых странах Западной Европы. Так, в Бельгии после 16 лет наблюдений определена распространенность в 17,9 на 100 тыс. человек детского населения (1:5600) [19]. Эпидемиологические исследования в США и в Великобритании (Шотландия) демонстрируют более высокую заболеваемость ДГР – 28,7 на 100 тыс. и 24,9 на 100 тыс. детского населения соответственно [15, 16]. Несмотря на давность этих работ, обращает на себя внимание масштабность исследования (было обследовано более 110 тыс. детей в США и более 48 тыс. детей в Великобритании).

По данным Волеводз Н.Н. [197] к 2005 году на основе регистров, составленных в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» (1999-2004), наблюдалась общая заболеваемость ДГР детей 7,5 на 100 тыс. человек детского населения. Нагаева Е.В. и коллеги докладывают о распространенности в 2013 году, которая составила 8,8 на 100 тыс. человек детского населения [178]. Очевидна

динамика заболеваемости в сторону увеличения, однако, эти данные вероятнее всего отражают повышение выявляемости и пополнение Регистра, нежели растущую заболеваемость.

К 2005 году уже обращала на себя внимание диспропорция в заболеваемости мальчиков и девочек: на 1 девочку с выявленным ДГР приходилось 1,86 мальчиков. Заболеваемость мальчиков составляла 9,5 на 100 тыс., девочек – 5,1 на 100 тыс. человек детского населения соответствующего пола [197]. В настоящем исследовании показано, что за 2008-2015 годы доля мальчиков стабильно превышает долю девочек в 2,5 раза, что статистически достоверно, соотношение по полу составляет 2,52 мальчиков на 1 девочку с расчетной общей заболеваемостью мальчиков 20,35 на 100 тыс., а девочек – 8,49 на 100 тыс. человек детского населения соответствующего пола. К 2015 году особенно выделяются Архангельская область и Республика Адыгея, где соотношение 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.

Как упоминалось выше, в Форме №12 не имеется распределения пациентов по полу, что осложняет подсчет заболевших девочек и мальчиков и расчет соотношения пациентов по полу. Поскольку данная форма статистического наблюдения является основным документом для формирования показателей заболеваемости, целесообразно дополнение ее данными по принадлежности к полу.

Приведенные данные о разнице показателей заболеваемости по полу соответствуют данным зарубежных исследователей. Так, в США, в Нидерландах и в Китае соотношение по полу (мальчики:девочки) схоже с таковым в России, и составляет 2,7:1, 2,4:1 и 2,9:1 соответственно [16, 217, 218], хотя, строго говоря, выборка в работе китайских коллег слишком мала, чтобы сделать однозначные выводы (9 мальчиков и 3 девочки). В наиболее актуальном европейском исследовании по безопасности применения ГР (European Union safety and appropriateness of growth hormone treatment in children, EU SAGhE) у детей в Нидерландах, Швеции и Бельгии совокупно выявляется соотношение 2,1:1 (1729 мальчиков и 814 девочек) [219]. Наименьшее количество мальчиков в соотношении к девочкам выявлено в работе шотландских коллег Vimpani et al. (1977) и в выборке исследователей Великобритании, вошедшей в исследование KIGS от 1994 года (1,6:1 и 1,9:1 соответственно (мальчики:девочки)) [15, 220], а наибольшее количество мальчиков в соотношении к девочкам обнаружено исследователями в Бельгии в 2004 году коллегами Thomas et al. – 4:1 (2004) [19]. Причины данного распределения по полу до конца не ясны и вызывают многочисленные дискуссии. В том числе обсуждается наличие ошибочных представлений как общества в целом, так и врача в частности, которые не позволяют вовремя (или вовсе) выявить дефицит роста у девочек. Вместе с тем учитывая величину и дизайн

исследования Lindsay et al. (1994), заключающийся в тщательном исследовании роста всех без исключения детей в нескольких школах на протяжении двух лет, можно предположить, что гендерные особенности заболеваемости ДГР все же имеются. Таким образом, гендерные особенности ДГР требуют дальнейших исследований, в том числе и в России.

4.6 Экономические аспекты терапии рГР при дефиците гормона роста у детей

4.6.1 Клиническая эффективность

В исследовании 2010 года шведских аналитиков, в котором для анализа были отобраны 4 работы по изучению клинических эффектов рГР при ДГР более чем у 5 тыс. детей, продолжительность терапии была 5,1 года [8], а средний возраст начала терапии составил 10 лет. В исследовании британских коллег продолжительность терапии составляла в среднем от 5-и до 8-и лет [143]. Кроме того, в международном исследовании, которое базировалось на анализе регистра KIGS, в шведской подгруппе продолжительность терапии составила 9,4 года [221]. В данном исследовании продолжительность терапии была 6,95 года, а медиана возраста начала терапии составила 8,96 года. Вместе с тем в данном исследовании критерием включения являлся срок лечения 6 лет и более (см. главу 2 «Материалы и организация исследования»). В дальнейшем видится целесообразным продолжить исследования для изучения медико-экономической эффективности лечения детей с ДГР, включая фактические сроки лечения.

Эффективность терапии рГР у детей в России, выраженная в разнице SDS роста между начальными и конечными показателями (Δ SDS роста), сравнима с таковой в зарубежных работах. В данном исследовании Δ SDS роста составляла 1,36 единицы SDS, в то время как в шведском исследовании Δ SDS роста в среднем определялась в 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.

Следует отметить, что при лечении детей с ДГР в России применяется стандартная доза 0,033 мг/кг/сут, что отличается от данных зарубежных исследований, в которых минимальная доза составляет 0,023 мг/кг/сут в зависимости от формы ДГР (идиопатический, парциальный ДГР, приобретенный) и от индивидуального титрования дозы по уровню ИФР-1 крови, и может

быть увеличена в зависимости от особенностей течения заболевания. Изучение вопроса титрования дозы препарата при лечении пациента с ДГР, как аспект индивидуального подхода к каждому случаю, требует отдельного внимания, дополнительных исследований в России и в последующем включения в клинические рекомендации.

4.6.2 Стоимость терапии рГР у детей с дефицитом гормона роста и экономическая эффективность программы «Семь высокочатратных нозологий»

В сравнении с показателями стоимости лечения детей с ДГР в зарубежных странах выявлена более низкая стоимость лечения в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий». Так, стоимость лечения одного ребенка в рамках программы составила 8,27 тыс. долл. США (470,68 тыс. руб.) за 6,95 года. Одной из причин такой разницы в стоимости лечения может быть применение в России оригинальных или воспроизведенных препаратов в России. Из обсуждаемой стоимости 7,1 % приходится на мониторинг и составляет в среднем 33,2 тыс. руб. (0,58 тыс. долл. США), остальная доля приходится непосредственно на лекарственную терапию и составляет 437,5 тыс. руб. (7,68 тыс. долл. США). Приведенные данные согласуются с таковыми в исследовании английских коллег, где доля мониторинга при ведении детей с ДГР составляет 7-8% [143], и немного расходятся с данным шведского исследования, где на долю мониторинга приходится 12% финансовых расходов [8].

