

На правах рукописи

САМСОНОВА МАРИНА СЕРГЕЕВНА

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ

14.01.08 - Педиатрия

14.02.03 - Общественное здоровье и здравоохранение

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Симонова Ольга Игоревна

доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор, главный научный сотрудник
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Каширская Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук,
профессор высшей школы управления здравоохранением
ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России

Авксентьева Мария Владимировна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «7» июля 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России и на сайте <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан " " _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) - наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, резко сокращающее продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов без адекватного лечения (Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, 2014).

Учитывая многогранность проявлений данной патологии, подход к лечению должен быть комплексным. Лечение муковисцидоза включает в себя медикаментозную помощь (муколитическую терапию, антимикробную терапию, ферментотерапию, витаминотерапию) и немедикаментозную (кинезитерапия, диетотерапия, работа с психологом) (Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H., 2005).

С рождения больные МВ предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Это предопределено биологическим механизмом, связанным с генетически обусловленным дефектом синтеза трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР). В бронхолегочной системе дефект синтеза МВТР приводит к высокой вязкости бронхиального секрета и снижению мукоцилиарного клиренса (Sheppard MN, Hodson ME, Geddes D, 1995). На сегодняшний день *P. aeruginosa* является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких и прогноз заболевания (Sagel SD, Gibson RL, Emerson J., 2009). Помимо оральной и внутривенной антибактериальной терапии при МВ альтернативно используется и ингаляционный способ. При аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата, при низком их уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности по преодолению антибиотикорезистентности (Le Conte P., Potel G., Peltier P., 1993; Smith AL, Ramsey BW Hedges DL, 1989).

Использование показателя КЖ, связанного со здоровьем, в клинических исследованиях в настоящее время становится все более распространенным явлением (Abbott J., Hart A., 2005; Moher D., Schulz KF, Altman D., 2001).

За рубежом исследования КЖ пациентов с МВ и оценка эффективности терапии в настоящее время проводятся в большом масштабе и являются общепринятыми (Baars RM, Atherton CI, Koopman HM, Bullinger M, Power M., 2005; Cohen MA, Ribeiro MA, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Morcillo AM., 2011; Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM,

Sawicki GS., 2013; Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK., 2000). В России такого рода исследования практически отсутствуют (Девайкина М.Е., 2003).

Абсолютно новым в России методом изучения качества жизни пациентов, отличающимся от уже применяемых методик, является подсчет утилитарного индекса здоровья, который позволяет оценить не только КЖ и его составляющие, но используется для подсчета QALYs (Quality-Adjusted Life Years) в рамках клинико-экономического анализа. Во многих странах мира существуют национальные каталоги утилитарных индексов, данные которых применяются в научно-практических исследованиях (Feeny D., 2005; Eun-Jeong Kang, Su-Kyuong ko, 2009). Для оценки утилитарного индекса используются различные стандартизированные опросники. Эти опросники разнообразны по своей структуре, отличаются от обычных инструментов оценки КЖ и называются «многоатрибутные меры полезности». Первым в России адаптированным и валидированным инструментом по подсчету утилитарных индексов является опросник Health Utilities Index (Feeny D. H., Furlong W.J., Torrance G. W., Dundas O. N.; Canada). Данный инструмент является хорошо изученным, надежным и валидным, был создан для использования в педиатрии, что делает его более перспективным и подходящим для исследования (Horsman J., Furlong W., Feeny D., 2003; Verschuur H., Grutters J., Joore M. A., 2007).

Учитывая небольшое число исследований в России по оценке качества жизни детей с муковисцидозом, отсутствие данных, полученных при помощи опросника Health Utilities Index, клинико-экономических исследований с использованием QALY было предпринято настоящее исследование.

Цель

Определить возможности использования опросника HUI и обосновать целесообразность его включения в алгоритм стандартного обследования детей с муковисцидозом.

Задачи исследования

1. Изучить клинические, лабораторно-инструментальные особенности течения заболевания у наблюдаемых детей с муковисцидозом.
2. Разработать утилитарные индексы здоровых детей и больных муковисцидозом для включения в Национальный каталог утилитарных индексов.
3. Описать «жизненный путь когорты» больных муковисцидозом и здоровых детей на основе разработанных мультиатрибутных утилитарных индексов.

4. Изучить особенности качества жизни больных муковисцидозом, определить влияние на него пола, места проживания, клинико-лабораторных и инструментальных показателей.
5. Изучить возможности опросника HUI как нового инструмента оценки нарушений функционирования.
6. Оценить эффективность лечения детей с муковисцидозом с помощью опросника HUI.
7. Провести анализ «затраты-полезность» для сравнения ингаляционных антибактериальных препаратов с использованием показателей QALY, полученных с помощью разработанных утилитарных индексов.

Научная новизна

Впервые в отечественной педиатрии проведено исследование качества жизни у детей с муковисцидозом с использованием валидированной русскоязычной версии международного инструмента HUI.

Разработаны мультиатрибутные утилитарные индексы (общее качество жизни) больных муковисцидозом и здоровых детей, которые будут включены в создаваемый Национальный каталог утилитарных индексов.

Впервые описан «жизненный путь когорты» детей с муковисцидозом, установлено, что качество жизни детей с исследуемым заболеванием ниже, чем у здоровых сверстников, особенно в 6, 12, 16 лет.

Разработаны одноатрибутные утилитарные индексы, характеризующие отдельные аспекты здоровья. Установлено, что у детей с муковисцидозом в первую очередь качество жизни снижается за счет болевого синдрома, эмоциональных нарушений и нарушения самообслуживания.

Впервые к оценке состояния пациента применена многоуровневая система измерения нарушений функционирования. Было выявлено, что более 60% детей с муковисцидозом имеют нарушения по шкалам «эмоции» и «боль» разной степени выраженности.

Проведен анализ влияния пола, места жительства, клинико-лабораторных и инструментальных показателей на качество жизни детей с муковисцидозом, установлено, что наиболее значимыми факторами являются наличие «тяжелых» мутаций, нарушение функции внешнего дыхания (ОФВ₁) и наличие гипотрофии.

Выявлена положительная динамика качества жизни детей с муковисцидозом на фоне терапии, особенно выраженная у детей с более тяжелым течением.

Впервые осуществлен анализ «затраты-полезность» с использованием разработанных в процессе исследования мультиатрибутных утилитарных индексов, с помощью которых определен доминантный метод лечения (ингаляционный антибактериальный препарат).

Практическая значимость

Проведенное исследование продемонстрировало информативность и значимость инструмента НУИ для оценки качества жизни детей с муковисцидозом, что делает возможным его дальнейшее использование в практической деятельности и научных исследованиях.

Разработаны мультиатрибутные утилитарные индексы, включенные в Национальный каталог, которые могут применяться в клинико-экономическом анализе при сравнении различных препаратов и методов лечения муковисцидоза.

Многоуровневая система измерения нарушений функционирования может служить дополнительным инструментом оценки степени тяжести заболевания, как в клинической практике, так и при проведении медико-социальной экспертизы.

Данная методика может служить основой для оптимизации терапии и подключения дополнительных методов лечения и психологической коррекции при необходимости.

