

Заболеваемость гипопизарным нанизмом в Российской Федерации по данным официальной медицинской статистики и Регистра пациентов с гипопизарным нанизмом

М.В. ВОРОНЦОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Лечение детей с гипопизарным нанизмом в России обеспечивается бюджетными средствами, что обуславливает необходимость комплексного анализа данной нозологии, включая ее клинические и эпидемиологические аспекты, а также экономические вопросы терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР).

Цель исследования — оценить общую и первичную заболеваемости гипопизарным нанизмом среди детского, взрослого и всего населения Российской Федерации.

Материал и методы. Лица с гипопизарным нанизмом учитываются в официальной медицинской статистике (форме №12), а также в Федеральном Регистре «7 высокостатратных нозологий» (Регистр). Областью исследования явилась вся территория России.

Результаты. По данным формы №12, общая заболеваемость по обращаемости среди детского населения составляет 14,38 на 100 тыс., а для всего населения России — 4,94 на 100 тыс., тогда как при расчетах гипотетической общей заболеваемости, по данным Регистра, она составила для детей 14,57 на 100 тыс., а для всего населения России — 4,56 на 100 тыс. Первичная заболеваемость, по данным формы №12, определяется как 2,45 на 100 тыс. детского населения в год; по данным Регистра — 2,06 на 100 тыс. детского населения в год. Выявлены субъекты Российской Федерации, в которых заболеваемость среди детского населения в несколько раз ниже или выше средней по России. Также продемонстрирована крайне низкая общая заболеваемость среди взрослого населения (форма №12: 2,68 на 100 тыс. взрослых, Регистр: 2,16 на 100 тыс. взрослых).

Заключение. Выявлены противоречия в численности пациентов между данными формы №12 и Регистра, что обуславливает необходимость конкретизации правил ведения Регистра как для оператора, так и для региональных уполномоченных органов. Учитывая эпидемиологию гипопизарного нанизма, подтверждаемую медицинской статистикой, а также зависимость результатов лечения от ранней диагностики, предлагается расширить функциональную составляющую Федерального Регистра, ресурс которого позволил бы использовать его в качестве инструмента методического сопровождения и контроля качества лечения в рамках диспансерного наблюдения больных гипопизарным нанизмом.

Ключевые слова: гипопизарный нанизм, дефицит гормона роста, заболеваемость, дети, население, регистр, медицинская статистика.

Incidence and prevalence of growth hormone deficiency in the russian federation according to the official medical statistics data and the growth hormone deficiency patients registry

M.V. VORONTSOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Growth hormone (GH) therapy for growth hormone deficient (GHD) children in Russia is funded by the state. This warrants the need for a full understanding of the disease and its treatment with recombinant GH (rGH) including its clinical, epidemiological and economical aspects.

Aims — to estimate the incidence and the prevalence of GHD in children and adults in the Russian Federation.

Material and methods. In Russia, GHD patients are registered in both the official medical statistics (MS) and a special registry for patients suffering of «high expenditure diseases». Both the official MS data and the GHD patients' registry is used for analysis.

Results. According to MS the prevalence of GHD in Russia among children is 14,38 per 100 000. Including the adult population and adult patients with GHD, the prevalence is calculated at 4,94 per 100 000 total population. Calculations based on the registry show similar, yet not identical results: 14,57 per 100 000 children and 4,56 per 100 000 total population. The incidence of GHD among children results at 2,45 per 100 000 children/year according to MS, according to the registry — 2,06 per 100 000 children/year. Several regions of Russia demonstrate an extremely high or low prevalence/incidence of GHD among children. The prevalence of GHD among adults is much lower (statistics — 2,68 per 100 000 adults, registry — 2,16 per 100 000 adults). These circumstances warrant closer investigations and possible corrections of both diagnostics of GHD and patient monitoring. Conclusions. The differences between the MS and the registry revealed here show the necessity for correcting the rules of conducting the registry. Today there are no clear exclusion criteria. Considering the epidemiology of GHD shown by the official MS, the dependence of GH therapy outcome on a timely diagnosis we suggest to widen the functional use of the federal registry, which has the potential to become a useful tool in GH therapy control and patient monitoring.