В работе предлагается использовать новый критерий медико-экономической эффективности лечения детей с ДГР, а именно стоимость прибавленной единицы SDS роста. При анализе полученных данных выявлено, что в России данный показатель эффективности лечения ребенка с ДГР в рамках программы «Семь высокочатратных нозологий» в среднем составил 380,9 тыс. руб./1SDS (5,9 тыс. долл. США/1SDS). В связи с тем, что в ряде случаев клиническая эффективность лечения была низкой, в целях повышения точности результатов, исходные данные были модифицированы: при отрицательных значениях дельта SDS роста, этому показателю в конкретном клиническом случае присваивалось значение «0» (ΔSDS роста = 0), а стоимости лечения присваивалось значение «+ бесконечность» (руб./SDS = $+\infty$) в виду того, что лечение в рассматриваемом случае оказалось «бесконечно неэффективным» с экономической точки зрения. Таким образом, медиана стоимости одной прибавленной единицы SDS роста ощутимо меняется с соответствующим широким перцентильным разбросом и составляет 353,7 тыс. руб./1SDS [205,8; 3 554,5] (или 6,28 тыс. долл. США/1SDS [3,61; 62,43] от марта 2017 года). Эти данные указывают на необходимость обязательного проведения мониторинга клинической

эффективности терапии ДГР и выявления случаев для повторного пересмотра схемы терапии и разработки персонализированных схем лечения.

Предложенный показатель медико-экономической эффективности отличается от такового, рассчитанного в британском исследовании, выраженном в виде приростной стоимости прибавленного сантиметра конечного роста. Для расчета данного показателя британские коллеги определяли разницу между конечным ростом на фоне лечения и значением гипотетического конечного роста, которого достиг бы ребенок в условиях отсутствия лечения (за основу был взят SDS роста ребенка при постановке диагноза), что представляется недостаточно точным ввиду ухудшения ростовых показателей ребенка с течением заболевания.

В работе проведено сравнение двух программ: основной, реализуемой в рамках программы «Семь высокочастотных нозологий», и альтернативной. По итогам сопоставления выявлено, что стоимость альтернативной программы превышает стоимость основной в 2,64 раза, стоимостная разница между двумя программами составляет 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения, что указывает на экономическую обоснованность основной программы.

В случае присвоения пациенту с ДГР статуса ребенка-инвалида в отсутствии 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 ребенка-инвалида, которые несомненно повышают вышеуказанную стоимость альтернативной программы. К таким льготам относятся:

- 1) право на четыре дополнительных оплачиваемых выходных дня в месяц для ухода за ребенком-инвалидом (ст. 262 Трудового Кодекса Российской Федерации);
- 2) право на дополнительный неоплачиваемый отпуск (ст. 263 Трудового Кодекса Российской Федерации). Работнику, имеющему ребенка-инвалида в возрасте до 18 лет, коллективным договором могут устанавливаться ежегодные дополнительные отпуска без сохранения заработной платы в удобное для них время. Продолжительность дополнительного неоплачиваемого отпуска составляет до 14 календарных дней;
- 3) право на досрочное назначение трудовой пенсии. Досрочная трудовая пенсия назначается одному из родителей ребенка-инвалида, воспитывающему до достижения им возраста 8 лет. Мужчины имеют право выйти досрочно на пенсию по достижении возраста 55 лет, а женщины – по достижении возраста 50 лет, если они имеют страховой стаж соответственно не менее 20 и 15 лет (ст. 28 федерального закона от 17.12.2001 № 173-ФЗ «О трудовых пенсиях в Российской Федерации»);

- 4) право на включение в страховой стаж периода ухода за ребенком-инвалидом до достижения им 8 лет. Данный период включается в страховой стаж в том случае, если этому периоду предшествовали или за ним следовали периоды работы, за который уплачивались страховые взносы (ст.11 федерального закона от 17.12.2001 № 173-ФЗ «О трудовых пенсиях в Российской Федерации»);
- 5) право на неполное рабочее время (ст. 93 Трудовой Кодекс Российской Федерации);
- 6) направление в служебные командировки, привлечение к сверхурочной работе, работе в ночное время, выходные и нерабочие праздничные дни работников, имеющих детей-инвалидов допускается только с их письменного согласия (ст. 259 Трудовой Кодекс Российской Федерации);
- 7) налоговые льготы — удвоенный стандартный налоговый вычет для родителей детей-инвалидов (ст. 218 Налогового Кодекса Российской Федерации).

Кроме того, в отсутствии патогенетического лечения, ребенок с ДГР переходит во взрослую жизнь с выраженной низкорослостью, что с высокой долей вероятности приводит к социальной дезадаптации различной степени выраженности, низкой доли вероятности получения высшего образования, дальнейшей профессиональной реализации и вклада в экономику страны [131, 156].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинские аспекты

По результатам клинической практики на протяжении трех десятилетий очевидно, что ГР является как медицинским, так и социальным фактором в лечении и реабилитации детей с соматотропной недостаточностью. С 1985 года терапия препаратами рГР при ДГР подвергалась оптимизации, включая индивидуальный подбор дозы для ребенка в зависимости от возраста и веса, определение оптимального ритма введения препарата, руководствуясь природным циркадианным ритмом секреции гормона, а также титрование дозы в зависимости от главного критерия безопасности – ИФР-1. Вместе с тем уровень персонализации обсуждаемой терапии видится недостаточным ввиду различного состояния рецепторного аппарата ГР, чувствительности тканей и других систем к ГР, индивидуальных особенностей эффекта ГР на метаболизм. Очевидно, что рецепторный аппарат ГР у детей с ДГР сохранен, что в очередной раз доказано данным исследованием. Особенно это важно в связи с расширением к применению ГР. Препараты рГР рекомендованы при синдромальных низкорослостях (СШТ, синдром Нунан, синдром Прадера-Вилли), при внутриутробной задержке роста (ЗВУР), при идиопатической низкорослости (в США), обсуждается применение рГР у недоношенных детей. В этой связи, изучение вопросов безопасности терапии становится наиболее актуальным: наравне с наиболее оптимальными результатами лечения требуется комплексное понимание эффекта ГР на организм ребенка. Далекое не всегда результаты лечения можно считать оптимальными, как в случаях с СШТ или ЗВУР, когда пациенты вынуждены мириться с прибавкой к конечному росту в 5-7 см.

В центре настоящего исследования стоит система крови и два ее важнейших аспекта в условиях нарушения секреции ГР как в сторону дефицита, так и в сторону избытка:

- кислородтранспортная функция гемоглобина, как основополагающая для обеспечения оптимальной оксигенации тканей организма и их жизнедеятельности;
- антиоксидантная система – древнейшая система каждой живой клетки организма, обеспечивающая ей выживание в условиях агрессивных факторов.