Опросник НУИ может использоваться как для групповых исследований, так и для индивидуальной оценки качества жизни.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенных исследований используются в работе отделения пульмонологии и аллергологии, отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, педиатрического отделения ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, учебном процессе кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- XVI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 24-27 февраля 2012, Москва;
- 35-ой Европейской конференции по муковисцидозу, 6-9 июня 2012, Дублин, Ирландия;

- XV Конгрессе Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR), 3-7 ноября 2012, Берлин, Германия;
- XI Национальном Конгрессе «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее», Москва, 24-25 мая 2013;
- VI Европейском Конгрессе педиатров, Великобритания, Глазго, 5-8 июня 2013;
- XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-16 февраля 2014 г.;
- 12-ой Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», Казань, 24-25 ноября 2015;
- XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 12-14 февраля 2016 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, 2 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science, глава в монографии (в соавторстве).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной объему и методам исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 244 источника, из них 173 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 2 схемами, 28 рисунками, представлены 2 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнялась в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов), на базе отделения пульмонологии и аллергологии (зав. отд. – д.м.н. О.И. Симонова) и лаборатории социальной педиатрии (руководитель – к.м.н. Н.В. Устинова). Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 5 до 18 лет, подтвержденный диагноз муковисцидоз. Критерии исключения из исследования: возраст менее 5 лет и старше 18 лет, наличие острого заболевания менее чем за 14 дней до обследования, диагностированная

интеллектуальная недостаточность, недостаточное знание респондентами русского языка.

Под наблюдением находились 99 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 5 до 18 лет. По гендерному признаку в группе исследования распределение было практически равномерное - 47(47,5%) мальчиков и 52(52,5%) девочек. У всех наблюдаемых детей диагноз «муковисцидоз» был подтвержден. В диагностике МВ придерживались современных критериев Европейского общества муковисциоза (ECFS 2013). В качестве группы сравнения были взяты результаты оценки КЖ у 102 здоровых сверстников (1-2 группы здоровья), полученные при валидации опросника.

В ходе исследования применялись клинические и специальные методы обследования. Полученные результаты оценивались в динамике 4 раза: 1 точка – при поступлении в стационар в начале исследования, 2 точка - при выписке, 3 точка - при следующем поступлении в стационар через 6 месяцев, 4 точка - при последующей госпитализации.

Всем детям при поступлении проводился клинический осмотр, сбор анамнеза и стандартные, для детей с МВ, методы лабораторно-инструментального обследования. Оценка физического развития производилась путем измерения роста и массы тела пациентов общепринятым способом. Результаты измерений оценивались с помощью перцентильных таблиц NCHS (National Centre for Health Statistics) и рассчитывался массо-ростовой индекс (МРИ) по формуле: $\text{МРИ (\%)} = \frac{\text{фактическая масса тела (кг)} \times 100}{\text{долженствующая масса (кг)}}$, соответствующая росту и возрасту. У больных МВ значение МРИ расценивается, как нормальное, если индекс больше 90%. С диагностической целью проводился потовый тест в отделении пульмонологии и аллергологии НЦЗД методом ионофореза с пилокарпином по Гибсону и Куку (1959), а также путем скрининг-теста на аппарате «Макродакт» фирмы Вескор, США. Результаты оценивались как положительные при концентрации хлоридов пота свыше 60 ммоль/л, при навеске пота более 100 мг (по Гибсону и Куку), на аппарате «Макродакт» минимум 6-10 мкл, положительный при 80 ммоль/л и выше. Проводился двойной контроль результатов теста.

Генетическое обследование больного и его семьи проводилось в лаборатории генетической эпидемиологии «ФГБНУ Медико-генетический научный центр» (директор – профессор, Куцев С.И.). Проводилось исследование крови на 22 наиболее частые мутации в гене CFTR.

Исследования функции внешнего дыхания (спирометрия) осуществлялись на аппарате «Eutest-2». Оценивались основные параметры: кривая выдоха ФЖЕЛ (поток-

объем), рассчитывались: ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС 25%, 50%, 75% (максимальная объемная скорость в % от ЖЕЛ), и ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду). Основную тяжесть бронхолегочного процесса и проводимость по дыхательным путям оценивалась по ОФВ₁, так как по данным исследований этот показатель является наиболее значимым (Заплетал А., Шаманек М., 1978). Нормальными значения ОФВ₁ при МВ считаются - больше 81%, умеренные нарушения - от 66 до 80%, тяжелые нарушения - меньше 66% (Савельев Б.П., Ширяева И.С., 2001). Все исследования ФВД были проведены в отделении функциональной диагностики НЦЗД (зав. отд. – к.м.н. Кожевникова О.В.).

Рентгенологические исследования выполнялись в отделении рентгенологии НЦЗД (зав. отд. – д.м.н. Цыгина Е.Н.). Наряду с этим проводилась компьютерная томография органов грудной клетки 2 раза в год. Рентгенологическая картина в легких оценивалась в баллах по универсальной шкале Крипина-Нормана, где степень выраженности изменений со стороны органов дыхания (конфигурация грудной клетки, линейные бронхиальные тени, точечные, кольцевые тени, «большие» тени) выражается в баллах от 0 до 2, а затем суммируется (Crispen A., Norman A., 1974).

Оценка степени тяжести заболевания в баллах проводилась с помощью шкалы Швахмана-Брасфильда в модификации Рачинского С.В. и Капранова Н.И. (1987). При подсчете учитываются значение РИ. По полученной сумме баллов определяют тяжесть течения заболевания от легкого до тяжелого состояния.

Специальные методы: все наблюдаемые дети прошли анкетирование опросником Health Utilities Index (Feeny D. H., Furlong W.J., Torrance G. W., Dundas O. N.; Canada) версии HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q. В исследовании использовалась русскоязычная версия, разработанная и валидированная в лаборатории социальной педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др., 2012). Данный опросник состоит из 15 вопросов для самостоятельного заполнения. Предназначен для использования у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Опросник состоит из двух блоков: Self-assessment - с 12 лет и старше, дает информацию о здоровье опрашиваемых с их собственной точки зрения и Prox-assessment - предназначен для опроса доверенных лиц детей в возрасте от 5 до 12 лет. Опросник состоит из 2-х классификационных систем, дополняющих друг друга. Классификационная система HUI 2 состоит из 6 атрибутов/аспектов: органы чувств, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание, боль. Система HUI 3 содержит 8 атрибутов: зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности и боль. Опросник дает

возможность определить: показатель общего КЖ (мультиатрибутный индекс), который может использоваться для подсчета QALY и клинико-экономического анализа, КЖ по каждой отдельной шкале, составляющей опросник, для оценки особенности нарушений (одноатрибутные индексы) и уровни (степени) нарушения функционирования, которые применяют для конкретизации описания состояния здоровья. В результате обработки опросника по авторской методике получается цифровое значение (индекс) от 0 до 1, где 0 – смерть, 1 – полное здоровье.

Полученный в результате расчетов показатель «полезности» (утилитарности) мы использовали в анализе «затраты-полезность». Данный метод клинико-экономического анализа использовался для групп детей, инфицированных синегнойной палочкой и получающих ингаляционный тобрамицин.

