

Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире

Новиков П.В.

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва

Представлены современные данные о редких (орфанных) наследственных и врожденных болезнях, даны дефиниции, рассмотрены подходы к оценке частоты и распространенности заболеваний, существующие проблемы диагностики и лечения редких заболеваний в мире и нашей стране. Приведены перечни наследственных болезней и синдромов, относящихся к категории редких. Рассмотрены наиболее актуальные проблемы редких болезней, требующих первоочередного решения.

Ключевые слова: редкие (орфанные) наследственные болезни, частота, распространенность редкого заболевания, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, организация медицинской помощи.

Актуальность проблемы редких (орфанных) болезней в нашей стране настолько возросла, что привлекает внимание органов государственной власти, медицинской общественности, средств массовой информации, родителей больных детей и родительских ассоциаций.

Проблема редких (орфанных) болезней актуальна не только для нашей страны, но и для подавляющего большинства стран мира. За последние два года (2011-2012 гг) в Европе проведено более 20 рабочих совещаний, посвященных проблеме редких болезней.

Возросшая острота проблемы обусловлена прежде всего расширением возможностей ранней диагностики этой группы болезней и появлением эффективных способов лечения больных, страдающих орфанными заболеваниями. Внедрение высокотехнологических способов диагностики многих наследственных болезней (современные молекулярно-генетические методы, методы аналитической биохимии, энзимодиагностики и др.) дали возможность ранней верификации редкой (орфанной) патологии и включения высокоэффективных методов терапии ряда тяжелых орфанных болезней, от которых больные неизбежно погибали. Но до сих пор многие орфанные болезни остаются некурабельными. Кроме того, к «болезням-сиротам» привлечено внимание медиков различных специальностей в связи с тенденцией к увеличению их числа, отсутствием своевременной диагностики и лечения в региональных центрах. При этом очевидно, что фармацевтическим компаниям невыгодно вкладывать финансовые ресурсы в разработку лекарств, не имеющих в перспективе коммерческого успеха, в то же время эта патология представляет высокий уровень экономического и социального бремени для общества и государства.

Особенно актуальной проблема редких болезней является для педиатрии и клинической генетики детского возраста, так как по данным EURORDIS (Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями) более 75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, в 65% случаев приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам, часто имеют неблагоприятный прогноз. Кроме того, в 35% случаев они служат причиной смерти детей на первом году жизни. Почти половина больных детей с редкими наследственными болезнями страдает задержкой нервно-психического развития, нарушениями психомоторной активности или сопровождается сенсорной недостаточностью.

Орфанные болезни протекают часто под «маской» других, более распространенных заболеваний, что не позволяет врачу быстро заподозрить у больного редкое (орфанное) заболевание. Таким образом, среди факторов, препятствующих быстрому решению проблемы редких болезней, можно выделить следующие:

- редкость орфанных болезней и синдромов;
- трудности диагностики, отсутствие или недоступность верификации патологии;
- часто поздняя диагностика;
- часто ошибочная диагностика (более 40%);
- отсутствие методов эффективного лечения или его недоступность;
- тяжелые социальные последствия орфанных заболеваний;
- низкое качество оказания медицинской помощи;
- недостаток информации о редких болезнях.

Более 80% редких (орфанных) болезней имеют наследственную природу. Эти заболевания могут отличаться по типам мутаций, однако вся группа характеризуется достаточно жесткой генетической детерминацией развития болезни, и клиническая гетерогенность заболевания в большей степени определяется типами мутационных повреждений гена, чем факторами окружающей среды.

Частота и распространенность редких (орфанных) болезней

На сайте Национального института здоровья США приведены сведения о 5768 редких болезнях. По данным общеевропейского сайта www.orpha.net [1] число зарегистрированных редких болезней на конец 2007 года составило около 6 тысяч (5857 нозологических форм). Оно постоянно увеличивается и к настоящему времени приближается к 7000 нозологическим формам. Растет количество научно-исследовательских и клинических лабораторий, в которых диагностируются редкие болезни (более 1500 редких болезней), сформировано 283 регистра, отмечено более 500 лекарств, имеющих показания для использования при орфанных наследственных заболеваниях. В Европе страдают редкими заболеваниями почти 30 миллионов человек, накапливается опыт их наблюдения и лечения, поэтому необходим обмен информацией и взаимообмен данными по диагностике, лечению и взаимодействию между больными, врачами, исследователями, представителями фарминдустрии, и правительственными учреждениями по проблеме редких болезней [2].

Редкие заболевания – это, как правило, патологические состояния, которые встречаются с определенной частотой, жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, без лечения приводящие к смерти или инвалидизации больного. Порог отнесения заболевания к редким широко варьирует по разным странам и колебания составляют от 1:1500 до 1:25 000 населения страны. В США редким считается заболевание, если им страдает менее 100 тыс. американцев, в Японии, если им страдает менее 50 тыс. японцев, в Австралии – если им страдает менее 2 тыс. австралийцев, в России по предложению Форумного комитета РАМН – 10 тысяч больных, в Европейском Союзе – если его встречаемость реже 5:10000, в Канаде – реже 1:2000 населения. Кроме абсолютного значения больных с редкими заболеваниями, в понятие редкого (орфанного) заболевания включается и фактор распространенности. (табл.1).