Keywords: growth hormone deficiency, prevalence, incidence, children, population, registry

doi: 10.14341/probl201662418-26

Рост является важным показателем здоровья и нормального физического развития ребенка. Данный параметр, с точки зрения статистики, характеризуется нормальным распределением среди насе-

ления. Это позволяет предположить, что около 2% населения относятся к группе индивидов с низким ростом. Было бы ошибочным относить эту когорту к патологической низкорослости [1]. Причин нару-

шения процессов роста — много: от конституциональной низкорослости и эндокринных нарушений до различных синдромов, сопровождающихся дефицитом роста. Одной из причин низкорослости является дефицит гормона роста (ДГР) — состояние, которое характеризуется сниженной или отсутствующей секрецией гормона роста (ГР) гипофизом. Нарушение секреции может ограничиваться ГР, тогда речь идет об изолированном его дефиците, но может распространяться на другие тропные гормоны — тиреотропный гормон (ТТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), фалликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и пролактин (Прл), а также антидиуретический гормон (АДГ), т.е. формировать множественный дефицит гормонов гипофиза.

Этиология ДГР разнообразна; чаще всего причину установить не удается и ДГР считают идиопатическим. Наиболее частой генетической причиной в случае врожденного ДГР являются мутации гена *PROPI* [2]. В случае приобретенного ДГР исходной патологией могут быть опухоли гипофиза и близлежащих тканей, наиболее частыми из которых в детском возрасте является краниофарингиома, у взрослых — аденома гипофиза, а также лечение этих заболеваний, как хирургическое, так и с помощью химио- и лучевой терапии [3, 4]. ДГР относится к орфанным заболеваниям, что затрудняет точное определение частоты встречаемости. По разным данным [4–6], распространенность заболевания среди детей колеблется от 1:3500 до 1:30000, а при учете стертых фенотипов даже 1:2000.

Препаратом выбора для лечения ДГР является рекомбинантный гормон роста человека (рГР), доступный для врачей и пациентов с 1985 г. Стоимость лечения остается высокой, и в период 2002–2012 гг. составляла в Великобритании в среднем 6,1–7,5 тыс. фунтов стерлингов на ребенка в год (776,3–856,1 тыс. руб. по курсу ЦБ на июль 2016 г.), в Швеции — 120 494 шведских крон в год (порядка 971,2 тыс. руб.) [4, 7, 8]. В связи с этим для оптимального обеспечения лечением детей с диагнозом ДГР необходимо целостное понимание заболевания, включая исследования его эпидемиологии, этиологии, осложнений, методов лечения и т.д. Также необходимым является анализ экономических аспектов терапии рГР, исследование которых может стать важным вспомогательным инструментом для государственных органов при принятии решений о лекарственном обеспечении больных с ДГР.

Важным этапом исследования заболеваний, в особенности орфанных, является аккумуляция информации и мониторинг состояния пациентов с исследуемой патологией. Универсальным методом учета больных при любом заболевании является ре-

гистр. Сама идея регистров не нова. Вместе с тем еще в 2012 г. Hilbert писал о том, что приблизительно 90% всех цифровых данных в мире были созданы и накоплены за предыдущие два года [9]. Эта тенденция коснулась и сферы оказания медицинской помощи, что открывает перед человечеством огромные возможности. Базы данных существуют на разных уровнях и служат ряду целей — от учета обращаемости, заболеваемости до мониторинга терапии и состояния больных при различных заболеваниях. Эти данные могут анализироваться отдельно, но могут быть соединены для анализа более тонких корреляций и закономерностей, выявление которых невозможно при стандартных исследованиях. В настоящее время подобного рода большие базы данных получили название «big data» или «большие данные» [10].

Регистр пациентов с гипотизарным нанизмом был создан в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава Российской Федерации (ФГБУ ЭНЦ) в 1999 г. С 2008 г. в Российской Федерации работает федеральная программа «7 высокостратных нозологий», целью которой является обеспечение пациентов с рядом редких заболеваний надлежащей лекарственной терапией. В соответствии с задачами данной программы, с 2008 г. Регистр находится в ведении Минздрава Российской Федерации.

Цель исследования — определение общей заболеваемости и первичной заболеваемости гипотизарным нанизмом среди детского и взрослого населения Российской Федерации с использованием данных официальной медицинской статистики и федерального регистра «7 высокостратных нозологий».

Материал и методы

Общая заболеваемость по обращаемости и первичная заболеваемость по обращаемости гипотизарным нанизмом в Российской Федерации были проанализированы по методике В.А. Медика и соавт. [11] (модифицирована под актуальную проблематику) на основании отчетной формы №12 Федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (далее — форма №12).

Также были изучены данные регистра лиц, страдающих гипотизарным нанизмом, ведение которого осуществлял ФГБУ ЭНЦ с 1999 г. В дальнейшем в соответствии с частью 8 статьи 15 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено пол-

Сведения об авторе:

Воронцова Мария Владимировна — асп., Институт детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
e-mail: maria.vorontsova.endo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9124-294X. eLibrary SPIN: 4168-6851

номочие Минздрава России по ведению 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 (далее — Регистр). Правила ведения Регистра определены постановлением Правительства Российской Федерации №404 от 26.04.12 «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». Данные Регистра были проанализированы на предмет соответствия с таковыми формы №12.