Статистическая обработка материала производилась в программе IBM SPSS Statistics 22. Использовались методы описательной статистики: анализ показателей среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы. Определялись достоверные различия с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, однофакторного дисперсионного анализа. В случае выявления значимых различий в дисперсионном анализе проводились апостериорные парные сравнения между категориями факторов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Применялся критерий Манна-Уитни для факторов с двумя категориями и непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса для факторов с числом категорий 3 и более. Для оценки значимости изменения показателей в динамике на фоне проводимой терапии применялась модель дисперсионного анализа с повторными измерениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая клинико-функциональная характеристика наблюдаемых детей с муковисцидозом

Большая часть обследуемых детей (70,7%) поступали планово, повторно, имели ранее установленный и подтвержденный диагноз МВ. Одна треть пациентов (29,3%) поступали в стационар первично для обследования, уточнения диагноза и коррекции терапии, 92,5% из них имели также ранее установленный диагноз МВ. Форма заболевания у всех детей была смешанная - легочно-кишечная. Диагноз был выставлен рано (до 1 года) у 37% исследуемых больных, в возрасте от 1 до 3 лет - у 24%, старше 3х лет - у 39% . Практически половина наблюдаемых детей проживали в регионах РФ - 49% от общего числа обследуемых. По степени тяжести, оцениваемой по бальной шкале Швахмана-Брасфильда, распределение в группе исследования было следующее: 42% - средней степени тяжести, 44% - легкое, 14% - тяжелое течение заболевания.

Дети, поступившие в отделение, проходили стандартные этапы обследования и лечения. При оценке физического развития (МРИ) у 25,3% детей была диагностирована гипотрофия, 23,2% - имели пограничные значения массы тела (85-90%), 51,5% детей – нормальные показатели массы тела. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) было проведено у всех наблюдаемых детей с МВ.

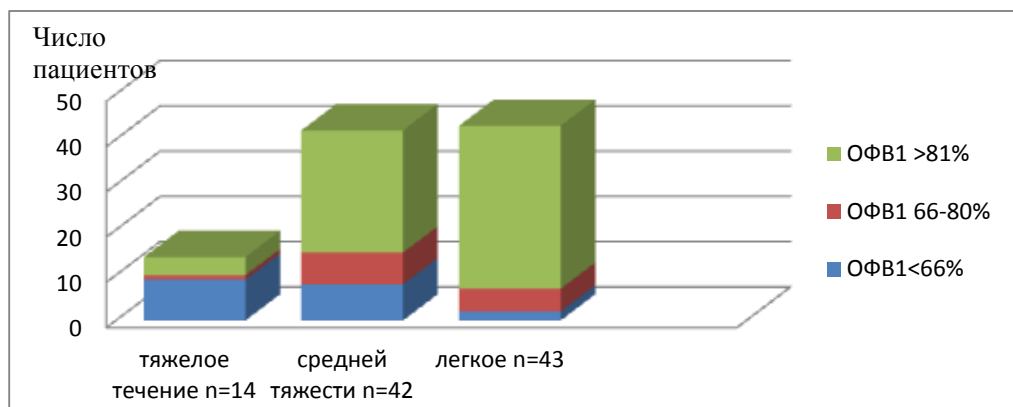


Рисунок 1. Взаимосвязь степени функциональных нарушений легких (ОФВ₁) и тяжести заболевания

На рис. 1 видно, что у пациентов с тяжелым течением заболевания преобладают значительные и умеренные нарушения, по сравнению с детьми с более легким течением заболевания. Дополнительно проведен корреляционный анализ, и выявлена достоверная взаимосвязь степени тяжести заболевания и значений показателя ОФВ₁ у детей с МВ ($r=0,6$, $p<0,001$). Рентгенологическая картина в легких оценивалась в баллах по универсальной шкале Криспина-Нормана.

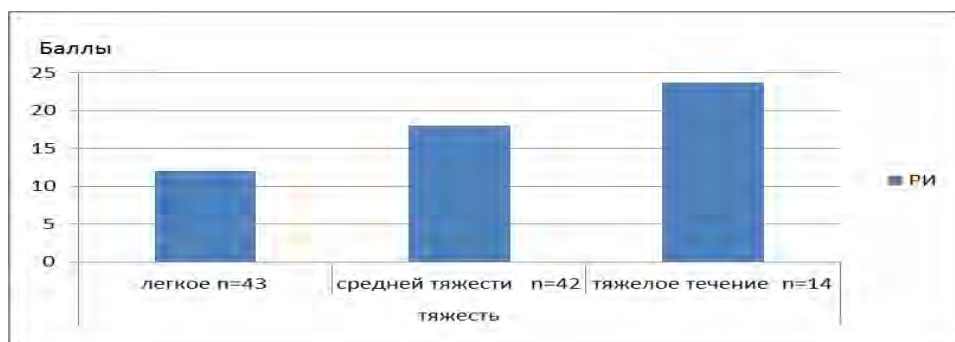


Рисунок 2. Взаимосвязь показателей РИ и тяжести заболевания

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь Рентгенологического индекса (РИ) и тяжести течения заболевания. Чем выше РИ, тем более тяжелое течение МВ отмечалось у больного и наоборот ($r=-0,785$; $p<0,001$) (рис.2).

При микробиологическом исследовании мокроты у наблюдаемых детей был выявлен рост *P.aeruginosa* в 54% случаев, *S.aureus* - в 29%, в небольшом количестве другие возбудители. В 9% случаев патогенной флоры не выявлено, что было связано с регулярными курсами антибактериальной терапии. У пациентов с тяжелым течением МВ чаще выявлялась хроническая синегнойная инфекция.

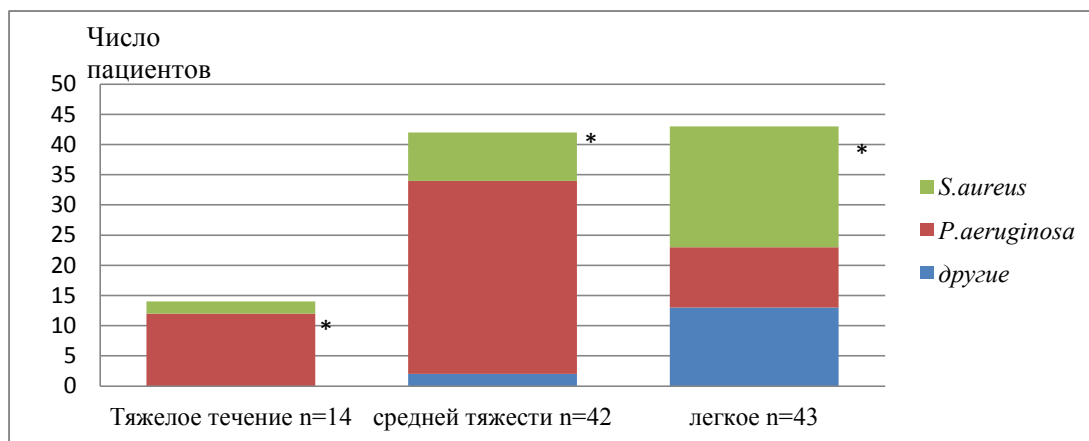


Рисунок 3. Микрофлора бронхиального секрета у наблюдаемых больных в группах с разной степенью тяжести муковисцидоза (* $p < 0,01$)

На рис. 3 видно, что у детей с тяжелым течением заболевания микробиологическая картина в легких была представлена, в основном, *P.aeruginosa* (88%).