Таблица 1. Распространенность редких болезней) [3] (McGabe С. и соавт, 2005)

Страны	Количество больных	Распространенность (на 10 тыс. населения)
США	Менее 100 000	7,5
Япония	Менее 50 000	4,0
Австралия	Менее 2000	1,1
Евросоюз (ЕС)	215 000	5,0
Великобритания («ультрасиротские»)	1000	0,18

Как видно из представленной в таблице 1 распространенности редких болезней по разным странам, абсолютные или частотные критерии остаются недостаточно обоснованными. Так, в США к категории редких относят заболевания, общая численность которых составляет менее 100 тысяч, в то время как в Австралии к этой же категории относятся показатели менее 2000. Широкой вариабельностью отличаются и показатели распространенности на 10 тыс. населения (McGabe С. и соавт, 2005)[3] (табл. 1).

В связи с тем, что существующие перечни редких болезней, составленные в странах Евросоюза, Соединенных Штатах Америки, Японии, Австралии, Великобритании и других включают главным образом (на 80%) наследственные и врожденные болезни, понятие «редкие болезни» часто объединяет преимущественно эти группы болезней.

При рассмотрении проблемы редких болезней выделяют два понятия – распространенность (**prevalence**) – количество больных с определенным заболеванием, живущих в данный момент времени (например, на начало текущего года, чаще на 100 тыс. населения) и частоты (**incidence** – коэффициент заболеваемости) – количество **впервые зарегистрированных** в определенный момент времени (например, за год).

Более значимым критерием, по-видимому, был бы показатель частоты редкого (орфанного) заболевания, который отражал бы первичную заболеваемость, однако определить частоту каждого орфанного заболевания довольно сложно, так как массовый неонатальный скрининг на орфанные заболевания не проводится и фактически частота «орфанных» (сиротских) болезней в подавляющем большинстве неизвестна. На практике пользуются расчетными показателями частоты или распространенности.

Европейским обществом по редким (орфанным) заболеваниям предлагаются следующие подходы к расчету распространенности: 1) если известна частота определенного заболевания и манифестация болезни наблюдается при рождении ребенка, то расчет показателя распространенности определяется как: частота при рождении \times (ожидаемая продолжительность жизни/ожидаемая общая продолжительность жизни в популяции); 2) для других редких болезней, как: частота заболевания \times среднюю продолжительность при данном редком заболевании; 3) в тех случаях, когда неизвестна ни частота, ни распространенность, то указывается суммарное число случаев редкого заболевания, описанных во всех доступных литературных источниках.

Однако остаются различными подходы к оценке частоты редких заболеваний, а также используемые критерии для включения тех или иных болезней в категорию редких. Нередко отнесение заболевания к группе редких не базируется на

объективных параметрах или в качестве критерия используется определенное абсолютное количество зарегистрированных заболеваний в той или иной стране. Трудности поиска критериев заключаются и в том, что в странах с малым числом жителей (малые популяции) с точки зрения статистической значимости трудно определить частоту заболевания и вполне может быть оправдан абсолютный показатель – общее количество зарегистрированных больных с редкими болезнями. Для стран с большой численностью популяций такой критерий мало приемлем и более целесообразным представляется использование в качестве критерия редкости болезней оценки частот заболевания, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые страны с большим количеством населения тем не менее используют этот критерий для оценки распространенности «орфанных» болезней, при этом колебания частот заболеваний в разных странах также очень велики.

Если исходить из представленных во многих странах положений о частоте редких болезней, то к категории редких следует относить почти все наследственные болезни. При этом не учитываются как принятые в медицинской генетике понятия о частоте наследственных болезней, так и важнейшее свойство генетически обусловленных заболеваний, а именно их генетическая гетерогенность. С нашей точки зрения при определении частоты редких генных наследственных болезней необходимо исходить из частоты носительства патологического гена в популяции и использовать его в качестве критерия разделения болезней на редкие и частые наследственные болезни. В популяциях человека существует явление, которое в медицинской генетике определяется как наследственный балансированный полиморфизм, о котором говорят, если частота даже наиболее редкого аллеля составляет не менее 1%. Это явление широко распространено в популяциях человека. Системы генетического полиморфизма поддерживают беспредельную генетическую гетерогенность человеческих популяций и обеспечивают уникальную генотипическую индивидуальность [4,5,6,7].

При рецессивном типе наследования может длительно существовать скрытое гетерозиготное носительство мутационного гена, а рецессивное наследственное заболевание возникает в случае брака двух гетерозиготных носителей в результате образования гомозиготы по мутантному гену. Многие фенотипически здоровые люди являются скрытыми носителями рецессивных генов, передают их своим детям, а те, в свою очередь, унаследовав вредный рецессивный ген, остаются здоровыми, так как нормальный аллель нейтрализует действие мутантного. Вероятность встречи в браке двух носителей одинакового рецессивного гена невелика. Если, носительство данного рецессивного гена отмечается у 1% (0,01) населения, то вероятность вступления в брак двух его обладателей составляет $(0,01)^2 = 0,0001$, т.е. в среднем, лишь 0,01% всех браков заключаются между носителями данного рецессивного гена.