Следует отметить, что вхождение в Регистр является правом пациента, его семьи, родителей и опекунов.

Зоной эпидемиологического исследования являлась вся Российская Федерация. Период проводимого анализа с 2008 по 2015 г. В качестве источника информации о численности детского населения Российской Федерации были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) на 01.01.15.

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

$$\text{Общая заболеваемость} = \frac{\text{Число пациентов на конец отчетного периода (года)}}{\text{Среднегодовая численность всего населения}} \cdot 100\,000.$$

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

$$\text{Общая заболеваемость} = \frac{\text{Число пациентов детей на конец отчетного периода (года)}}{\text{Среднегодовая численность детского населения}} \cdot 100\,000.$$

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

$$\text{Общая заболеваемость} = \frac{\text{Число пациентов взрослых на конец отчетного периода (года)}}{\text{Среднегодовая численность взрослого населения}} \cdot 100\,000.$$

Первичная заболеваемость по обращаемости среди детского населения России рассчитывалась по формуле:

$$\text{Общая заболеваемость} = \frac{\text{Число пациентов детей с впервые установленным диагнозом за текущий год}}{\text{Среднегодовая численность детского населения}} \cdot 100\,000.$$

Статистическая обработка данных проводилась в программе Prism 6 компании «GraphPad» и Microsoft Excel. Для определения типа распределения выборки использовался тест на нормальное распределение Агостино—Пирсона. Поскольку большинство исследуемых выборок имели ненормальный характер распределения, для выявления статистически значимых различий между выборками использовался непараметрический тест Манна—Уитни. Статистически достоверным считались различия при $p < 0,05$.

Росстат не ведет учет лиц с гипофизарным нанизмом. Они входят в группу лиц с эндокринологическими заболеваниями.

Исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ, протокол №4 от 9 марта 2016 г. Все данные о пациентах были использованы в деперсонализированном виде.

Результаты

Общая заболеваемость по обращаемости

На конец 2015 г., по данным формы №12, в Российской Федерации числились 7232 человека с диагнозом гипофизарный нанизм, из которых 4077 являлись детьми до 18 лет. В Регистре же к концу 2015 г. числились 6677 больных гипофизарным нанизмом, из них лечением были обеспечены 4132 ребенка в возрасте до 18 лет.

Таким образом, если руководствоваться данными формы №12, показатель общей заболеваемости по обращаемости гипофизарным нанизмом среди детей на конец 2015 г. составил в среднем по России 14,38 на 100 тыс. детского населения (при раскладке по субъектам — медиана [12,40 (7,38; 18,34)]). При расчетах с использованием данных Регистра общая заболеваемость гипофизарным нанизмом среди детей на конец 2015 г. составила бы 14,56 на 100 тыс. детского населения (при раскладке по субъектам — медиана [12,70 (7,35; 18,73)]).

По данным формы №12, в Российской Федерации числились 3155 взрослых с диагнозом гипофизарный нанизм, тогда как из 6677 лиц, учтенных в Регистре, 2547 являлись взрослыми. При расчетах с использованием сведений формы №12 показатель общей заболеваемости по обращаемости среди взрослого населения составляет 2,68 на 100 тыс. взрослого населения (при раскладке по субъектам — медиана [2,5 (1,4; 3,6)]). При использовании данных Регистра — 2,16 на 100 тыс. взрослого населения. Данная разница очевидна и при расчете заболеваемости гипофизарным нанизмом на все население Российской Федерации: по данным медицинской статистики — 4,94:100 тыс. населения [медиана 4,58 (3,33; 6,07)], по данным Регистра — 4,56:100 тыс. населения.