Генетический анализ у наблюдаемых детей показал, что у 89 пациентов мутации были определены, из них у 22 детей обнаружена del F 508/ del F 508, у 32 - delF508/-. 7 детей - не обследованы, у 3-х - частых мутаций не обнаружено.

Все дети из обследуемой группы получали комплексную базисную терапию: муколитики, бронхолитики, гепатопротекторы, ферментативные препараты, антибактериальную терапию (внутривенная, ингаляционная, пероральная), кинезитерапию (дренаж, массаж), занятия с психологом.

Клиническая характеристика наблюдаемых детей в динамике

Для определения динамики на фоне лечения были выбраны объективные критерии: показатель спирометрии $ОФВ_1$, массо-ростовой индекс и рентгенологический индекс Криспина-Нормана (РИ) в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия хронической синегнойной инфекции.

За время госпитализации в стационар (14 дней) достоверной положительной динамики по исследуемым параметрам не получено. Однако по клиническим критериям в 92% случаев отмечалось уменьшение кашля, у 46% детей средняя прибавка массы тела за 14 дней составила 1300 ± 150 грамм и у 77% детей улучшилась аускультативная картина легких (уменьшение или исчезновение хрипов).

В таблице 1 представлена динамика клинических показателей на фоне лечения за 6 месяцев, между первой и второй госпитализациями. Достоверное улучшение отмечено у детей с тяжелым течением заболевания по показателям $ОФВ_1$ и РИ. Достоверное увеличение массы тела, по данным МРИ, отмечено у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.

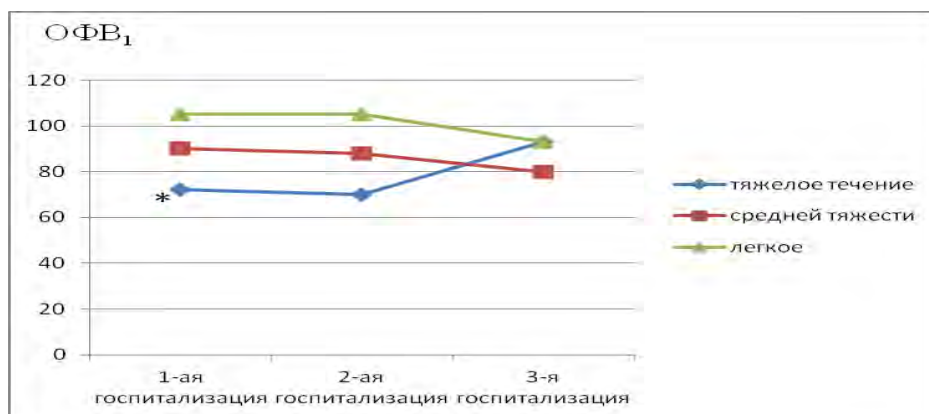
Таблица 1

Динамика клинических показателей на фоне лечения за 6 месяцев исследования (N=53)

Показатель	Тяжесть течения 1-3 точка		
	Тяжелое	Средняя степень	Легкое
$ОФВ_1$ (%)	$61 \pm 2,3 - 68 \pm 3,1^*$	$87 \pm 1,8 - 87 \pm 1,9$	$99 \pm 2,1 - 90 \pm 2,2$
МРИ (%)	$91 \pm 2 - 84 \pm 1,6$	$91 \pm 2,9 - 92 \pm 3,0^*$	$91 \pm 1,6 - 92 \pm 1,8^*$
РИ	$23,3 \pm 2,1 - 21,6 \pm 1,7^*$	$17,5 \pm 3,4 - 17,4 \pm 5,0$	$11,1 \pm 2,6 - 14,9 \pm 5,6$

* $p < 0,05$

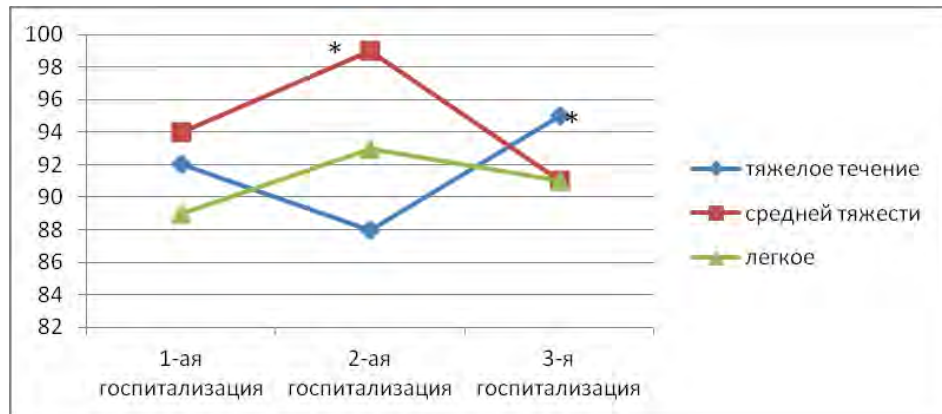
В зависимости от флоры бронхиального секрета достоверной разницы в клинических группах не получено ($p > 0,05$). Динамика клинических показателей на фоне лечения за всё время наблюдения (три госпитализации) представлена на рисунках 4,5,6.



* $p < 0,05$ различия показателей между 1 и 3 госпитализациями

Рисунок 4. Динамика показателя $ОФВ_1$ на фоне лечения (N=23)

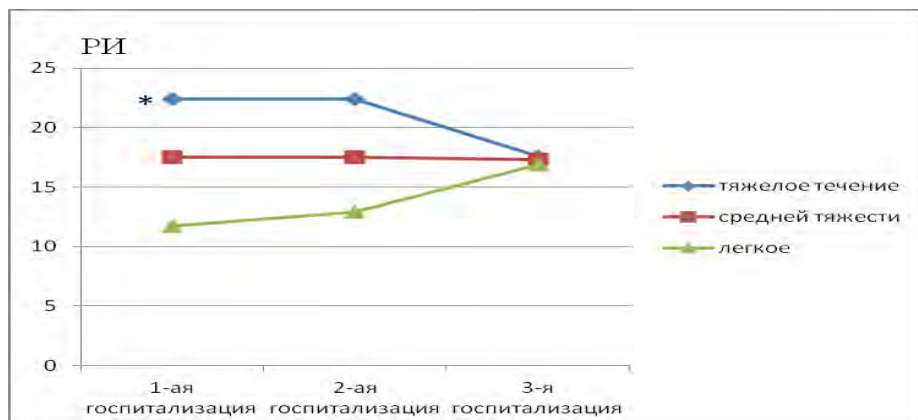
Отмечалась достоверная положительная динамика показателя спирометрии (ОФВ₁) у детей с тяжелым течением заболевания. Пациенты с более легким течением МВ имели нормальные показатели ОФВ₁(>81%).



* $p < 0,05$ различия показателей между 1,2 и 3 госпитализациями

Рисунок 5. Динамика МРИ на фоне лечения (N=23)

На рисунке 5 отмечена достоверная положительная динамика по данным МРИ между второй и третьей госпитализациями у детей с тяжелым течением заболевания, пациенты со средней степенью тяжести течения заболевания имели достоверное улучшение между первой и второй госпитализацией.