Вероятность вступления двух носителей одинакового рецессивного мутантного гена повышаются в десятки раз, если вступают в брак родственники (например, двоюродные брат и сестра), так как они могут унаследовать один и тот же рецессивный ген от своего общего предка.

В случае рецессивного заболевания 25% детей получают мутантный рецессивный аллель от обоих родителей и будут поражены наследственным рецессивным заболеванием.

При расчете частоты редкого заболевания следует также учитывать генетическую гетерогенность моногенных наследственных болезней, которая создает определенные сложности отнесения одной и той же нозологической формы к редким или частым наследственным болезням. Например, фенилкетонурия классическая, связанная с недостаточностью фенилаланингидроксилазы, встречается в популяции с частотой 1:7000 и должна быть отнесена к частым наследственным болезням, в то же время фенилкетонурия, связанная с недостатком тетрагидроптеринового комплекса, встречается с частотой 1:100 000 и, следовательно, должна быть отнесена к категории редких. Таким образом, введение объективного критерия позволяет четко разграничить редкие и частые наследственные болезни и создает определенные преимущества при верификации известных и вновь идентифицированных заболеваний и планировании практических мероприятий в отношении редких (орфанных) болезней, встречающихся в детском возрасте.

Ограничительными факторами при оценке частоты и распространенности орфанных болезней являются и технические трудности – достоверность данных, плохое ведение документации, трудности верификации патологии и ошибочные диагнозы, большие различия в показателях по разным регионам даже в пределах одного государства и др.

Формирование нормативно-правовой базы редких (орфанных) болезней в мире и в России

Несмотря на то, что один из критериев редкости орфанного заболевания – показатель распространенности – широко варьирует в разных странах – от 1:1000 населения до 1:200 000, тем не менее, в настоящее время во многих странах пришли к выводу, что статус редкого заболевания следует закреплять законодательно и к редким болезням относят врожденные и наследственные заболевания, частота которых не превышает определенной цифры, установленной законодательными актами. Так, в США в 1983 году был принят закон, регламентирующий статус редкого заболевания и препарата сироты.

Согласно этому закону около 1600 известных к тому времени заболеваний (наследственных и ненаследственных) были признаны редкими, а около 300 лекарств были отнесены к сиротским препаратам.

Законодательные акты приняты и в других странах:

- В Сингапуре в 1991 году;
- В Японии в 1993 году;
- В Австралии – в 1997 году;
- В Южной Корее – в 1995 году;
- В Канаде – в 1995 году;
- В Европейском Союзе – в 1995 году.

Например, в странах Европейского Союза она составляет не более 5 случаев на 10000 пациентов (1 на 2000 человек). В России частотным критерием заболевания является показатель распространенности 10 на 100 000 населения, который был закреплен в Федеральном законе от 23 ноября 2012 г. №323 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации».

Принимая во внимание трудности формирования Перечня редких (орфанных) заболеваний членами Профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации было предложено сгруппировать редкие (орфанные) болезни в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Было выделено 216 групп болезней, которые были опубликованы на сайте Минздрава России (www.mizdrav.ru) [8].

Наиболее распространенные редкие (орфанные) болезни и их ожидаемая частота в российской популяции представлены в таблице 2.

Таблица 2. Список наиболее распространенных редких (орфанных) наследственных болезней и хромосомных синдромов/аномалий (обобщенные данные на основе частот генов и типах наследования)

Нозологические формы	Популяционная частота	Типы наследования	Ожидаемое ежегодное количество больных в РФ (на 1,7 млн. новорожденных)
Лизосомные болезни накопления			
Мукополисахаридозы:			

I тип	1: 85 000	AP	20
II	1:75 000	X-сцепленный рецессивный	23
III	1:70 000	AP	24
IV	1:200 000	AP	9
VI	1: 250 000- 1:300 000	AP	5-7
VII	Более 30 случаев в мире	AP	1
Болезнь Нимана-Пика А и В	1:30 000	AP	3
Болезнь Нимана-Пика С	1:120 000	AP	15
Болезнь Гоше	1:20000-1:40000	AP	43-85
I тип	1:100 000	AP	17
II тип	1:100 000	AP	17
III тип			
Фукозидоз	Не установлена	AP	1
Муколипидоз 2 типа(I-клеточная болезнь)	Не установлена	AP	4
Муколипидоз 3 типа	Не установлена	AP	1
GM1-Ганглиозидоз 1 типа (болезнь Норманна-Ландинга)	1:100 000	AP	17
GM1-Ганглиозидоз 2 типа (болезнь Дери)	1: 310 000	AP	5
GM2-Ганглиозидоз 1 типа (болезнь Тея-Сакса)	1:11200	AP	152
GM2-Ганглиозидоз 2 типа (болезнь Сандхоффа)	Не установлена	AP	5
Болезнь Фабри	1: 117 000 (среди мужчин 1: 40 000)	X-сцепленный рецессивный	12
Наследственные болезни аминокислотного обмена			
Биоптерин-зависимая гиперфенилаланинемия («кофакторная ФКУ»)	1: 50 000	AP	34
Гомоцистинурия	1:50 000	AP	34
Тирозинемия 1 типа	1:30 000	AP	57
Тирозинемия 2 типа	1:100 000	AP	17
цистиноз	1:100 000	AP	17
Митохондриальные болезни			
Синдром MELAS	Не установлена; описано более 300 случаев	Митохондриально е	1-2
Синдром MERRF	Не установлена, Описано более 80 случаев	Митохондриально е	1-2
Трихополидистрофия Менкеса	1: 114 000-	X-сцепленный	8