Первичная заболеваемость и динамика пополнения Регистра

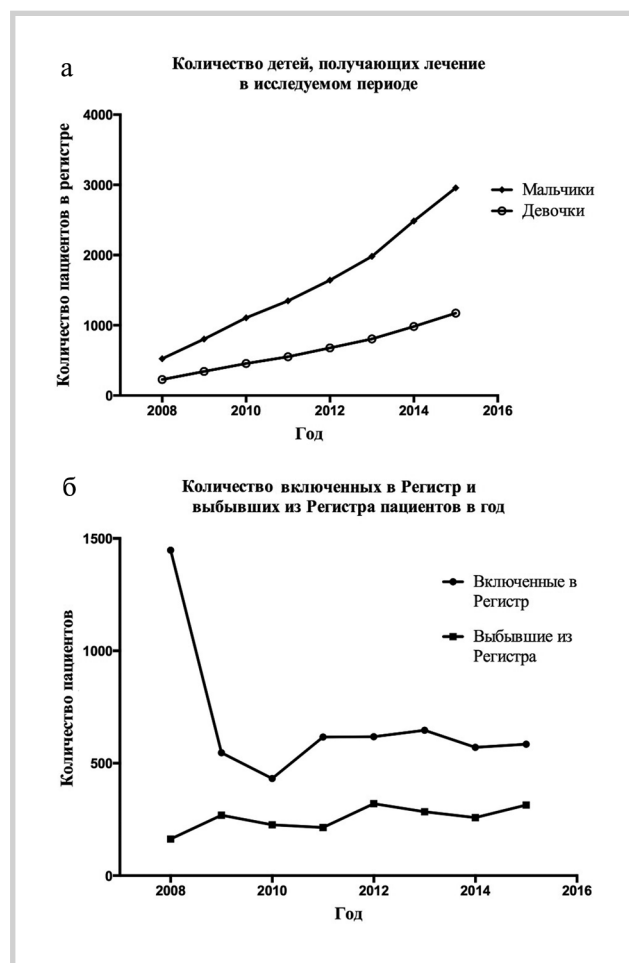
По сведениям формы №12, первичная заболеваемость по обращаемости гипофизарным нанизмом среди детского населения на территории России составила в среднем 2,45 на 100 тыс. детского населения в год [медиана 1,79 (1,11; 3,21)]. Следует обратить внимание на регионы с особенно высокой первичной заболеваемостью, к которым, 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 и 11,07 на 100 тыс. детей в год соответственно).

В ряде регионов имеется существенная разница в количестве выявленных случаев среди разных возрастных групп. Наибольший интерес в связи с этим вызывают субъекты, где выявляемость среди подростков (15—17 лет) резко превышает выявляемость среди детей до 14 лет. Так, в Красноярском крае в 2015 г. гипофизарный нанизм был впервые выявлен у 4 детей в возрасте до 14 лет и у 26 подростков 15—17 лет, т.е. на один выявленный случай у ребенка до 14 лет приходится 6,5 выявленных случаев у подростков 15—17 лет. Сходное тревожное соотношение дети/подростки определяется в Алтайском крае (1:1,9), в Кабардино-Балкарской Республике (1:2,25), Курганской области (1:9), Ставропольском крае (1:1,9), Тверской области (1:2,2), Псковской области (0:4) и Республике Бурятия (0:8). Вместе с тем, статистически значимой разницы между заболеваемостью детей до 14 лет и подростков 15—17 лет не выявлено.

За период 2008—2015 гг. количество пациентов с гипофизарным нанизмом, учтенных в Регистре, возросло с 1617 до 6677 человек, включая 4132 пациента до 18 лет, получающих лечение. Наибольшее количество пациентов были включены в Регистр в течение 2008 г. (1448 человек), наименьшее количество — в 2010 г. (432). С 2011 по 2015 г. прослеживается некоторая стабилизация количества включенных пациентов: от 571 до 618 (в среднем 608 ± 30) пациентов в год.

В то же время количество выбывших из Регистра пациентов демонстрирует более стабильную динамику: минимальное значение наблюдалось в 2008 г. (163), максимальное — в 2012 г. (320). В среднем выбывали 256 ± 53 пациентов в год. Следует отметить, что на протяжении всего периода ведения Регистра количество включенных пациентов в среднем в три раза превышает количество выбывших и составляет $683,1 \pm 315,9$ человек ($p=0,0002$) (см. рисунок).

Доля лиц мужского пола среди всех пациентов, включенных в Регистр на протяжении всего периода его ведения (2008—2015), статистически значимо превышает долю лиц женского пола и составляет в среднем $69,75 \pm 0,79\%$, тогда как доля лиц женского



Динамика некоторых показателей регистра детей с гипофизарным нанизмом.

а — количество мальчиков и девочек, получающих лечение ГР за каждый отчетный период с момента ведения Регистра; б — количество включенных и выбывших пациентов из Регистра.

пола составляет в среднем $30,25 \pm 0,79\%$ ($p=0,0012$). При анализе пополняемости Регистра по полу (предполагается, что вновь включенными пациентами являются дети) наблюдается аналогичная ситуация: количество включаемых в программу мальчиков в среднем в 2,5 раза превышает количество девочек. Таким образом, доля включенных в программу мальчиков среди всех зарегистрированных детей за весь период ведения Регистра статистически значимо выше доли включенных девочек и составляет в среднем $70,64 \pm 1,44\%$ против $29,36 \pm 1,44\%$ ($p=0,0051$) от общего количества зарегистрированных детей.