Данное исследование продемонстрировало, что компенсаторные возможности эритроцитов и антиоксидантной системы крови человека достаточно велики. Особую стабильность антиоксидантная система продемонстрировала в детском возрасте, еще раз подтвердив безопасность терапии рГР в ростовой дозе 0,033 мг/кг/сут для детей с ДГР.

Показано также влияние ГР на эритроцитарные показатели, на морфологию эритроцитов и на функциональное состояние гемоглобина, на отдельные конкретные аспекты антиоксидантной системы в условиях дефицита и избытка ГР. Особого внимания заслуживает дальнейшее изучение недостаточного терапевтического эффекта препаратов рГР на явления анемии у детей с ДГР, а также отрицательного влияния терапии на состояние антиоксидантной системы у девочек с СШТ. Выявлено отрицательное влияние отсутствия терапии рГР на антиоксидантную систему крови у взрослых с ДГР. Наиболее выраженные изменения выявлены у взрослых с акромегалией.

Вышеперечисленные наблюдения позволяют рекомендовать оптимизацию диагностики при нарушениях секреции ГР и индивидуализации терапии препаратами рГР. Сдвиги в функциональном состоянии антиоксидантных механизмов могут являться маркером процессов, происходящих в организме в условиях патологии и лечения. Оценивая активность антиоксидантной системы крови можно судить об интенсивности патологического действия АФК и об эффективности работы антиоксидантной системы, направленной на их нейтрализацию. Оценка состояния антиоксидантной системы может помочь клиницисту оптимизировать лечение при дефиците ГР, при лечении синдромальной низкорослости и при акромегалии. Лечение детей с ДГР – это классическая модель персонализированного подхода, когда усредненный показатель дозы не дает достаточно оптимального результата, и требуется подбор индивидуального курса и доз рГР, метаболических лекарственных препаратов, витаминов и микроэлементов.

Экономические аспекты

Лечение детей с ДГР в России обеспечивается за счет средств ОМС, что обуславливает необходимость комплексного анализа данной нозологии, включая клинические, эпидемиологические и экономические аспекты терапии препаратами рГР.

Лица, больные гипофизарным нанизмом учитываются в официальной медицинской статистике (Форма №12), а также в Федеральном регистре лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей (Регистр) в порядке, установленном постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 года № 404.

По состоянию на конец 2015 года очевидны несоответствия между данными Формы №12 и Регистра как в абсолютных значениях, так и при сравнении расчетных показателей заболеваемости населения, таких как общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс.

человек населения или детского населения) и первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. человек населения или детского населения в год). Так, в Форме №12 в сравнении с Регистром учтено пациентов на 7,6% больше, а детей – меньше на 1,3%. Взрослых в Форме №12 учтено на 19,33% больше, чем в Регистре. Количество впервые включенных детей в 2015 году в Форме №12 превышает таковое в Регистре на 15,91%.

Разница общей заболеваемости между субъектами в Форме №12 достигает 26,38 раз, первичной заболеваемости – 45,39 раз, для Регистра – 114,8 и 55,25 раз соответственно. Кроме того, в ряде субъектов превышен показатель заболеваемости 10 на 100 тыс. человек населения, установленный статьей 44 № 323-ФЗ для орфанных заболеваний.

Перечисленные обстоятельства значительного разброса и высоких показателей заболеваемости в ряде субъектов, во избежание гипо- или гипердиагностики ГН у детей и подростков, требуют углубленного изучения и устранения недочетов диагностики ДГР и учета пациентов в официальной медицинской статистике и Регистре.

В целом, данные заболеваемости гипопизарным нанизмом в Российской Федерации соответствуют таковым в ряде других стран Азии и Европы. Как и во многих исследованиях в России наблюдается значительно более высокая заболеваемость мальчиков по сравнению с девочками (соотношение мальчики:девочки составляет 2,5:1). В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные, объясняющие выявленное гендерное распределение. Поэтому данная проблематика требует детального рассмотрения как с точки зрения выявления ДГР девочек (предрассудки родителей или врача), так и с точки зрения влияния гендерных и генетических факторов на процессы роста.

Крайне низкие значения показателей заболеваемости взрослого населения свидетельствуют о необходимости введения адекватного учета данной категории лиц как в Форме №12, так и в Регистре. Поскольку ДГР является редким заболеванием с дорогостоящим лечением, каждый неучтенный случай имеет значение.

Различия сведений по численности больных и другой информации, содержащейся в формах федерального статистического наблюдения и в Регистре, невозможно объяснить только правом пациентов свободного входа и выхода из Регистра. Это подтверждается данными о численности пациентов детского возраста в Регистре (4132 чел.), превышающей абсолютное число детей по данным Формы №12 (4077 чел.) на 55 человек. Становится очевидной необходимость конкретизации правил ведения Регистра как для оператора, так и для региональных уполномоченных органов. Это касается, в первую очередь, порядка включения и исключения пациентов из Регистра после окончания медикаментозного лечения или лечения

ростовой дозой препарата, данных об изменении роста, полученной дозе лекарственного препарата.

В настоящее время ведение Регистра осуществляется для планирования и расходования финансовых средств, направляемых на закупку необходимых лекарственных препаратов для обеспечения ими больных по месту жительства. Вместе с тем Регистр может стать важным источником информации для исследования различных параметров гипофизарного нанизма и его лечения.

Учитывая эпидемиологию гипофизарного нанизма, подтверждаемую статистикой, а также зависимость результатов терапии данной патологии от ранней диагностики и своевременно начатого медикаментозного лечения, требуется расширить функциональную составляющую Регистра, ресурс которого позволил бы использовать его как инструмент методического сопровождения и контроля качества лечения в рамках диспансерного наблюдения больных гипофизарным нанизмом.

При сравнении двух программ ведения ребенка с ДГР – основной и альтернативной – показано, что стоимость альтернативной программы выше стоимости основной в 2,7 раза. Стоимостная разница между двумя программами составляет 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения, что указывает на экономическую обоснованность основной программы.

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 ребенка-инвалида, которые несомненно повышают вышеуказанную стоимость альтернативной программы.

Данное исследование отчетливо демонстрирует необходимость медико-экономических исследований в сфере здравоохранения. Аналитические работы такого типа должны стать одним из основных инструментов для принятия обоснованных и прозрачных решений органами государственной власти. Несомненно, методология требует дальнейшей разработки и развития, включения результатов исследования качества жизни пациентов, показателей QALY и DALY и возможно других критериев, актуальных для российской действительности. Анализ эффективности медицинских программ видится особенно актуальным в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [160], где определены государственные гарантии медицинской помощи, предоставляемой населению бесплатно за счет средств бюджетов всех уровней, средств обязательного медицинского страхования и других поступлений. Проведение медико-экономических исследований

потенциально может оптимизировать управление ресурсами, в первую очередь финансовыми, в случае необходимости перенаправлять их на наиболее эффективные медицинские программы и, таким образом, обеспечить повышение качества оказываемой медицинской помощи населению.