(болезнь курчавых волос)	1: 250 000	рецессивный	
Органические ацидурии			
Глутаровая ацидемия 1 типа	1:30 000	AP	57
Глутаровая ацидемия 2 типа	1: 50 000	AP	34
Метилмалоновая ацидемия	1: 50 000	AP	34
Изовалериановая ацидемия	1: 100 000	AP	17
Множественный дефицит карбоксилаз	1: 16 000	AP	11
Болезнь кленового сиропа	1:100 000- 1:150 000	AP	17
Некетотическая гиперглицинемия	1:100 000	AP	17
Гипераммониемия с дефицитом N-ацетилглутаматсинтетазы	1: 200 000		9
Гипераммониемия с дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы	1: 50 000	AP	34
Цитруллинемия	1:100 000	AP	17
Аргининянтарная ацидемия	1:100 000	AP	17
Аргининемия	1:100 000	AP	17
Болезнь Хартнупа	Не установлена	AP	1
Наследственные болезни обмена липидов и жирных кислот			
Дефицит дегидрогеназ жирных кислот: - Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью	1:50 000	AP	34
- Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью	1:50 000	AP	34
- Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью	1:50 000	AP	34
3-Метилглутаконовая ацидемия	1: 50 000	AP	34
3-Метилкротонилглицинурия	1:60 000	AP	28
3-Гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия	1:50 000	AP	34
Дефицит трифункционального белка	1:50 000	AP	34
Гиперлиппротеинемия 3 типа	1:5000	AP	330
Моногенные болезни углеводного обмена			
Галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы)	1:30 000	AP	57
Гликогенозы (всех типов)	1:20 000	AP	32
Гликогенозы (1а, 5,7 типов)	1: 60 000	AP	28
Непереносимость дисахаридов 1 типа	2: 10 000	AP	124
Врожденная лактазная	1: 10 000	AP	170

недостаточность	(ориентировочные данные)		
Наследственная непереносимость фруктозы	Частота гетерозигот 1,3%, гомозигот – 0,02% (2:10000)	АР	250
Синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы	Не установлена	АР	1-2
Хлоридная диарея	1:30 000	АР	46
Ренальная глюкозурия	Не установлена	АР	1-2
Фруктозурия	неизвестна	АР	1
Моногенные болезни пуринового и пиримидинового обмена			
Синдром Леша-Нихана	1:200 000 (в популяции)	X-сцепленный рецессивный	9
Дефицит пури-нуклеозидфосфорилазы	1: 80 000	АР	8
Наследственные рахитоподобные заболевания			
X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит	1:20 000	X-сцепленный доминантный	85
Витамин D-зависимый рахит	1:30 000	АР	56
Почечный канальцевый ацидоз	1:50 000	АР	34
Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони	1:100 000	АР	17
Пероксисомные болезни			
Синдром Целльвегера	1: 25 000-1: 100 000	АР	68
Болезнь Рефсума, инфантильная форма	1: 500 000	АР	3
Адренолейкодистрофия	1: 30 000 – 1: 50 000(среди мальчиков)	X-сцепленный рецессивный	17
Хромосомные синдромы			
Синдром трисомии 13	1: 7800		
Синдром трисомии 18	0,14:1000		
Синдром «кошачьего крика»	1: 45 000		
Синдром ХУУ	1:840 (мальчиков)		
Наследственные болезни нервной системы			
Лейкодистрофия Краббе	1: 25 000-1:200 000 (1-2:100 000 в популяции)	АР	5-6
Нейрональный липоидный липофуциноз	0,4-0,7: 100 000-1: 130 000	АР	15-17
Лейкодистрофия метахроматическая	1: 40 000	АР	46
Пиридоксинзависимые судороги	1: 400 000	АР	1-2
Миопатия дистальная наследственная	Не установлена	АД	1-2