* $p < 0,01$ различия показателей между 1 и 3 госпитализациями

Рисунок 6. Динамика данных РИ на фоне лечения (N=23)

На рисунке 6 видно, что РИ у детей с тяжелым течением заболевания на фоне лечения достоверно снижался, по сравнению с данными детей из группы с легким течением и средней степени тяжести, что свидетельствовало об уменьшении рентгенологических признаков активности бронхолегочного процесса.

Качество жизни детей, больных муковисцидозом

Разработка утилитарных индексов

На первом этапе исследования нами были определены мультиатрибутные утилитарные индексы у детей с МВ, которые будут включены в Национальный каталог (табл.2).

Таблица 2

Мультиатрибутные индексы детей, больных муковисцидозом, и здоровых сверстников

атрибуты	Больные МВ N=99	Здоровые N=102
	M± σ	M± σ
HUI3 общий	0,81 ±0,02**	0,85±0,013
HUI2 общий	0,85±0,013*	0,90±0,01

**P<0,001 - различия со здоровыми детьми *P<0,01 - различия со здоровыми детьми

Мультиатрибутные индексы, характеризующие общее состояние здоровья детей, оказались достоверно ниже у больных МВ по сравнению со здоровыми.

Для анализа различий в состоянии общего здоровья в зависимости от возраста, был построен график «Жизненный путь когорты», где на основании мультиатрибутных индексов отмечена динамика изменений КЖ детей с МВ и здоровых детей по возрастам, то есть с 5 до 18 лет (рис.7).

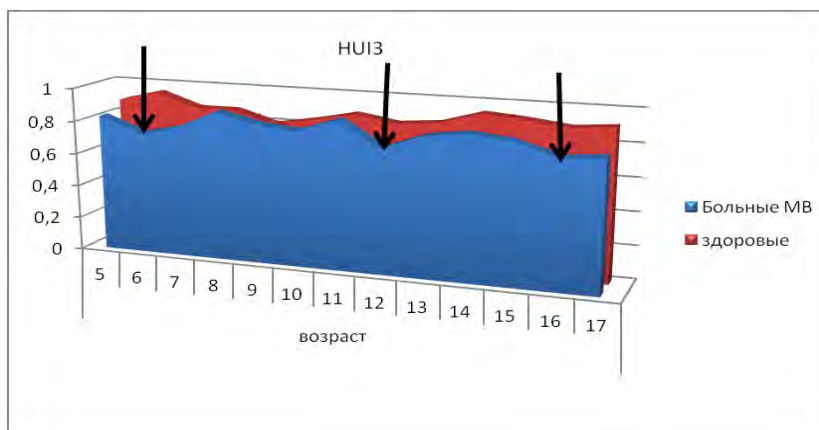


Рисунок 7. Жизненный путь когорты детей, больных МВ, и здоровых сверстников, рассчитанный по результатам мультиатрибутивного утилитарного индекса HUI 3

В возрасте 6 лет отмечалось выраженное падение показателя ($0,74 \pm 0,02$) при росте в группе здоровых ($0,95 \pm 0,017$, $p < 0,05$), что дало значительные различия между группами. Следующий значимый «провал» установлен в 12 лет ($0,75 \pm 0,007$), при этом у здоровых детей он был значительно менее выражен ($0,85 \pm 0,009$, $p < 0,05$). В возрасте 16 лет мультиатрибутивный индекс у пациентов с МВ также имел снижение ($0,77 \pm 0,012$) и значительно отличался от показателя здоровых детей ($0,89 \pm 0,006$, $p < 0,05$).

Одной из задач нашего исследования было изучение влияния пола, места жительства, клинических, лабораторно-инструментальных показателей на КЖ пациентов.

Выявлено, что в зависимости от типа мутации самые низкие показатели были у пациентов с наиболее часто встречающимися и «тяжелыми» мутациями: del F 508/ del F 508 и del F 508/- снижение утилитарных индексов у них было статистически значимо в сравнении с другими мутациями ($p < 0,05$). Анализ влияния показателя ОФВ₁ показал, что при его нарушении по сравнению с нормой мультиатрибутные индексы достоверно снижались ($p < 0,05$). В зависимости от места жительства, пола, флоры и тяжести течения заболевания достоверных различий не получено.

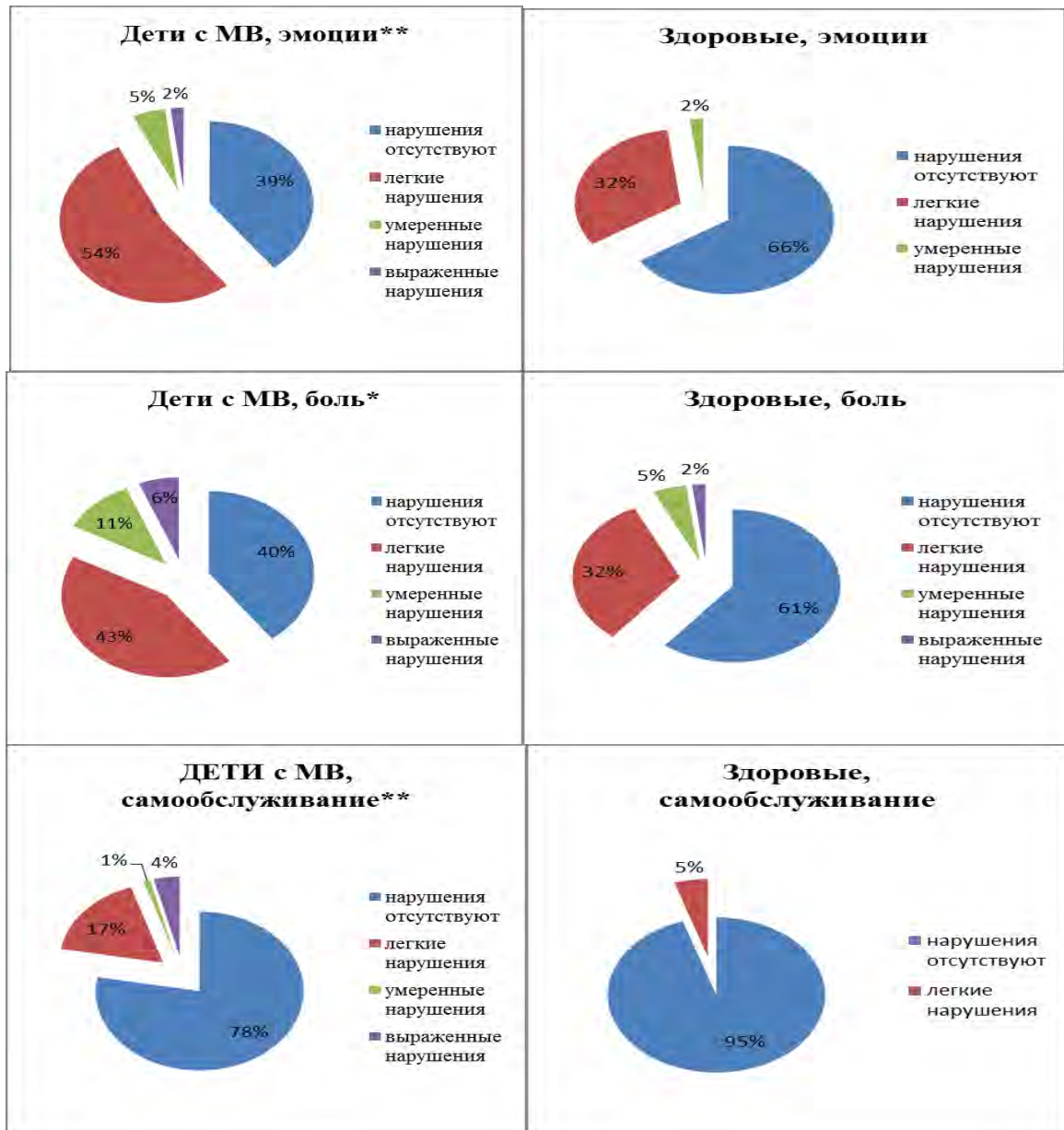
Для более детального представления о состоянии здоровья детей исследуемой группы проведен анализ одноатрибутных индексов, являющихся средним значением по каждой шкале опросника (атрибуту). Достоверные различия были выявлены по шкале «эмоции» - $0,93 \pm 0,012$ против $0,98 \pm 0,005$ у здоровых ($p < 0,001$), что свидетельствовало о более частых проявлениях нарушений настроения, депрессий, чувство тревоги, страха у детей с МВ, чем у здоровых сверстников. У детей с МВ отмечались более низкие показатели по шкале «боль» $0,91 \pm 0,015$ против - $0,95 \pm 0,01$ у здоровых ($p < 0,01$), которая характеризует выраженность болевых ощущений, частоту возникновения боли и снижение возможности ее контролировать. Также различия отмечались по аспекту «самообслуживание» - $0,93 \pm 0,018$ против $0,99 \pm 0,003$ у здоровых ($p < 0,001$), что указывало на трудности пациентов выполнять основные повседневные действия (принимать пищу, одеваться, выполнять гигиенические процедуры). По остальным шкалам дети с МВ были сравнимы со здоровыми сверстниками.