Выводы

На основе проведенного исследования антиоксидантной системы крови, свойств форменных элементов крови на фоне различных форм нарушения секреции гормона роста, а также на основе проведения медико-экономического анализа терапии ДГР препаратами рГР у детей в Российской Федерации в рамках программы «Семь высокочувствительных нозологий», можно сделать следующие 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

В связи с наблюдениями о наибольшей выраженности отрицательного влияния ятрогенно созданного избытка ГР на состояние антиоксидантной системы крови у девочек с СШТ во время лечения и эндогенного избытка ГР у взрослых с акромегалией до начала лечения, а также беря во внимание проблемы учета заболеваемости целесообразным:

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 сокращений

АТФ – аденозин-три-фосфат

АФК – активные формы кислорода

ДГР – дефицит гормона роста

ГН – гипофизарный нанизм

ГР – гормон роста

ИЛ-6 – интерлекин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

ИФРСБ-3 – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1

КР – комбинационное рассеяние

КТ – компьютерная томография

ЛИМ – лазерная интерференсная микроскопия

МДА – малоновый диальдегид

МИ – морфологический индекс

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОААП – общая антиоксидантная активность плазмы

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОРХ – оптическая разница хода

рГР – рекомбинантный гормон роста

СД – сахарный диабет

СИАГ – семейная изолированная аденома гипофиза

СКР – спектроскопия комбинационного рассеяния

СОД – супероксиддисмутаза

СРБ – С-реактивный белок

СТГ – соматотропный гормон

СШТ – синдром Шерешевского-Тернер

ТБК-АП – продукты, ассоциированные с 2-тиобарбитуровой кислотой

ТТГ – тиреотропный гормон

ФЗ – федеральный закон

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФР – факторы риска

ЦП – церулоплазмин

BMD – bone mass density

НОМА – homeostatic model assessment

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NO – оксид азота

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A

SDS – standard deviation score

TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Список литературы

1. Wit J.M., et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation //Growth Horm IGF Res. 2008. 18. № 2. С. 89-110.
2. Loche S., et al. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children //Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014. 19. № 1. С. 1-7.
3. **Morón Ú.M., Castilla-Cortázar I.** Protection Against Oxidative Stress and “IGF-I Deficiency Conditions”: 2012. 116 с.
4. О федеральном бюджете на 2007 год: Федеральный закон от 19.12.2006 № 238 (ред. от 17.07.2007 № 132-ФЗ «О внесении изменений в федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год»). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
5. О порядке ведения федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей: приказ Минздрава и соц. развития Российской Федерации от 04.04.2008 № 162н (утратил силу в связи с изданием Приказа Минздрава России от 15.02.2013 № 69н). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
6. О мерах реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 404 «Об утверждении правил ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей»: приказ Минздрава и соц. развития Российской Федерации от 15.02.2013 № 69н. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
7. Lipworth W.L., et al. Drug policy at the margins: the case of growth hormone replacement for adults with severe growth hormone deficiency //Med J Aust. 2012. 197. № 4. С. 204-205.
8. Christensen T., et al. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden //J Med Econ. 2010. 13. № 1. С. 168-178.
9. Christensen T., et al. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age //Clin Ther. 2010. 32. № 6. С. 1068-1082.
10. Phillips C. What is cost-effectiveness? //What is...? 2009. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Cost-effect.pdf> (дата обращения: 05.04.2017)
11. **Дедов И.И., Петеркова В.А.** Детская эндокринология: Руководство. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 595 с.
12. Rosenbloom A.L. Idiopathic short stature: conundrums of definition and treatment //Int J Pediatr Endocrinol. 2009. 2009. № С. 470378.
13. Blum W.F., et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency //Eur J Endocrinol. 2014. 170. № 1. С. 13-21.
14. Child C.J., et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes //Eur J Endocrinol. 2016. 174. № 5. С. 669-679.
15. Vimpani G.V., et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency //Br Med J. 1977. 2. № 6084. С. 427-430.

16. Lindsay R., et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency //J Pediatr. 1994. 125. № 1. C. 29-35.
17. Sizonenko P.C., et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency //Growth Horm IGF Res. 2001. 11. № 3. C. 137-165.
18. Pfaffle R., Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011. 25. № 1. C. 43-60.
19. Thomas M., et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001 //Eur J Endocrinol. 2004. 151. № 1. C. 67-72.
20. Blizzard R.M. History of growth hormone therapy //Indian J Pediatr. 2012. 79. № 1. C. 87-91.
21. Grasner J.T., Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing //Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013. 27. № 3. C. 293-306.
22. Gola M., et al. Clinical review: Growth hormone and cardiovascular risk factors //J Clin Endocrinol Metab. 2005. 90. № 3. C. 1864-1870.
23. Rosen T., Bengtsson B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism //Lancet. 1990. 336. № 8710. C. 285-288.
24. Gazzaruso C., et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update //J Clin Endocrinol Metab. 2014. 99. № 1. C. 18-29.
25. Deepak D., et al. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency //Growth Horm IGF Res. 2010. 20. № 3. C. 220-225.
26. Bollerslev J., et al. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency //Eur J Endocrinol. 2006. 154. № 4. C. 537-543.
27. Gonzalez-Duarte D., et al. Measurement of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with hypopituitarism and severe deficiency adult growth hormone deficiency //Pituitary. 2012. 15. № 4. C. 589-597.
28. Rietzschel E., De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: universal prognostic and causative biomarker in heart disease? //Biomark Med. 2012. 6. № 1. C. 19-34.
29. Siti H.N., Kamisah Y., Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review) //Vascul Pharmacol. 2015. № C. 1-17.
30. Bisioendial R.J., et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease //Eur Heart J. 2010. 31. № 17. C. 2087-2091.
31. Hu G., et al. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective finnish study //J Clin Endocrinol Metab. 2009. 94. № 6. C. 2099-2105.
32. Yang T., et al. C-reactive protein concentration as a significant correlate for metabolic syndrome: a Chinese population-based study //Endocrine. 2013. 43. № 2. C. 351-359.
33. Ukropec J., et al. Adipokine protein expression pattern in growth hormone deficiency predisposes to the increased fat cell size and the whole body metabolic derangements //J Clin Endocrinol Metab. 2008. 93. № 6. C. 2255-2262.
34. Libby P. Inflammation in atherosclerosis //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012. 32. № 9. C. 2045-2051.
35. Wong B.W., et al. The biological role of inflammation in atherosclerosis //Can J Cardiol. 2012. 28. № 6. C. 631-641.
36. Andiran N., Yordam N. TNF-alpha levels in children with growth hormone deficiency and the effect of long-term growth hormone replacement therapy //Growth Horm IGF Res. 2007. 17. № 2. C. 149-153.
37. Serri O., et al. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy //J Clin Endocrinol Metab. 1999. 84. № 1. C. 58-63.