Каждый год в Регистр вносят сведения о детях с впервые выявленным гипофизарным нанизмом. Таким образом, можно было бы воспользоваться этими данными для расчета первичной заболеваемости по обращаемости среди детского населения для сравнения с официальной медицинской статистикой. В 2015 г. всего в Регистр было включены 585 детей, что означает первичную заболеваемость по

обращаемости по Российской Федерации 2,06 на 100 тыс. детского населения в год. Как в форме №12, так и в Регистре наблюдается значительный разброс среди регионов. От одиннадцати субъектов не поступало заявок на внесение новых пациентов в Регистр в 2015 г. 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 наименьшая первичная заболеваемость прослеживается в Челябинской области (0,28 на 100 тыс. детского населения в год), наибольшая — в Республике Мордовия (15,47 на 100 тыс. детского населения в год). Важно отметить, что первичная заболеваемость среди мальчиков выше, чем среди 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 2,42). Наибольшая разница между впервые зарегистрированными мальчиками и девочками прослеживается в Республике Ингушетия — 10,75 на 100 тыс. мальчиков против 1,22 на 100 тыс. девочек в год (соотношение 8,84).

Анализ заболеваемости по субъектам Российской Федерации в 2015 г. по данным федерального статистического наблюдения (форма №12) и сведениям Регистра

Как следует из формы №12, за 2015 г. наименьшая общая заболеваемость по обращаемости среди детского населения регистрируется в Республике Хакасия (3,28 на 100 тыс. детского населения), тогда как в Сахалинской области имели место значительно более высокие значения — 16,33 на 100 тыс. детского населения. Наиболее высокая заболеваемость прослеживается в Кабардино-Балкарской Республике (86,51 на 100 тыс. детского населения) и в Республике Мордовия — 64,08 на 100 тыс. детского населения.

При анализе данных Регистра по регионам и расчетах гипотетической общей заболеваемости по обращаемости наблюдается заметный разброс в заболеваемости гипотетическим нанизмом среди детей: от 1,02 на 100 тыс. детского населения в Сахалинской области до 117,11 на 100 тыс. детского населения в Республике Мордовия, что почти в 2 раза отличается от данных формы №12 (табл. 1—3). Заболеваемость в Кабардино-Балкарской Республике, по данным Регистра, ниже, чем по форме №12, а именно 28,84 на 100 тыс. детского населения.

По данным формы №12, в 46 субъектах общая заболеваемость по обращаемости среди детского населения ниже средней по России с учетом погрешности в 5%, тогда как в 35 субъектах общая заболеваемость выше средней по России (также с учетом погрешности в 5%). Наибольшее внимание привлекают те субъекты, в которых общая заболеваемость, выше средней по России в два и более раз. К ним относятся: Кабардино-Балкарская Республика (86,51 на 100

тыс. детского населения), Магаданская область (66,94 на 100 тыс. детей), Республика Мордовия (64,08 на 100 тыс. детей), Республика Алтай (62,42 на 100 тыс. детей), Ульяновская область (41,06 на 100 тыс. детей), Саратовская область (36,42 на 100 тыс. детей) и Республика Дагестан (34,06 на 100 тыс. детей).

В сравнении, по данным Регистра, общая заболеваемость ниже средней по России (с учетом погрешности в 5%) определяется в 47 субъектах, тогда как в 32 субъектах она выше средней. По данным Регистра, также выделяется несколько субъектов, в которых общая заболеваемость в 2 и более раз выше средней. 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).

По данным формы №12, наибольшая заболеваемость определяется в Кабардино-Балкарской Республике — 86,51 на 100 тыс. детского населения, что в 6 раз превышает средний показатель по России. По данным Регистра, наибольшая общая заболеваемость определяется в Республике Мордовия, а именно 117,11 на 100 тыс. детского населения, что в 8 раз превышает среднюю заболеваемость по России. Эти результаты требуют детального изучения причин столь высоких значений заболеваемости в регионе с возможной дополнительной экспертной оценкой адекватности постановки диагноза.

Следует отметить, что рассчитанную по данным формы №12 и по Регистру заболеваемость, резко превышающую среднюю по России, имеют несколько субъектов Российской Федерации, но цифры в официальной медицинской статистике подчас резко различаются. Наиболее ярким примером является Республика Алтай, где общая заболеваемость, по данным формы 12, составляет 62,42 на 100 тыс. детского населения, тогда как по данным Регистра она составила бы 6,24 на 100 тыс. детского населения.

По данным медицинской статистики, наибольшее абсолютное число детей с обсуждаемым диагнозом числится в Москве (488 детей), что определяет общую заболеваемость в 25,73 на 100 тыс. детского населения. В Республике Дагестан числится 301 больной ребенок, общая заболеваемость в данном регионе составляет 34,06 на 100 тыс. детского населения.