Миопатия врожденная (тип Баттена-Турнера)	Не установлена		
Миотубулярная миопатия	Не установлена		
Нейрофиброматоз 1, 2 типа	1:3500-1: 40 000	АД	46
Нейропатия наследственная сенсорная тип 1,2,4	Не установлена		
Дистрофия миотоническая	1: 8 000	АД	156
Параплегия спастическая наследственная	Не установлена	АД, АР, X-сцепленный рецессивный	1-2
Туберозный склероз	1: 30 000	АД	57
Миотоническая дистрофия	1:25 000-1: 50 000	АД	45
Гепатолентикулярная дегенерация	1: 33000-1: 50 000	АР	43
Другие редкие заболевания органов и систем организма			
Дефицит глюкозы–6-фосфат-дегидрогеназы	Эндемичные по малярии зоны	X-сцепленный рецессивный	Эндемичные зоны
Поликистоз почек, инфантильный тип	1,41: 100 000	АР	17
Первичная цилиарная дискинезия	1: 20 000-1:30 000	АР	57- 82
Первичная легочная гипертензия	1: 500 000-1:1000 000	Семейный характер (6%)	1-2
Пароксизмальная тахикардия	1: 25 000	АД (предположительно)	55
Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия(болезнь Минковского-Шоффара)	22:100 000	АД	150
Болезнь Виллибранда	1: 20 000-1:150 000	АД	17-29
Тромбоцитемия с отсутствием лучевой кости (ТАР-синдром)	Не установлена	АР	1-2
Макроглобулинемия Вальденстрема	Не установлена	АД	1-2
Порфирия эритропоэтическая	1,3-100 000	АР	1
Порфирия интермиттирующая	1: 50 000	АД	27
Гемофилия В	13-14:100 000 мужчин	X-сцепленный рецессивный	17
Телеангиэктазия геморрагическая наследственная	1: 39 000	АД	37
Адреногенитальный синдром	1: 10 000	АР	154
Синдром нечувствительности к андрогенам (тестикулярной феминизации синдром)	1:55000-1:65000 (мальчиков)	АД (предположительно)	33-43
Синдром Прадера-Вилли	1:25 000	Сложный (делеции,	66

		изодисомии)	
Болезнь Аддисона	3,9-100 000	АР, АД, X-сцепленный рецессивный	27
Синдром Каллмана	1: 20 000 – 1:30 000	АР, АД, X-сцепленный рецессивный	66-82
Синдром Смита-Лемли-Опица	1:10 000- 1: 40 000	АР	122-256
Карликовость пангипопитуитарная	1: 10 000	АР, X-сцепленный рецессивный	136
Ахондроплазия	1: 100 000	АД	17
Несовершенный остеогенез	1:10 000	АД, АР	157
Остеопетроз доминантный	1: 100 000	АД	17
Билиарная атрезия	1: 16 000- 1:25 000	АР	80
Ассоциация VACTERL (комбинированный порок)	1,6: 10000	Неизвестен	136
Синдром Швахмана-Даймонда	1-2:1000 000 Описано более 300 случаев	АР	1-2
Эктодермальная дисплазия гидротическая(синдром Клоустона)	Не установлена	АД	1-2
Буллезный эпидермолиз	1: 50 000- 1: 300 000	АД, АР	14-34
Гипомеланоз Ито	1:8 000-1:10 000	АД; X/аутосомы транслокации; мозаицизм	1-3
Гиперкератоз ладонно-подошвенный и пародонтоз	1: 1 000 000	АР	2
Альбинизм глазо-кожный, тип I	1: 39 000	АР	40
Врожденный ихтиоз	1: 300 000	АР	14
Трихо-рино-фалангеальный синдром 1,2 типа	Описано более 400 больных	АД	2
Болезнь Хартнапа	1: 14 000	АР	58
Аплазия кожи локальная	1: 10 000-1:20 000	АД	56- 84

В соответствии с принятым Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (2011) обеспечение лекарственными средствами для лечения больных с редкими (орфанными) заболеваниями возложено на региональные бюджеты субъектов Российской Федерации. Для решения практических проблем лечения больных с редкими (орфанными) заболеваниями было принято Постановление Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 года №403, в котором определен Перечень редких (орфанных) наследственных заболеваний.

Список в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 года № 403 представлен в таблице 3.

Таблица 3. Перечень редких (орфанных) и наследственных заболеваний

№	Заболевания	Код МКБ-10
1.	Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2.	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)	D59.5
3.	Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4.	Наследственный дефицит факторов (фибриногена)б(лабильного), (Стюарта-Прауэра)	D68.2
5.	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	D69.3
6.	Дефект в системе комплемента	D84.1
7.	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8.	Нарушения обмена ароматических аминокислот(классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E70.0,E70.1
9.	Тирозинемия	E70.2
10.	Болезнь «кленового сиропа»	E71.0
11.	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
12.	Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13.	Гомоцистинурия	E72.1
14.	Глютарикацидурия	E72.3
15.	Галактоземия	E74.2
16.	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри, (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E75.2
17.	Мукополисахаридоз, тип 1	E76.0
18.	Мукополисахаридоз, тип 2	E76.1
19.	Мукополисахаридоз, тип VI	E76.2
20.	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80.2
21.	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
22.	Незавершенный остеогенез	Q78.0
23.	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24.	Юношеский артрит с системным началом	M08.2

Распространенность указанных в Постановлении Правительства нозологических форм по данным Европейского общества по редким болезням (8) представлена в таблице 4.