38. Steyers C.M., 3rd, Miller F.J., Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases //Int J Mol Sci. 2014. 15. № 7. C. 11324-11349.
39. Siervo M., et al. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) //Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011. 21. № 1. C. 1-10.
40. Krzyzanowska K., et al. Circulating ADMA concentrations are elevated in hypopituitary adults with and without growth hormone deficiency //Eur J Clin Invest. 2005. 35. № 3. C. 208-213.
41. Setola E., et al. Effects of growth hormone treatment on arginine to asymmetric dimethylarginine ratio and endothelial function in patients with growth hormone deficiency //Metabolism. 2008. 57. № 12. C. 1685-1690.
42. Hoffman R.P. Growth hormone (GH) treatment does not restore endothelial function in children with GH deficiency //J Pediatr Endocrinol Metab. 2008. 21. № 4. C. 323-328.
43. Svensson J., et al. Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults //J Clin Endocrinol Metab. 2002. 87. № 5. C. 2121-2127.
44. Chrisoulidou A., et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults //J Clin Endocrinol Metab. 2000. 85. № 10. C. 3762-3769.
45. Gotherstrom G., et al. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults //J Clin Endocrinol Metab. 2007. 92. № 4. C. 1442-1445.
46. Gotherstrom G., et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices //J Clin Endocrinol Metab. 2001. 86. № 10. C. 4657-4665.
47. Giavoli C., et al. Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy //Metabolism. 2004. 53. № 6. C. 740-743.
48. Svensson J., Sunnerhagen K.S., Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength //J Clin Endocrinol Metab. 2003. 88. № 5. C. 2061-2069.
49. van der Klaauw A.A., et al. Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency //Eur J Endocrinol. 2006. 155. № 5. C. 701-708.
50. Gibney J., et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients //J Clin Endocrinol Metab. 1999. 84. № 8. C. 2596-2602.
51. Appelman-Dijkstra N.M., et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review //Eur J Endocrinol. 2013. 169. № 1. C. R1-14.
52. Spielhagen C., et al. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database //Growth Horm IGF Res. 2011. 21. № 1. C. 1-10.
53. **Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В.** Лекции по медицинской биофизике: Учебное пособие. М.: Издательство Московского Университета, 2007. 432 с.
54. Kerr M.E., Bender C.M., Monti E.J. An introduction to oxygen free radicals //Heart Lung. 1996. 25. № 3. C. 200-209; quiz 210-201.
55. Tsan M.F., White J.E., Wong G.H. D-factor and growth hormone enhance tumor necrosis factor-induced increase of Mn superoxide dismutase mRNA and oxygen tolerance //Cytokine. 1992. 4. № 2. C. 101-105.
56. Hauck S.J., Bartke A. Effects of growth hormone on hypothalamic catalase and Cu/Zn superoxide dismutase //Free Radic Biol Med. 2000. 28. № 6. C. 970-978.
57. Hauck S.J., et al. Antioxidant enzymes, free-radical damage, and response to paraquat in liver and kidney of long-living growth hormone receptor/binding protein gene-disrupted mice //Horm Metab Res. 2002. 34. № 9. C. 481-486.
58. Brown-Borg H., et al. Mitochondrial oxidant generation and oxidative damage in Ames dwarf and GH transgenic mice //J Am Aging Assoc. 2001. 24. № 3. C. 85-96.

59. Brown-Borg H.M., et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes //Exp Biol Med (Maywood). 2002. 227. № 2. C. 94-104.
60. Csiszar A., et al. Endothelial function and vascular oxidative stress in long-lived GH/IGF-deficient Ames dwarf mice //Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008. 295. № 5. C. H1882-1894.
61. Ungvari Z., et al. Free radical production, antioxidant capacity, and oxidative stress response signatures in fibroblasts from Lewis dwarf rats: effects of life span-extending peripubertal GH treatment //J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011. 66. № 5. C. 501-510.
62. Bailey-Downs L.C., et al. Growth hormone and IGF-1 deficiency exacerbate high-fat diet-induced endothelial impairment in obese Lewis dwarf rats: implications for vascular aging //J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012. 67. № 6. C. 553-564.
63. Evans L.M., et al. The effect of GH replacement therapy on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency //Eur J Endocrinol. 2000. 142. № 3. C. 254-262.
64. Scacchi M., et al. Increased lipid peroxidation in adult GH-deficient patients: effects of short-term GH administration //J Endocrinol Invest. 2006. 29. № 10. C. 899-904.
65. Kokoszko A., Karbownik M., Lewinski A. Increased lipid peroxidation in growth hormone-deficient adult patients //Neuro Endocrinol Lett. 2006. 27. № 1-2. C. 225-230.
66. Karbownik-Lewinska M., et al. GH replacement reduces increased lipid peroxidation in GH-deficient adults //Clin Endocrinol (Oxf). 2008. 68. № 6. C. 957-964.
67. Mohn A., et al. Alterations in the oxidant-antioxidant status in prepubertal children with growth hormone deficiency: effect of growth hormone replacement therapy //Clin Endocrinol (Oxf). 2005. 63. № 5. C. 537-542.
68. Smith J.C., et al. Effects of GH on lipid peroxidation and neutrophil superoxide anion-generating capacity in hypopituitary adults with GH deficiency //Clin Endocrinol (Oxf). 2002. 56. № 4. C. 449-455.
69. Daly A.F., Tichomirowa M.A., Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009. 23. № 5. C. 543-554.
70. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary //J Clin Invest. 2003. 112. № 11. C. 1603-1618.
71. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy //Eur J Endocrinol. 2014. 170. № 1. C. R31-41.
72. Rajasoorya C., et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly //Clin Endocrinol (Oxf). 1994. 41. № 1. C. 95-102.
73. Lamberts S.W., et al. The value of plasma prolactin levels in the prediction of the responsiveness of growth hormone secretion to bromocriptine and TRH in acromegaly //Eur J Clin Invest. 1982. 12. № 2. C. 151-155.
74. Scheithauer B.W., et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases //Mayo Clin Proc. 1990. 65. № 4. C. 461-474.
75. Vidal S., et al. Reversible transdifferentiation: interconversion of somatotrophs and lactotrophs in pituitary hyperplasia //Mod Pathol. 2001. 14. № 1. C. 20-28.
76. Andersen M., et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas //Eur J Endocrinol. 2003. 149. № 1. C. 17-22.
77. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly //J Clin Endocrinol Metab. 2004. 89. № 2. C. 667-674.
78. Orme S.M., et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group //J Clin Endocrinol Metab. 1998. 83. № 8. C. 2730-2734.
79. Melmed S., et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications //Pituitary. 2013. 16. № 3. C. 294-302.
80. Gurnell M., Powlson A.S. Cardiovascular Disease and Sleep Disordered Breathing in Acromegaly //Neuroendocrinology. 2015. № C. 1-21.
81. Brown-Borg H.M. Hormonal control of aging in rodents: the somatotrophic axis //Mol Cell Endocrinol. 2009. 299. № 1. C. 64-71.