По данным Регистра, количество больных с гипотетическим нанизмом в Республике Дагестан — 423 человека. Из них 233 ребенка младше 18 лет, что определило бы общую заболеваемость среди детского населения в 26,37 на 100 тыс. детского населения. Наибольшее абсолютное число детей младше 18 лет в Москве — 262 ребенка, что в 1,5 раза ниже заявленной цифры в форме №12, и соответствовало бы общей заболеваемости в 13,82 на 100 тыс. детского населения.

Таблица 1. Субъекты Российской Федерации с высокой общей заболеваемостью по обращаемости гипотизарным нанизмом среди детей по данным формы №12 Федерального статистического наблюдения и Федерального регистра за 2015 г.

Субъект РФ	Распространенность ДГР в 2005 г. (на 100 тыс. детского населения) [12]	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

Таблица 2. Субъекты Российской Федерации с высокой первичной заболеваемостью по обращаемости гипотизарным нанизмом среди детей. Данные медицинской статистики: форма №12 и Регистр за 2015 г.

Субъект РФ	Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год). Форма №12	Первичная заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения в год). Федеральный 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 3. Субъекты Российской Федерации с низкой частотой заболеваемости гипотизарным нанизмом

Субъект РФ	Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения). Форма №12	Общая заболеваемость по обращаемости (на 100 тыс. детского населения). Федеральный 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

Есть также регионы с низким абсолютным количеством больных. По данным медицинской статистики, 4 ребенка числятся в Республике Хакасия, в то время как в Ненецком и Чукотском автономных округах больные дети вообще не числятся. По данным Регистра, в нескольких субъектах РФ количество больных детей младше 18 лет на конец 2015 г. составляет менее 5 человек. К таковым 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).

Как уже говорилось, среди числящихся в Регистре пациентов преобладают лица мужского пола. Особенно выделяются Архангельская область и Республика Адыгея. Если следовать данным Регистра, то в Архангельской области заболеваемость мальчиков составляет 26,71 на 100 тыс. мальчиков, а девочек 1,81 на 100 тыс. девочек; в Республике Адыгея общая заболеваемость мальчиков определяется в 29,17 на 100 тыс. мальчиков, девочек — 2,23 на 100 тыс. девочек.

Обсуждение

Препараты рГР являются «золотым стандартом» в лечении низкорослости, причиной которой является дефицит ГР различной этиологии. С 1985 г. рГР находится в широком доступе и, несмотря на его высокую стоимость, применяется для лечения ДГР по всему миру, в частности в России. Стандартная терапевтическая доза для лечения ДГР у детей в России составляет 0,033 мг/кг в сутки.

В России, по данным формы №12, за 2015 г. числятся 4077 детей и 3155 взрослых, т.е. всего 7232 человека с диагнозом «гипофизарный нанизм». Общая заболеваемость по обращаемости, по данным формы №12, среди детского населения составила 14,38 на 100 тыс. детского населения, а общая заболеваемость на все население России — 4,94 на 100 тыс. человек. Данные несколько отличаются от гипотетической заболеваемости, определяемой при анализе Регистра, которая составила 14,57 на 100 тыс. детского населения (в абсолютных числах 4132 ребенка) и общая заболеваемость всего населения России — 4,56 на 100 тыс. человек (абсолютное число 6677 человек). По отношению к данным Н.Н. Волеводз от 2005 г., полученным на основе регистров ФГБУ ЭНЦ (1999—2004), наблюдается увеличение заболеваемости с 7,5 до 14,57 на 100 тыс. детского населения [12], что отражает постепенно растущую выявляемость и постановку на учет этих пациентов. Вместе с тем данные Регистра отличаются от данных формы №12.

Следует обратить внимание и на то, что, по данным формы №12, общая заболеваемость среди взрослого населения значительно ниже заболеваемости среди детей: 2,68 на 100 тыс. и 14,38 на 100 тыс. соответственно. Поскольку при достижении целевого роста и при закрытии зон роста диагноз «гипофизарный нанизм» снимается лишь в немногих случаях, а у взрослых возрастает вероятность приобретенного дефицита ГР, данная разница требует дополнительных исследований. Эти пациенты могут уходить из поля зрения врача, т.е. не подвергаться регулярным обследованиям, которые показаны при данной патологии.

Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении первичной заболеваемости по обращаемости среди детского населения. Данный показатель не-

много разнится между формой №12 и Регистром — 2,45 на 100 тыс. и 2,06 на 100 тыс. детского населения в год соответственно. Эти цифры ниже показателей для Германии, где в начале 2000-х годов первичная заболеваемость ДГР в Баварии и Баден-Вюртемберга составила 3,47 на 100 тыс. детского населения в год.