Таблица 4. Показатели распространенности отдельных групп наследственных заболеваний (по данным Eurordis, 2012 с дополнениями) [9]

№	Заболевания	Показатель распространенности
---	-------------	-------------------------------

		(на 100 тыс. населения)
1.	Гемолитико-уремический синдром	1,0
2.	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)	0,55
3.	Апластическая анемия неуточненная	0,4
4.	Наследственный дефицит факторов (фибриногена), (лабильного), (Стюарта-Прауэра)	0,2
5.	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	24,6
6.	Дефект в системе комплемента	0,5
7.	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	4,0
8.	Нарушения обмена ароматических аминокислот(классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	4,0
9.	Тирозинемия	0,05
10.	Болезнь «кленового сиропа»	15,6
11.	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью: - изовалериановая ацидемия, - метилмалоновая ацидемия, - пропионовая ацидемия	1,0 2,0 3,75
12.	Нарушения обмена жирных кислот: - среднецепочечных жирных кислот - длинно-/ очень длинноцепочечных жирных кислот	10,0 2,0
13.	Гомоцистинурия	0,4
14.	Глютарикацидурия	0,4
15.	Галактоземия	6,6
16.	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри, (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика: Болезнь Фабри Болезнь Ниманна-Пика тип С	1,75 0,85
17.	Мукополисахаридоз, тип 1 (МПС1)	1,3
18.	Мукополисахаридоз, тип 2 (МПС2)	0,6
20.	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	10,1
21.	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	5,84
22.	Незавершенный остеогенез	6,5
23.	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	0,4
24.	Юношеский артрит с системным началом	4,2

По представленным нозологическим формам разработаны стандарты, размещенные на сайте Минздрава РФ [8](www.mizdrav.ru), и Федеральные клинические рекомендации (Протоколы) по диагностике и лечению редких (орфанных) заболеваний, которые размещены на сайте Всероссийского общества медицинских генетиков (сайт общества – http://med-gen.ru/romg/romg_recommendation [10]).

Статус орфанного средства и нормативно-правовые аспекты в решении проблемы лечения больных с редкими болезнями

Статус лекарственного средства для редкой патологии, или **«сиротского»** лекарственного средства, присваивается лекарству, которое используется для лечения жизнеугрожающего состояния, либо в случаях, когда больному грозит инвалидность. Некоторые страны определяют абсолютное число больных, которое может быть положено при определении статуса сиротского средства. Например, в США необходимо, чтобы такой патологией страдали не более 5-10 тыс. человек. Статус лекарственного сиротского средства должен быть также закреплен законодательно.

Впервые списки редких болезней и лекарств для их лечения, так называемых сиротских препаратов (orphan drugs), были определены в США в 1983 году, когда был принят закон, регламентирующий статус редкого заболевания и препарата-сироты. Согласно этому закону около 1600 известных к тому времени заболеваний были признаны редкими, а около 300 лекарств были отнесены к сиротским препаратам. Наряду со статусом редкого заболевания в законодательных актах, принятых в зарубежных странах (Япония, Сингапур, Австралия, Южная Корея, Канада и др.), одновременно определен статус редкого лекарственного средства. В Европейском Союзе, охватывающим тридцать четыре страны, Постановлением Комиссии Европейского Союза (2000) создан реестр лекарственных средств для лечения редких заболеваний, на основании которого статус «лекарств-сирот» был присвоен 450 препаратам.

Примеры орфанных лекарств представлены в таблице 5.

Таблица 5. Примеры «ультрасиротских» лекарств (McGabe С. и соавт, 2005) [3]

Заболевание	Лекарство	Статус	Расходы на 1 больного в год, англ. фунты
Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы	Сакрозидаза (sacrosidasa)	зарегистрировано	3800
Эссенциальная тромбоцитопения	Анагрелид (Anagrelide)	зарегистрировано	4295
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	Иматиниб (Imatinib)	зарегистрировано	28500
Болезнь Гоше	Миглустат (Miglustat)	зарегистрировано	58400
Болезнь Гоше	Имиглюцераза (Imigucerasa)	зарегистрировано	70 100

Болезнь Фабри	Агалзидаза (Agalsidasa)	зарегистрировано	109 600
Мукополисахаридоз, 1 типа	Ларонидаза (Laronidasa)	зарегистрировано	311 000
Наследственная тирозинемия (1)	Орфадин (Orphadin)	зарегистрировано	неизвестно
Синдром Хантера	Идурсульфатаза (Idurisulfatase)	зарегистрирован	неизвестно
Мукополисахаридоз, 6 типа	Ариплаза (Aryplasa)	зарегистрирован	неизвестно
Болезнь Ниманна-Пика	OGT 923	Начальная стадия клинических испытаний	неизвестно

Лекарство-сирота – это медицинский продукт, предназначенный для диагностики, профилактики и лечения редкого заболевания, не имеющий коммерческих перспектив, но отвечающий нуждам общественного здоровья. Орфанные (сиротские) лекарства предназначены для диагностики, предупреждения или лечения опасных для жизни и здоровья, редких заболеваний у небольшой части населения.

Учитывая инновационный характер и высокий уровень технологий, применяемых для разработки и производства биопрепаратов для лечения этих заболеваний, небольшое количество пациентов, и сравнительно небольшой объем производства, правительства ряда стран финансируют специальные программы, благодаря которым выпуск «невыгодных» или «сиротских» лекарств становится привлекательным для производства. Во многих странах приняты специальные законодательные акты, предоставляющие определенные льготы компаниям-разработчикам, стимулирующие интерес науки и бизнеса к инновационным биотехнологичным разработкам в этой области.