82. Brown-Borg H.M., Rakoczy S.G. Growth hormone administration to long-living dwarf mice alters multiple components of the antioxidative defense system // *Mech Ageing Dev.* 2003. 124. № 10-12. C. 1013-1024.
83. Hauck S.J., Bartke A. Free radical defenses in the liver and kidney of human growth hormone transgenic mice: possible mechanisms of early mortality // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001. 56. № 4. C. B153-162.
84. Nishizawa H., et al. Enhanced oxidative stress in GH-transgenic rat and acromegaly in humans // *Growth Horm IGF Res.* 2012. 22. № 2. C. 64-68.
85. da Rosa C.E., et al. Genotype-dependent gene expression profile of the antioxidant defense system (ADS) in the liver of a GH-transgenic zebrafish model // *Transgenic Res.* 2011. 20. № 1. C. 85-89.
86. Rosa C.E., et al. Metabolic rate and reactive oxygen species production in different genotypes of GH-transgenic zebrafish // *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2008. 149. № 1. C. 209-214.
87. Anagnostis P., et al. Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly // *Horm Metab Res.* 2013. 45. № 4. C. 314-318.
88. Ozkan C., et al. Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly // *Pituitary.* 2015. 18. № 5. C. 621-629.
89. Brun J.F. Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology: potential pathophysiological meaning // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002. 26. № 2. C. 63-79.
90. Sohmiya M., Kato Y. Effect of long-term administration of recombinant human growth hormone (rhGH) on plasma erythropoietin (EPO) and haemoglobin levels in anaemic patients with adult GH deficiency // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001. 55. № 6. C. 749-754.
91. Christ E.R., et al. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. 82. № 9. C. 2985-2990.
92. Ramos S.B., et al. The effects of short term recombinant human growth hormone (rhGH) on blood rheology in healthy young males // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011. 47. № 2. C. 121-129.
93. Engstrom K.G., Ohlsson L., Oscarsson J. Effect of hypophysectomy and growth hormone substitution on red blood cell morphology and filterability in rats // *J Lab Clin Med.* 1990. 116. № 2. C. 196-205.
94. Mityanina V.A., et al. Oxygen-binding characteristics of erythrocyte in children with type I diabetes mellitus of different duration // *Bull Exp Biol Med.* 2012. 153. № 4. C. 508-512.
95. Yusipovich A.I., et al. Changes in the state of hemoglobin in patients with coronary heart disease and patients with circulatory failure // *Bull Exp Biol Med.* 2013. 155. № 2. C. 233-235.
96. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging // *Front Physiol.* 2014. 5. № C. 84.
97. **Титов В.Н.** Биологические функции, биологические реакции и патогенез артериальной гипертензии: Ржев: Триада, 2009. 439 с.
98. Yetik-Anacak G., Catravas J.D. Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease // *Vascul Pharmacol.* 2006. 45. № 5. C. 268-276.
99. Simmonds M.J., Detterich J.A., Connes P. Nitric oxide, vasodilation and the red blood cell // *Biorheology.* 2014. 51. № 2-3. C. 121-134.
100. Singel D.J., Stamler J.S. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // *Annu Rev Physiol.* 2005. 67. № C. 99-145.
101. Kleinbongard P., et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase // *Blood.* 2006. 107. № 7. C. 2943-2951.
102. Ulker P., et al. Nitric oxide generated by red blood cells following exposure to shear stress dilates isolated small mesenteric arteries under hypoxic conditions // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013. 54. № 4. C. 357-369.
103. Owusu B.Y., et al. Effects of erythrocyte aging on nitric oxide and nitrite metabolism // *Antioxid Redox Signal.* 2013. 19. № 11. C. 1198-1208.

104. Bizjak D.A., et al. Increase in Red Blood Cell-Nitric Oxide Synthase Dependent Nitric Oxide Production during Red Blood Cell Aging in Health and Disease: A Study on Age Dependent Changes of Rheologic and Enzymatic Properties in Red Blood Cells //PLoS One. 2015. 10. № 4. C. e0125206.
105. Mesquita R., et al. Nitric oxide effects on human erythrocytes structural and functional properties--an in vitro study //Clin Hemorheol Microcirc. 2002. 27. № 2. C. 137-147.
106. Stepuro T.L., Zinchuk V.V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity //J Physiol Pharmacol. 2006. 57. № 1. C. 29-38.
107. Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010. 30. № 12. C. 2311-2316.
108. Maiolino G., et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts //Mediators Inflamm. 2013. 2013. № C. 714653.
109. Galli F., et al. Protein thiols and glutathione influence the nitric oxide-dependent regulation of the red blood cell metabolism //Nitric Oxide. 2002. 6. № 2. C. 186-199.
110. Fujii T., et al. Redox capacity of cells affects inactivation of glutathione reductase by nitrosative stress //Arch Biochem Biophys. 2000. 378. № 1. C. 123-130.
111. Lopes de Almeida J.P., Oliveira S., Saldanha C. Erythrocyte as a biological sensor //Clin Hemorheol Microcirc. 2012. 51. № 1. C. 1-20.
112. Bondy C.A. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group //J Clin Endocrinol Metab. 2007. 92. № 1. C. 10-25.
113. Marchini A., Rappold G., Schneider K.U. SHOX at a glance: from gene to protein //Arch Physiol Biochem. 2007. 113. № 3. C. 116-123.
114. Leka S.K., et al. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene //Hormones (Athens). 2006. 5. № 2. C. 107-118.
115. Oliveira C.S., Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome //Endocrinol Nutr. 2011. 58. № 8. C. 433-442.
116. Pirazzoli P., et al. Reduced spontaneous growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome //Acta Paediatr. 1999. 88. № 6. C. 610-613.
117. Freriks K., et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome //J Clin Endocrinol Metab. 2011. 96. № 9. C. E1517-1526.
118. Price W.H., et al. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome //J Epidemiol Community Health. 1986. 40. № 2. C. 97-102.
119. Pirgon O., et al. Atherogenic lipid profile and systolic blood pressure are associated with carotid artery intima-media thickness in children with Turner syndrome //J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2008. 1. № 2. C. 62-71.
120. Malcom G.T., Oalman M.C., Strong J.P. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth //Ann N Y Acad Sci. 1997. 817. № C. 179-188.
121. O'Gorman C.S., et al. Impaired endothelial function in pediatric patients with turner syndrome and healthy controls: a case-control study //Int J Pediatr Endocrinol. 2012. № 1. C. 5.
122. Ostberg J.E., et al. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction //J Clin Endocrinol Metab. 2005. 90. № 9. C. 5161-5166.
123. De Groote K., et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment //J Hypertens. 2015. 33. № 7. C. 1342-1351.
124. Soto M.E., et al. Analysis of oxidative stress enzymes and structural and functional proteins on human aortic tissue from different aortopathies //Oxid Med Cell Longev. 2014. 2014. № C. 694-760.
125. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children //Arch Dis Child. 2012. 97. № 1. C. 63-68.
126. Irzyniec T.J., Jez W. The influence of hormonal replacement and growth hormone treatment on the lipids in Turner syndrome //Gynecol Endocrinol. 2014. 30. № 3. C. 250-253.