Далее нами был проведен сравнительный анализ одноатрибутных индексов в группах в зависимости от изучаемых факторов и выявлено, что одноатрибутные индексы по шкале «эмоции» у детей с мутацией del F 508 в гетерозиготном положении имели минимальные значения (**$0,85 \pm 0,02$**) и достоверно отличались от показателей при других мутациях ($p < 0,05$). Нарушение ОФВ₁ негативно влияло на эмоции (**$0,85 \pm 0,032$** ; $p < 0,05$) и боль (**$0,8 \pm 0,05$** ; $p < 0,05$). Снижение массы тела, наличие гипотрофии значимо ухудшало у детей возможность контролировать болевые ощущения (**$0,89 \pm 0,027$** ; $p < 0,05$).

Учитывая выявленный болевой синдром у пациентов с МВ, мы провели дополнительное исследование специально разработанной анкетой по оценке боли у 34 детей с МВ, ранее прошедших исследование опросником НUI. Отмечено, что чаще всего у детей с МВ возникала боль в животе, с различной периодичностью и в 50% случаев был необходим прием анальгетиков. Боль в животе чаще всего была связана с

погрешностью в диете, недостаточной дозой или отсутствием приема ферментативных препаратов. Также в 14 % случаев отмечалась головная боль и боль при сильном кашле.

Опросник NUI позволяет оценить особенности нарушений функционирования по авторской многоуровневой классификационной системе. Каждому уровню нарушения соответствует определенная степень: отсутствует, легкая, умеренная, выраженная. На рисунке 8 представлены диаграммы распределения уровней нарушения функционирования у детей с муковисцидозом, по которым получены достоверные различия со здоровыми сверстниками.



** P<0,001 различия со здоровыми *P<0,05 различия со здоровыми

Рисунок 8. Уровни нарушений функционирования у детей, больных муковисцидозом, и здоровых сверстников (%)

Наиболее выраженные нарушения, достоверно чаще встречающиеся у пациентов с МВ, выявлены в эмоциональной сфере, которые суммарно диагностированы у 61% больных против 35% у здоровых, при этом в 7% случаев нарушения были умеренными и выраженными. Болевой синдром встречался у 60% детей с МВ против 39% у здоровых, причем у больных отмечались выраженные нарушения в 6% случаев, умеренные в 11%. Каждый пятый пациент имел нарушения по шкале «самообслуживание» от легких до выраженных, по этому аспекту также были выявлены достоверные различия со здоровыми.

По параметрам «зрение», «слух», «речь», «мелкая моторика», «ощущение», «подвижность» нарушения отсутствовали, так наибольший процент ответов находится на 1 уровне, и данные достоверно не отличались от здоровых. По аспекту «когнитивные способности» достоверных различий со здоровыми установлено не было, хотя у пациентов доля легких нарушений оказалась более значительной - 39% против 28% у здоровых.

Динамика утилитарных индексов на фоне лечения

В соответствии с дизайном исследования, оценивались показатели КЖ всей группы детей с МВ в динамике.

За время одной госпитализации (14) дней, достоверная положительная динамика отмечалась по уровню мультиатрибутных индексов HUI2 (при поступлении - $0,80 \pm 0,03$; при выписке - $0,89 \pm 0,025$; $p < 0,05$) и HUI3 (при поступлении - $0,72 \pm 0,042$; при выписке - $0,83 \pm 0,047$; $p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении общего КЖ детей с МВ на фоне лечения в стационаре за 14 дней. По отдельным аспектам исследования достоверное улучшение показателей наблюдалось только по эмоциональному состоянию по системе классификации HUI2 (при поступлении - $0,84 \pm 0,029$; при выписке - $0,92 \pm 0,023$; $p < 0,05$), хотя на уровне тенденций улучшилось самообслуживание и несколько уменьшился болевой синдром.

Следующим этапом нашей работы было исследование динамики утилитарных индексов при повторных госпитализациях детей в стационар с момента первого исследования до повторной госпитализации в стационар, за 6 месяцев лечения дома. Результаты иллюстрируют достоверную положительную динамику мультиатрибутных индексов HUI3 ($0,81 \pm 0,027$ - $0,86 \pm 0,026$; $p < 0,05$), HUI2 ($0,85 \pm 0,019$ - $0,9 \pm 0,016$; $p < 0,05$) и одноатрибутного индекса по шкале «эмоции HUI3» ($0,93 \pm 0,02$ - $0,96 \pm 0,007$; $p < 0,05$). Показатели КЖ при последующей госпитализации (4 точка) продемонстрировали стабильность.

Нами были выявлены наиболее значимые факторы, определяющие динамику КЖ.

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни за 6 месяцев у детей в зависимости от степени нарушения показателя ОФВ₁

показатели КЖ (M±σ)	1 точка - 3 точка	
	ОФВ ₁ < 80%	ОФВ ₁ > 81%
HUI 2	0,83±0,043 - 0,90±0,03*	0,85±0,004 - 0,88 ±0,009
HUI 3	0,75 ±0,05 - 0,82±0,049*	0,84± 0,023- 0,82 ±0,026
Боль 2	0,92±0,03 - 0,98±0,006**	0,97 ±0,029- 0,97± 0,048

* p<0,05 **p<0,01

У детей с худшими показателями ОФВ₁ (<80%) выявлена достоверная положительная динамика за 6 месяцев по двум мультиатрибутным индексам и одноатрибутному «боль» (HUI2), при этом пациенты с нормальными данными ОФВ₁ динамики КЖ не имели (табл.3).