Во многих странах формируются списки орфанных лекарств. Так, в США за период с 1983 по 2007 год составлен список орфанных лекарственных средств из 1793 наименований, из которых к 2007 году только 322 получили одобрение федеральной службы лекарств (FDA) [11].

Одним из первопроходцев на рынке орфанных препаратов является шведская фармакологическая компания – Swedish Orphan International (основана в 1988 году), которая имеет широкий ассортимент – более чем 40 лекарств от более чем 20 производителей и имеет дочерние предприятия в 14 странах Европы. Целью работы компании заявляется «Предоставлять пациентам, медицинскому персоналу и фармацевтической промышленности всемирную сеть услуг, специализирующуюся на разработке, продаже и распространении орфанных лекарств для лечения редких заболеваний, а также препаратов и услуг для обеспечения соответствующих медицинских потребностей».

В Российской Федерации проблема редких болезней становится все более актуальной, однако практические врачи мало знают о редких (орфанных) болезнях, заболевания не диагностируются или поздно диагностируются, проблема орфанных болезней мало обсуждается в научной и медицинской печати. Расширение массового скрининга новорожденных в России до 5 нозологий – ФКУ, галактоземия, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз и адреногенитальный синдром – позволило диагностировать одно из редких болезней (галактоземию), в то время как другие редкие заболевания диагностируются только при появлении клинической симптоматики или проведении селективного скрининга.

Возможность системного подхода к лечению, в том числе и редких болезней, появилась в России с введением программы дополнительного лекарственного обеспечения. В перечень лекарств Распоряжением Правительства Российской Федерации были включены препараты для лечения семи заболеваний: гемофилия, муковисцидоз, гипопитарный нанизм, болезнь Гоше, миелолейкоз, рассеянный склероз, состояния после трансплантации органов и (или) тканей. В рамках так называемой программы «7 нозологий» лекарственные средства обеспечиваются на бесплатной основе

В настоящее время в России выявляются больные с такими редкими наследственными заболеваниями, как болезнь Гоше, МПС 2 (синдром Хантера), МПС 1 (синдром Гурлер), МПС, тип 6 (синдром Марото-Лами), болезнь Фабри, болезнь Ниманна-Пика, тип С, гомоцистинурия, органические ацидурии и др., для лечения которых за последние годы в России зарегистрированы патогенетически целенаправленные препараты – церезим, альдуразим, элапраза, наглазим и др.. Некоторые больные начали получать курс лечения. Однако, хотя в России на данный момент и зарегистрировано несколько орфанных препаратов, но до настоящего времени не определен их официальный статус.

Лечение больных с редкими (орфанными) заболеваниями относится к категории дорогостоящих. Так, по оценочным данным Европейского общества по редким болезням [1] при регистрации 10 тысяч больных стоимость составит 20 000 евро/1 больного год.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. №403 и Постановлением Правительства РФ от 22 октября 2012 года №1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» предусмотрено решение финансовых затрат по редким болезням осуществлять за счет средств бюджетов субъектов РФ – обеспечение граждан в установленном порядке на территории Российской Федерации лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в перечень

жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или его инвалидности (раздел IV. Источники финансирования обеспечения оказания медицинской помощи). Затраты на дорогостоящее лечение довольно велики. Так, если в 2008 г 20 тысячам россиян были необходимы дорогостоящие препараты, то в 2011 году зарегистрировано более 77 тысяч нуждающихся. В течение 2011 г и 2012 г на закупку лекарств потрачено почти 30 млрд. руб.

Для успешного решения проблем орфанных болезней и лекарственных средств для их лечения в Российской Федерации предстоит провести огромную работу по многим направлениям. Необходимо создание законодательной базы и установления статуса редкого заболевания и лекарственного «сиротского» средства. Специальное законодательство позволит создать базу для стимулирования исследований и осуществлять разработки орфанных лекарств.

Необходима особая патентная защита и создание эксклюзивных условий торговли, а также, при необходимости, ускоренный процесс регистрации орфанных лекарств на территории Российской Федерации. Крайне необходимы клинические исследования для регистрации лекарственных препаратов не только для взрослых, но прежде всего для детей. Подтверждением эффективности подобных мероприятий служит повышенное внимание к орфанным препаратам со стороны властей в США, которое привело к тому, что на данный момент существует 1400 наименований лекарственных средств, имеющих статус орфанных препаратов, из которых уже зарегистрированы 250, а также более 500 наименований лекарств в странах Европы, имеющих статус орфанных, из которых зарегистрированы только более 40.

С практической точки зрения при выборе тактики лечения больных с редкими (орфанными) заболеваниями целесообразно разделить всех групп больных с орфанными болезнями по оказанию специализированной помощи на 4 категории: больные нуждающиеся в систематическом лечении, для которых имеются разработанные и зарегистрированные для применения на территории Российской Федерации лекарственные средства (курабельные больные); больные, нуждающиеся в систематическом лечении, для которых в мире имеются разработанные, но не имеющие регистрации для применения на территории РФ лекарственные средства; больные, страдающие орфанными болезнями, для которых в мире отсутствуют разработанные средства лечения; больные, страдающие орфанными болезнями, нуждающиеся в паллиативной помощи. Такое разделение позволило бы определить этапность и первоочередность решения задач (сроки регистрации, статус лекарства, государственная поддержка и т.п.).