127. Divall S.A., Radovick S. Growth Hormone and Treatment Controversy; Long Term Safety of rGH //Curr Pediatr Rep. 2013. 1. № 2. С. 128-132.

128. Дедов И.И., et al. Эффективность и безопасность применения растворимой формы препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста //Проблемы Эндокринологии. 2011. 57. № 5. С. 30-37.

129. Шандин А.Н., et al. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью //Проблемы Эндокринологии. 2010. 56. № 6. С. 14-23.

130. Phillips C. What is QALY? //What is...? series. 2009. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/qaly.pdf> (дата обращения: 05.04.2017)

131. Нагаева Е.В. Гормон роста - 20 лет применения //Проблемы Эндокринологии. 2011. 57. № 1. С. 71-79.

132. Bullinger M., et al. Health-related quality of life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2: available results and future directions //Horm Res. 2009. 72. № 2. С. 74-81.

133. Stochholm K., et al. Mortality and socioeconomic status in adults with childhood onset GH deficiency (GHD) is highly dependent on the primary cause of GHD //Eur J Endocrinol. 2012. 167. № 5. С. 663-670.

134. Sanmarti A., et al. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group //Eur J Endocrinol. 1999. 141. № 5. С. 481-489.

135. Al M.J. Cost-effectiveness acceptability curves revisited //Pharmacoeconomics. 2013. 31. № 2. С. 93-100.

136. King J.T., Jr., et al. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: implications for societal health care resource allocation //Med Decis Making. 2005. 25. № 6. С. 667-677.

137. Kenkel D. WTP- and QALY-Based Approaches to Valuing Health for Policy: Common Ground and Disputed Territory //Environmental & Resource Economics. 2006. 34. № 3. С. 419-437.

138. Persson U., Hjelmgren J. [Health services need knowledge of how the public values health] //Lakartidningen. 2003. 100. № 43. С. 3436-3437.

139. Capalbo D., et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency //Minerva Endocrinol. 2012. 37. № 4. С. 379-389.

140. Hakkaart-van Roijen L., et al. The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency //Pharmacoeconomics. 1998. 14. № 4. С. 395-403.

141. Ehrnborg C., et al. Cost of illness in adult patients with hypopituitarism //Pharmacoeconomics. 2000. 17. № 6. С. 621-628.

142. Kelnar C.J. Which children should receive growth hormone treatment. Cost-benefit analysis is the key //Arch Dis Child. 2000. 83. № 2. С. 176-178.

143. Bryant J., et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation //Health Technol Assess. 2002. 6. № 18. С. 1-168.

144. Bolin K., et al. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin(R)) in hypopituitary adults in Sweden //Cost Eff Resour Alloc. 2013. 11. № 1. С. 24.

145. Bansback N., et al., *Clinical and cost-effectiveness of recombinant growth hormone (somatropin) in adults*. 2002, National Institute for Clinical Excellence: United Kingdom.

146. Geisler A., et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment //Horm Res Paediatr. 2012. 78. № 2. С. 94-99.

147. Ravens-Sieberer U., Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results //Qual Life Res. 1998. 7. № 5. С. 399-407.

148. Winkler J., Stolzenberg H. Social class index in the Federal Health Survey //Gesundheitswesen. 1999. 61. № 1. С. 178-183.

149. Tanaka T., et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study //Clin Pediatr Endocrinol. 2014. 23. № 3. С. 83-92.

150. Bordin I.A., et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions //Cad Saude Publica. 2013. 29. № 1. С. 13-28.

151. Oswiecimska J.M., et al. Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency //Neuro Endocrinol Lett. 2014. 35. № 8. С. 676-683.

152. McHorney C.A., et al. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups //Med Care. 1994. 32. № 1. С. 40-66.

153. Andrews G., Slade T. Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10) //Aust N Z J Public Health. 2001. 25. № 6. С. 494-497.

154. Rosen R., et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function //J Sex Marital Ther. 2000. 26. № 2. С. 191-208.

155. Abdo C.H. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction //J Sex Med. 2007. 4. № 2. С. 382-389.

156. Kao K.T., Stargatt R., Zacharin M. Adult Quality of Life and Psychosocial Outcomes of Childhood Onset Hypopituitarism //Horm Res Paediatr. 2015. 84. № 2. С. 94-101.

157. Quitmann J.H., et al. [Quality of life of young adults after a growth hormone therapy with childhood onset] //Dtsch Med Wochenschr. 2014. 139. № 46. С. 2335-2338.

158. Radcliffe D.J., et al. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children //Pharmacoeconomics. 2004. 22. № 8. С. 499-524.

159. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 05.04.2017).

160. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017): Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

161. Об утверждении правил предоставления в 2007 году субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на осуществление организационных мероприятий по обеспечению граждан лекарственными средствами, предназначенными для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолойкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства Российской Федерации от 04.12.2007 № 840. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

162. О перечне централизованнокупаемых за счет федерального бюджета лекарственных средств: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 02.10.2007 № 1328-П. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

163. О федеральном бюджете на 2008 год и на плановый период 2009 и 2010 годов Федеральный закон от 24.07.2007 № 198-ФЗ (ред. от 22.07.2008 № 122-ФЗ «О внесении изменений в федеральный закон «О федеральном бюджете на 2008 год и плановый период 2009 и 2010 годов»). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

164. О федеральном бюджете на 2009 год и на плановый период 2010 и 2011 годов: Федеральный закон от 24.11.2008 № 204-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

165. О федеральном бюджете на 2010 год и на плановый период 2011 и 2012 годов: Федеральный закон от 02.12.2009 № 308-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

166. О федеральном бюджете на 2011 год и на плановый период 2012 и 2013 годов: Федеральный закон от 13.12.2010 № 357-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

167. О федеральном бюджете на 2012 год и на плановый период 2013 и 2014 годов: Федеральный закон от 30.11.2011 № 371-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

168. О федеральном бюджете на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов: Федеральный закон от 3.12.2012 № 216-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

169. О федеральном бюджете на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов: Федеральный закон от 02.12.2013 № 349-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

170. О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов: Федеральный закон от 01.12.2014 № 384-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