Таблица 4

Динамика показателей качества жизни за 6 месяцев у детей в зависимости от данных массо-ростового индекса

показатели КЖ (M±σ)	1 точка- 3 точка	
	МРИ ниже 90%	МРИ выше 90%
Боль 2	0,93± 0,024 - 0,97±0,01**	0,98± 0,005 - 0,98± 0,0048

**p<0,01

В группе детей с низкой массой тела, где МРИ был меньше 90%, в динамике через 6 месяцев выявлена положительная динамика, которая выражалась в достоверном повышении значения одноатрибутного индекса «боль» (HUI2). У детей с нормальными показателями массы тела различий не выявлено (табл.4).

Таблица 5

Динамика показателей качества жизни за 6 месяцев у детей в зависимости от рентгенологического индекса

показатели КЖ (M±σ)	1 точка - 3 точка	
	РИ ниже 16	РИ выше 16
HUI 2	0,86± 0,021 - 0,89± 0,027	0,82±0,036 - 0,896±0,025*
HUI 3	0,84± 0,025 - 0,84 ±0,0049	0,75± 0,054 - 0,80±0,046*
Самообслуживание 2	0,91± 0,046 - 0,92± 0,046	0,93± 0,024 - 0,98±0,011*
Боль 2	0,97± 0,009 - 0,98± 0,009	0,93± 0,03 - 0,97±0,005**
Эмоции 3	0,95± 0,008 - 0,93± 0,033	0,89± 0,047 - 0,94±0,03*

* p<0,05 **p<0,01

Дети с более выраженными изменениями в легких (РИ выше 16) имели достоверное улучшение показателей КЖ в динамике, как по обоим мультиатрибутным индексам, так и по отдельным аспектам КЖ, таким как «самообслуживание» (HUI2), «боль» (HUI2), «эмоции» (HUI3). У детей с РИ меньше 16, то есть с лучшей рентгенологической картиной в легких, достоверного улучшения показателей выявлено не было (табл.5).

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни за 6 месяцев
у детей в зависимости от тяжести течения заболевания

показатели КЖ (M±σ)	1 точка- 3 точка	
	Тяжелое течение и течение средней тяжести	легкое
Ощущение 2	0,87± 0,03 - 0,95±0,022*	0,96± 0,019 - 0,91±0,042
Боль 2	0,94± 0,024 - 0,98±0,005*	0,97± 0,01 - 0,98±0,01

* $p < 0,05$

Достоверная положительная динамика одноатрибутных показателей «ощущение» и «боль» (HUI2) была определена у детей с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (табл.6), в отличие от пациентов с легким течением, которые не продемонстрировали значимых различий в КЖ.

Таким образом, положительная динамика показателей КЖ на фоне лечения характерна для детей с более выраженными изменениями клинических показателей и тяжелым течением болезни.

Обоснование выбора лекарственного препарата на основе анализа «затраты-полезность» в рамках клинико-экономического анализа

Анализ «затраты-полезность» осуществлялся на основе расчета QALYs, полученных с помощью разработанных в исследовании мультиатрибутных индексов.

Целью анализа «затраты-полезность» является определение того медицинского вмешательства, которое обеспечивает наибольшее QALY при самой низкой стоимости (наибольшее QALY на потраченную единицу финансовых средств).

В исследовании было проведено сравнение двух ингаляционных антибактериальных препаратов разных производителей – Тобрамицин1 (оригинальный) и Тобрамицин2 (аналог), которые получали пациенты с хронической синегнойной инфекцией наряду с внутривенной антибактериальной терапией. Критерием включения в исследование стало условие прохождения полноценного годового курса ингаляционного тобрамицина – 6 курсов по 28 дней в год, с перерывами в 1 месяц. Такому условию соответствовали 37 детей, сопоставимых по степени тяжести, из них 23 человека получали Тобрамицин1, 14 детей – Тобрамицин2 (аналог). Назначение препарата было обусловлено наличием в аптеке.

Стоимость одного курса препарата была взята из «Государственного контракта» (2012 г.) и составила для Тобрамицина1 - 95 546,44 руб. (300 мг 5 мл №56), для Тобрамицина2 - 125 507,225 руб. (300 мг 5 мл №56). Стоимость годового курса лечения представлена в таблице 7.

Стоимость годового курса лечения

Препарат	Стоимость за 6 курсов (12 мес.)
Тобрамицин1	573278,64 руб.
Тобрамицин2	753043,35 руб.

Определение QALY за 12 мес. на основе мультиатрибутных утилитарных индексов для каждой сравниваемой группы показало следующие результаты: QALY у детей, получающих оригинальный препарат тобрамицин 1, оказался равен 0,86, а у детей, получающих ингаляции тобрамицином 2, – 0,8.

Стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином1 = 573278,64 руб./0,86 = 666 603,07 руб.

Стоимость 1 QALY при лечении Тобрамицином2 = 753043,35 руб./0,8 = 941 304,18 руб.

Как показал анализ, 1 год качественно прожитой жизни в первой группе стоит практически на треть меньше, чем во второй. Таким образом, Тобрамицин1 при меньшей стоимости является более полезным для пациентов (более высокие показатели КЖ), в то время как Тобрамицин2 – приносит меньше пользы при больших затратах.

В результате анализа установлено, что лечение Тобрамицином1 можно считать доминантным методом (Ягудина Р.И., Сороковиков И.В., 2012), целесообразным для дальнейшего использования, так как позволяет сэкономить денежные ресурсы при более высокой полезности (эффективности).

ВЫВОДЫ

1. Выявлены клиничко-лабораторные особенности течения муковисцидоза у наблюдаемых детей в возрасте от 5 до 18 лет со смешанной формой заболевания: преобладало течение средней степени тяжести - 43%, в 14% - отмечалось тяжелое течение; генотип представлен «тяжелыми» мутациями у 61% больных; поздняя диагностика заболевания (после 3-х лет) имела место в 38% случаев; 29,3% детей поступили в стационар впервые. Половина наблюдаемых детей имели гипотрофию. 54% детей были инфицированы *P.aeruginosa*, и 88% из них имели тяжелое течение заболевания. Выраженные нарушения показателя ОФВ₁ отмечались у 25% больных.

2. Для Национального каталога утилитарных индексов разработаны мультиатрибутные индексы, которые составили по системе HUI 2: для здоровых детей - 0,90±0,01, для детей с муковисцидозом - 0,85±0,013; по системе HUI 3: для здоровых детей - 0,85±0,013, для детей с муковисцидозом - 0,81±0,02.