Несмотря на то, что внимание к редким заболеваниям в России за последние 3-4 года резко возросло, однако в этой области остается много **нерешенных проблем**. Наиболее значимыми среди них являются:

- 1) Определение клинических и исследовательских лабораторий, в которых диагностируются орфанные болезни; определение спектра заболеваний, диагностика которых возможна в указанных лабораториях;
- 2) Проведение отечественных научных разработок для создания научной базы решения проблем редких (орфанных) болезней;
- 3) Формирование учреждений, оказывающих лечебную, диагностическую, организационную и паллиативную помощь больным с орфанными заболеваниями;
- 4) Создание объективных критериев для формирования регистра орфанных болезней как первый шаг к решению вопросов редких наследственных заболеваний, встречающихся в детском возрасте. Поэтапное формирование генетических регистров по редким наследственным болезням;
- 5) Разработка мер по созданию отечественных лекарственных средств, технологий и медицинских изделий для лечения и реабилитации детей с редкими заболеваниями;
- 6) Определение порядка регистрации лекарственных средств и специальных лечебных продуктов для лечения детей с орфанными заболеваниями;
- 7) Порядок взаимодействия с фармацевтическими компаниями по стимулированию разработок и внедрения новых лекарственных средств для лечения и реабилитации больных с редкими наследственными заболеваниями (специальные законодательные акты, предоставляющие определенные льготы компаниям-разработчикам, стимулирующие интерес науки и бизнеса к инновационным биотехнологическим разработкам в этой области);
- 8) Взаимодействие с Международными орфанными организациями (NORD, EURORDIS, научные организации, фармацевтические компании и др.);
- 9) Взаимодействие с некоммерческими, негосударственными, добровольными организациями здравоохранения и объединениями пациентов страдающих редкими заболеваниями;

10) Разработка системы государственного страхования лиц, страдающих сиротскими (орфанными) болезнями.

Для решения проблемы редких (орфанных) болезней предлагаются общественные национальные программы, федеральное регулирование, политика поддержки создания лекарств для редких болезней, гранты, научных исследований, сокращение налогов и др.[11].

Несомненную пользу для России принесло бы создание государственных и региональных целевых программ, утверждение стандартов по лечению орфанных болезней, рассмотрение вопроса о государственном лекарственном страховании, рассмотрение целевых федеральных субвенций субъектам Российской Федерации и т.д.

Актуализация внимания к проблеме редких наследственных заболеваний в Российской Федерации и создание объективных критериев для формирования регистра данной группы заболеваний послужит первым шагом к решению вопросов редких наследственных заболеваний, встречающихся в детском возрасте и у взрослых.

Список литературы

1. www.orpha.net – Европейский сайт по орфанным болезням
2. Stakisaitis D., Spokiene I., Juskevicius J. et al. Access to information supporting availability of medicines for patients suffering from rare diseases looking for possible treatment: the EuOrphan Service Medicicna(Kaunas), 2007, 43(6), 441-446
3. McGabe C., Claxton K., Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? BMJ, 2005, 331:1016-9
4. Ньюссбаум Р.Л.,Мак-Иннес Р.,Виллард Х.Ф. Медицинская генетика.М.:ГЭОТАР-Медиа,2010, 624 с.
5. Спицын В.А. Экологическая генетика человека, М. «Наука»,2008,503 с.
6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика М. «Медицина», 2003, 448 с.
7. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика, М. «Медицина»,1984, 368 с.
8. www.minzdrav.ru сайт Минздрава России
9. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 10 /http://med-gen.ru/romg/romg_recommendation
11. Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL et al. Incentives for orphan drug research and development in the United States. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3,33.

Legal Issues Relating to Rare (Orphan) Diseases – Russian and International Experience

Novikov P.V.

Moscow Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery

The article presents modern data on rare (orphan) hereditary and congenital diseases, gives the definitions, considers approaches to assessing the incidence and prevalence of diseases, the existing problems in the diagnosis and treatment of rare diseases in the world and in our country. Introduced are lists of hereditary diseases and syndromes classified as rare. The most urgent problems of rare diseases requiring urgent solutions are addressed.

Key words: rare (orphan) hereditary diseases, frequency, prevalence of rare diseases, clinical polymorphism, genetic heterogeneity, health care organization

References

www.orpha.net.

Stakisaitis D., Spokiene I., Juskevicius J. et al. Access to information supporting availability of medicines for patients suffering from rare diseases looking for possible treatment: the EuOrphan Service Medicina (Kaunas), 2007, 43(6), 441-446.

McGabe C., Claxton K., Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ*, 2005, 331:1016-9

Nussbaum R., McInnes R., Willard H. *Genetics in Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, Print.

Spitsyn V.A. *Environmental human genetics*. Moscow: Nauka, 2008, Print.

Ginter E.K. *Medical Genetics*. Moscow: Meditsina, 2003, Print.

Bochkov N.P., Zakharov A.F., Ivanov V.I. *Medical Genetics*. Moscow, Meditsina, 1984, Print.

www.minzdrav.ru

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

http://med-gen.ru/romg/romg_recommendation

Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL et al. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3, 33.