171. О федеральном бюджете на 2016 год: Федеральный закон от 14.12.2015 № 359-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

172. О централизованной закупке в 2008 и 2009 годах лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолойкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства Российской Федерации от 17.10.2007 № 682. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

173. О внесении изменений в Постановление правительства Российской Федерации от 17.10.2007 № 682: постановление Правительства Российской Федерации от 14.02.2009 № 115. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

174. О закупках в 2011 году лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными заболеваниями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2010 № 961. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

175. О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2011 № 1155. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

176. Об утверждении правил ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 404. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

177. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 № 2724-р. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

178. Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии": Сборник тезисов. Москва: ООО «УП ПРИНТ», 2017. 548 с.
179. Gedde M.M., Yang E., Huestis W.H. Shape response of human erythrocytes to altered cell pH //Blood. 1995. 86. № 4. С. 1595-1599.
180. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society //J Clin Endocrinol Metab. 2000. 85. № 11. С. 3990-3993.
181. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями: Москва: Практика, 2014. 442 с.
182. Marshall W.A., Tanner J.M. Growth and physiological development during adolescence //Annu Rev Med. 1968. 19. № С. 283-300.
183. Zachmann M., et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies //Helv Paediatr Acta. 1974. 29. № 1. С. 61-72.
184. Tanner J.M., Whitehouse R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty //Arch Dis Child. 1976. 51. № 3. С. 170-179.
185. Yusipovich A.I., et al. Laser interference microscopy in erythrocyte study //J. Appl. Phys. 2009. 105. № 10. С. 102037.
186. Pankratova M.S., et al. Особенности кислородного и антиоксидантного статуса крови на фоне заместительной терапии гормоном роста у детей с соматотропной недостаточностью //Проблемы Эндокринологии. 2012. 58. № 5. С. 10-15.
187. Sun M., Zigman S. An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autoxidation //Anal Biochem. 1978. 90. № 1. С. 81-89.
188. Aebi H. Catalase in vitro //Methods Enzymol. 1984. 105. № 1. С. 121-126.
189. Сиверина О.Б., et al. Метод количественного определения церулоплазмينا //Лабораторное дело. 1986. 10. № С. 618-621.
190. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent //Anal Biochem. 1968. 25. № 1. С. 192-205.
191. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой //Вопросы медицинской химии. 1987. № 1. С. 118-121.
192. Benzie I.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay //Anal Biochem. 1996. 239. № 1. С. 70-76.
193. **Медик В.А., Токмачев М.С.** Руководство по статистике здоровья и здравоохранения: Руководство. М.: Медицина, 2006. 528 с.
194. Geffner M., et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database) //J Clin Endocrinol Metab. 2004. 89. № 11. С. 5435-5440.
195. Qi W., et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy on carbohydrate, lipid and protein metabolisms of children with Turner syndrome //Pak J Med Sci. 2014. 30. № 4. С. 731-734.
196. Lazar L., Phillip M. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate? //Horm Res Paediatr. 2010. 73. № 4. С. 299-302.
197. **Волеводз Н.Н.** Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.03 - Эндокринология / Эндокринологический Научный Центр. Москва, Россия, 2005.
198. О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации: Федеральный закон от 15.12.2001 № 166-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
199. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации: Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).

200. О государственной социальной помощи: Федеральный закон от 17.07.1999 №178-ФЗ. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
201. О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы: Указ Президента Российской Федерации от 26.02.2013 № 175. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения: 05.04.2017).
202. Le Roith D., et al. The somatomedin hypothesis: 2001 //Endocr Rev. 2001. 22. № 1. С. 53-74.
203. Valerio G., et al. Assessment of red blood cell indices in growth-hormone-treated children //Horm Res. 1997. 47. № 2. С. 62-66.
204. Wranne B., et al. Tissue oxygenation and muscular substrate turnover in two subjects with high hemoglobin oxygen affinity //J Clin Invest. 1983. 72. № 4. С. 1376-1384.
205. Kwasiborski P.J., et al. [Role of hemoglobin affinity to oxygen in adaptation to hypoxemia] //Pol Merkur Lekarski. 2010. 28. № 166. С. 260-264.
206. Cavallo L., Gurrado R. Endogenous growth hormone secretion does not correlate with growth in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome //J Pediatr Endocrinol Metab. 1999. 12. № 5. С. 623-627.
207. Jez W., Irzyniec T. [The values of peripheral blood cell count parameters in women with Turner's syndrome] //Pol Merkur Lekarski. 2010. 29. № 172. С. 247-249.
208. Viallat A., Abkarian M. Red blood cell: from its mechanics to its motion in shear flow //Int J Lab Hematol. 2014. 36. № 3. С. 237-243.
209. Rudenko S.V. Erythrocyte morphological states, phases, transitions and trajectories //Biochim Biophys Acta. 2010. 1798. № 9. С. 1767-1778.
210. Owen J.S., et al. Erythrocyte echinocytosis in liver disease. Role of abnormal plasma high density lipoproteins //J Clin Invest. 1985. 76. № 6. С. 2275-2285.
211. Tappayuthpijarn P., et al. Effect of Allium ascalonicum on erythrocyte shape in induced hypercholesterolemia rabbits //J Med Assoc Thai. 1989. 72. № 8. С. 448-451.
212. Connes P., Boucher J.H. Echinocytosis in athletes with exercise-induced hypoxemia //Clin Hemorheol Microcirc. 2010. 44. № 2. С. 107-114.
213. Lopez-Avila V., Robinson W., Lokits K. Ceruloplasmin levels in human sera from various diseases and their correlation with patient's age and gender //Health. 2009. 1. № 1. С. 104-110.
214. Mancini A., et al. Comparison of plasma antioxidant levels in middle-aged and old male with idiopathic osteoporosis: preliminary data //Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014. 18. № 14. С. 2013-2019.
215. Singh K., et al. Alterations in Lipid Peroxidation and Certain Antioxidant Enzymes in Different Age Groups under Physiological Conditions //Journal of human ecology. 2009. 27. № 2. С. 143-147.
216. Gautam N., et al. Document heading //Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012. 2. № 1 Supplement. С. S423-S428.
217. Steendijk R. Diagnostic and aetiologic features of idiopathic and symptomatic growth hormone deficiency in the Netherlands. A survey of 176 children //Helv Paediatr Acta. 1980. 35. № 2. С. 129-139.
218. Bao X.L., et al. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing //Chin Med J (Engl). 1992. 105. № 5. С. 401-405.
219. Savendahl L., et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study //J Clin Endocrinol Metab. 2012. 97. № 2. С. E213-217.
220. Price D.A., et al. Biosynthetic human growth hormone treatment in the UK: an audit of current practice. Kabi Pharmacia International Growth Study //Arch Dis Child. 1994. 71. № 3. С. 266-271.

221. Cutfield W., et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board //Acta Paediatr Suppl. 1999. 88. № 428. C. 72-75.