Отдельный интерес вызывают субъекты Российской Федерации, в которых определяется особо низкая или особо высокая общая и первичная заболеваемости по обращаемости. Учитывая отсутствие данных об этнической предрасположенности к ДГР, можно предположить, что причиной такого обстоятельства является низкая выявляемость или гипердиагностика ДГР, а также недочеты на одной из стадий заполнения формы №12 или Регистра.

Так, при анализе данных формы №12 и Регистра выявлен ряд субъектов Российской Федерации с общей заболеваемостью по обращаемости, в несколько раз превышающей среднюю по России (Республика Мордовия, Кабардино-Балкарская Республика, Ульяновская область и др.). Важно отметить, что, по данным 2005 г., заболеваемость в большинстве перечисленных регионов [12] была сопоставима с таковой по России в целом. В отечественной и мировой литературе отсутствуют данные о многократном повышении распространенности или заболеваемости ДГР у детей отдельных этнических групп. В связи с этим ситуация в данных субъектах требует детального рассмотрения во избежание гипердиагностики или ошибок заполнения формы медицинской статистики и Регистра.

Важно подчеркнуть высокую частоту выявления ДГР среди подростков. Так, в ряде регионов количество выявленных случаев ДГР среди подростков 15—17 лет резко превышает таковое у детей 14 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. Учитывая характерную клиническую картину истинного ДГР уже в дошкольном возрасте, приведенные данные могут отражать недостаточную выявляемость ДГР у детей в дошкольном возрасте и гипердиагностику в подростковом возрасте.

Выявляемая общая заболеваемость среди детского населения Российской Федерации за 2015 г. близка к эпидемиологическим показателям ДГР в некоторых странах западной Европы. Например, в Бельгии, где после 16 лет наблюдений распространенность ДГР определена в 17,9 на 100 тыс. детского населения (1 на 5600) [13]. 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 [5,6]. Следует обратить внимание на масштабность этих исследований (более 110 тыс. детей в США и более 48 тыс. детей в Ве-

ликобритании), что дает основание считать результаты высокодостоверными. Исследования эпидемиологии ДГР и сравнения их результатов сложны, так как диагностические критерии и реальная врачебная практика разнятся как между странами, так и в пределах одной страны в зависимости от стандартов диагностики, которые изменяются с течением времени. Кроме того, растет число детей с приобретенным гипопизарным нанизмом, доля которых может достигать 35% [13].

По данным Н.Н. Волеводз [12], уже в 2005 г. обращала на себя внимание диспропорция в заболеваемости мальчиков и девочек. Согласно данным настоящей работы, заболеваемость мальчиков составляет 20,35 на 100 тыс., а девочек — 8,49 на 100 тыс. детского населения соответствующего пола. Приведенные данные соответствуют зарубежным исследованиям. Так, в США, Нидерландах и Китае соотношение мальчики/девочки схоже с таковым в России, и составляет 2,7:1, 2,4:1 и 2,9:1, соответственно [6, 14, 15], хотя выборка в работе китайских коллег слишком мала, чтобы можно было делать однозначные выводы (9 мальчиков и 3 девочки). По данным крупного европейского исследования, у детей в Нидерландах, Швеции и Бельгии отношение мальчики/девочки составляет 2,1:1 (1729 мальчиков и 814 девочек) [16]. Наименьшее соотношение обнаружено в работе шотландских коллег — 1,6:1 [5] и в выборке Великобритании, вошедшей в исследование KIGS — 1,9:1 [17], а наиболее высокое соотношение в Бельгии в 2004 г. — 4:1 [13]. Причины преобладания мальчиков среди больных гипопизарным нанизмом не ясны. Возможно, имеют значение предрассудки, препятствующие выявлению дефицита роста у девочек. Однако данные R. Lindsay и соавт. [6] свидетельствуют о реальности гендерных особенностей заболеваемости ДГР.

Заключение

Лечение детей с гипопизарным нанизмом в России обеспечивается бюджетными средствами, что обуславливает необходимость комплексного анализа данной нозологии, включая ее клинические, эпидемиологические и экономические аспекты.

Больные гипопизарным нанизмом учитываются в официальной медицинской статистике (форме №12), а также в Федеральном регистре лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей в порядке, установленном постановлением Правительства Российской Федерации об утверждении правил ведения Федерального регистра от 26 апреля 2012 г.