3. Анализ «жизненного пути когорты» показывает, что на всем изучаемом возрастном интервале (5-17 лет) общее качество жизни детей с муковисцидозом ниже, чем здоровых сверстников, кроме периода 8-9 лет. При этом отмечается три «провала» мультиатрибутных утилитарных индексов: в 6 лет - $0,74 \pm 0,02$ против $0,95 \pm 0,017$ у здоровых; в 12 лет - $0,75 \pm 0,007$ против $0,85 \pm 0,009$ и в 16 лет - $0,77 \pm 0,012$ против $0,89 \pm 0,006$ соответственно ($p < 0,05$).
4. Из всех аспектов качества жизни, оцениваемых с помощью опросника HUI, достоверное снижение наблюдается по атрибутам «боль» в 55,6% ($p < 0,05$), «эмоции» в 65,6% ($p < 0,05$) и «самообслуживание» в 20,2 % ($p < 0,001$) случаев у больных муковисцидозом по сравнению со здоровыми детьми. Данное исследование впервые выявило значимую роль болевого синдрома при муковисцидозе у детей, обусловленного болями в животе, головной болью и болью связанной с кашлем.
5. Значимыми факторами, влияющими на качество жизни детей с муковисцидозом, являются: наличие мутации del F 508 в гомозиготном или в гетерозиготном положении, нарушение функции внешнего дыхания (ОФВ₁ менее 80%) и гипотрофия (МРИ менее 90%), которые способствуют снижению как общего показателя, так и отдельных аспектов (эмоции, боль). Пол и место проживания пациентов достоверно не влияли на качество жизни.
6. Оценка степени нарушений функционирования по многоуровневой системе измерения показывает, что дети с муковисцидозом по сравнению со здоровыми сверстниками отличаются достоверно худшими показателями по аспектам «боль» - 43% детей имеют легкие нарушения, 11% - умеренные и 6% - выраженные; «эмоции» - у 62% пациентов отмечаются легкие нарушения, у 6% - умеренные и выраженные; «самообслуживание» - в 17% случаев выявляются легкие нарушения, в 5% - умеренные и выраженные.
7. Отмечена положительная динамика мультиатрибутных индексов за время одной госпитализации (2 недели) на фоне лечения, в основном, за счет повышения эмоционального фона ($0,84 \pm 0,029$ и $0,92 \pm 0,023$ соответственно, $p < 0,05$). При повторной госпитализации через 6 месяцев достоверная положительная динамика отмечается у пациентов с тяжелым течением заболевания, худшими показателями рентгенологического индекса и выраженным снижением показателя ОФВ₁ ($p < 0,05$). Повышение мультиатрибутных индексов происходит, в первую очередь, за счет роста значений по шкале «эмоции» ($0,93 \pm 0,02$ и $0,96 \pm 0,007$, $p < 0,05$).
8. Апробация применения разработанных мультиатрибутных индексов для проведения клинико-экономического анализа «затраты-полезность» на примере

сравнения оригинального и воспроизведенного препаратов тобрамицина показала, что оригинальный препарат Тобрамицин при более низкой стоимости обладает большей полезностью для пациентов по сравнению с аналогом, что делает его предпочтительной альтернативой для лечения хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные для Национального каталога мультиатрибутные индексы здоровых детей и больных муковисцидозом рекомендуются для научно-практического использования, в том числе проведения клинико-экономического анализа при обосновании включения лечебно-диагностических методов в клинические рекомендации, протоколы лечения, стандарты медицинской помощи, а лекарственных препаратов - и в перечни лекарств (перечень жизненно необходимых и лекарственных препаратов, перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан).
2. Целесообразно включить опросник HUI в алгоритм стандартного обследования детей с муковисцидозом для оценки качества жизни, в клинические рекомендации по ведению больных детей с муковисцидозом.
3. В возрастные периоды 6, 12 и 16 лет рекомендуется проводить углубленное обследование пациентов для выявления причин снижения качества жизни и их возможного устранения.
4. Учитывая выявленный в процессе исследования болевой синдром у детей с муковисцидозом, необходимо учитывать этот фактор и проводить своевременную диагностику причин и купирование болевого синдрома.
5. Для уменьшения эмоциональных нарушений рекомендуется обязательное включение психологической поддержки в алгоритм лечения и реабилитации таких пациентов.
6. Необходим регулярный мониторинг данных и своевременное лечение, направленное на коррекцию функции внешнего дыхания и массы тела, что позволит улучшить не только клиническую картину заболевания, но и качество жизни больных.
7. Рекомендуется использовать опросник HUI как новый инструмент медико-социальной экспертизы в оценке наличия нарушений функционирования и их степени при различных заболеваниях.
8. Для выбора оптимального метода лечения больных муковисцидозом целесообразно использовать анализ «затраты-полезность» на основе рассчитанных утилитарных индексов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Черников В.В., Устинова Н.В., Симонова О.И., Горинова Ю.В., Самсонова М.С. // Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012. Том 9, № 1. С. 6 – 8.
2. Винярская И.В., Симонова О.И., Черников В.В., Горинова Ю.В., Устинова Н.В., Самсонова М.С. Определение утилитарных индексов уровня здоровья с помощью русской версии опросника Health Utilities Index в педиатрии// Заместитель главного врача. 2012. №8(75). С. 88-92.
3. Винярская И.В., Симонова О.И., Черников В.В., Горинова Ю.В., Устинова Н.В., Самсонова М.С. // Утилитарные индексы у детей, больных муковисцидозом. Материалы конференции «Проблемы и достижения в области лечения муковисцидоза в регионах РФ и за рубежом», Санкт-Петербург, 2012. – С. 46-47.
4. Gorinova Y.V., Samsonova M.S., Simonova O.I., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V. First results of health status assessment in children with cystic fibrosis using Russian version of HUI Questionnaire//Journal of Cystic Fibrosis, Abstracts of the 35th European Cystic Fibrosis Conference Dublin, Ireland, 6-9 June 2012. Vol. 11 (2012). – Supplement 1. – S136.
5. Simonova O., Gorinova Y., Vinyarskaya I., Samsonova M., Chernikov V. PND49 The measurement of quality of life in children with cystic fibrosis//Value in health.2012.Т.15.№7.С.554.
6. Gorinova Y., Samsonova M., Vinyarskaya I., Simonova O., Chernikov V. Pilot study of using Russian version of Health Utility Index Questionnaire in children with cystic fibrosis//6th Europaediatrics, UK, Glasgow, 5-8 June 2013 Abstracts from 6th Europaediatrics Conference 2013. С. 101.
7. **Горинова Ю.В., Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В. Измерение качества жизни при муковисцидозе: достижения и ограничения//Российский педиатрический журнал. 2013. №5. С. 40-45.**
8. Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В., Горинова Ю.В., Черников В.В. Изучение качества жизни у детей с муковисцидозом с использованием русской версии опросника по оценке утилитного индекса здоровья. Материалы XVII Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2013. – С. 564.
9. Simonova O., Gorinova Y., Vinyarskaya I., Samsonova M., Chernikov V. Dynamics of quality of life in children with cystic fibrosis aged 5-16 years//Value in health. – 2013. – Volume 16, №7,С.625.
10. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Винярская И.В., Зелинская Д.И., Модестов А.А., Симонова О.И., Черников В.В., Горинова Ю.В., Устинова Н.В., Самсонова М.С., Щербакова С.В. Методы оценки и концепция сокращения предотвратимых потерь здоровья детского населения//Социальная педиатрия / Союз педиатров России, под. ред. А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого. – М.: ПедиатрЪ, 2013. вып. 17.С61-62.
11. **Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В.. Современные аспекты изучения качества жизни у детей с муковисцидозом//Российский педиатрический журнал. 2016. №1. С. 43-49.**
12. **Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В., Черников В.В., Горинова Ю.В. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения //Российский педиатрический журнал. 2016. Том 19, №2. С86-91.**