По состоянию на 2015 г. очевидны несоответствия между данными формы №12 и Регистра. По

данным формы №12, общая заболеваемость по обращаемости среди детского населения составляет 14,38 на 100 тыс. человек населения, а среди всего населения России — 4,94 на 100 тыс. человек населения, тогда как при расчетах гипотетической общей заболеваемости по данным Регистра она составляет для детей 14,57 на 100 тыс. детского населения, а для всего населения России — 4,56 на 100 тыс. человек населения

Во избежание гипо- или гипердиагностики необходимо обратить внимание на субъекты Российской Федерации, в которых заболеваемость в несколько раз ниже или выше средней по России. Здесь тоже важно отметить расхождение данных формы №12 и Регистра, что требует углубленного изучения и устранения недочетов как в диагностике ДГР, так и в учете пациентов с ДГР.

Данные заболеваемости гипопизарным нанизмом в Российской Федерации соответствуют таковым в ряде других стран. Как и в других странах, в России наблюдается значительно более высокая заболеваемость среди мальчиков по сравнению с таковой среди девочек (соотношение 2,52:1). Это требует детального анализа как с точки зрения выявления ДГР среди девочек (предрассудки родителей или врача), так и с точки зрения влияния гендерных и генетических факторов на процессы роста.

Крайне низкий уровень заболеваемости среди взрослого населения свидетельствует о необходимости 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 в численности больных по данным федеральной статистики и Федерального регистра невозможно объяснить правом пациентов на свободный вход и выход из Регистра. Это подтверждается данными о численности пациентов детского возраста (4132 человека) в Регистре, превышающей абсолютное число детей, больных гипопизарным нанизмом в форме №12 (4077 человек). Очевидна 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 в случае окончания медикаментозного лечения, данных об изменении роста, полученной дозе лекарственного препарата и т.п. В настоящее время четкие критерии вывода пациентов из Регистра отсутствуют, что ведет к систематической ошибке при учете пациентов.

Ведение Федерального регистра осуществляется для планирования расходования финансовых средств, направляемых на закупку необходимых лекарственных препаратов для больных по месту жительства. Вместе с тем, Регистр может являться важным источником информации для исследования различных аспектов гипопизарного нанизма и его

лечения и не ограничиваться только учетом обеспечения пациентов лекарственными препаратами.

Учитывая эпидемиологию гипопизарного низма, а также зависимость результатов его лечения от ранней диагностики и своевременного начала медикаментозного лечения, следует расширить функциональную составляющую Федерального регистра, ресурс которого позволяет использовать его

как инструмент методического сопровождения и контроля качества лечения в рамках диспансерного наблюдения больных гипопизарным низмом.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110. doi: 10.1016/j.ghir.2007.11.004
- Navardauskaite R, Dusatkova P, Obermannova B, et al. High prevalence of PROP1 defects in Lithuania: phenotypic findings in an ethnically homogenous cohort of patients with multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):299-306. doi: 10.1210/jc.2013-3090
- Growth Hormone Research S. 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):3990-3993. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984
- Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child.* 2012;97(1):63-68. doi: 10.1136/adc.2010.186205
- Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J.* 1977;2(6084):427-430. doi: 10.1136/bmj.2.6084.427
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35. doi: 10.1016/S0022-3476(94)70117-2
- Bryant J, Cave C, Mihaylova B, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6(18):1-168.
- Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. 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):168-178. doi: 10.3111/13696991003652248
- Hilbert M. How much information is there in the "information society"? *Significance.* 2012;9(4):8-12. doi: 10.1111/j.1740-9713.2012.00584.x
- Perry DC, Parsons N, Costa ML. 'Big data' reporting guidelines: how to answer big questions, yet avoid big problems. *Bone Joint J.* 2014;96-B(12):1575-1577. doi: 10.1302/0301-620X.96B12.35027
- Медик В.А., Токмачев М.С. *Руководство по статистике здоровья и здравоохранения.* 1-е изд. — М.: Медицина; 2006 [Medik VA, Tokmachev MS. *Rukovodstvo po statistike zdorov'ya i zdavookhraneniya.* 1 ed. Moscow: Meditsina; 2006. (In Russ.)].
- Волеводз Н.Н. *Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости:* Дис. ... докт. мед. наук. — М; 2005 [Volevodz NN. *Sistemnye i metabolicheskie efekty gormona rosta u detey s razlichnymi variantami nizkoroslosti.* [Dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)].
- Thomas M, Massa G, Craen 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):67-72. doi: 10.1530/eje.0.1510067
- Steendijk R. Diagnostic and aetiological features of idiopathic and symptomatic growth hormone deficiency in the Netherlands. A survey of 176 children. *Helv Paediatr Acta.* 1980;35(2):129-139.
- Bao XL, Shi YF, Du YC, et al. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med J (Engl).* 1992;105(5):401-405.
- Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, 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):E213-217. doi: 10.1210/jc.2011-2882
- Price DA, Johnston DI, Betts PR, 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):266-271. PMC1029987