

Р.А. Зинченко^{1,2}, Т.П. Васильева¹, О.Е. Коновалов¹, И.А. Комаров¹,
Е.Ю. Красильникова¹, О.Ю. Александрова¹, С.И. Куцев²

ИНВАЛИДНОСТЬ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЯХ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»,
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, РФ



Цель исследования: установить показатели инвалидности и летальности при редких (орфанных) заболеваниях у российских детей и наметить направления по их профилактике. **Материалы и методы исследования:** проведен анализ информации о детях с редкими (орфанными) болезнями в Российской Федерации за период с 2013 по 2018 гг.: количество больных в региональном сегменте Федерального регистра, количество больных, имеющих инвалидность, число летальных случаев. **Результаты:** установлен рост числа детей с орфанными болезнями, при этом их процент среди всех заболевших остается неизменным. Более половины больных – инвалиды. Вместе с тем доля детей-инвалидов зависела от нозологической формы заболевания. На фоне увеличения абсолютного числа умерших детей показатель летальности в целом оставался на одном уровне. Отмечен его рост при нарушениях обмена аминокислот с разветвленной цепью, мукополисахаридозах типов II, VI и тирозинемиях. В структуре причин летальности первое место занимала легочная (артериальная) гипертензия. **Заключение:** для профилактики инвалидности и снижения летальности при орфанных болезнях у детей необходимо внедрение пренатальной и преимплантационной диагностики и модели «Пренатальный консилиум», развитие фетальной и неонатальной терапии и хирургии, расширение неонатального скрининга, утверждение нормативной базы для внедрения технологий ранней помощи, обеспечение специализированными лекарственными средствами и лечебным питанием.

Ключевые слова: дети, редкие (орфанные) болезни, инвалидность, летальность, лекарственное обеспечение.

Цит.: Р.А. Зинченко, Т.П. Васильева, О.Е. Коновалов, И.А. Комаров, Е.Ю. Красильникова, О.Ю. Александрова, С.И. Куцев. Инвалидность и летальность при редких (орфанных) заболеваниях среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 271–278.

R.A. Zinchenko^{1,2}, T.P. Vasileva¹, O.G. Konovalov¹, I.A. Komarov¹, E.Yu. Krasilnikova¹,
O.Yu. Aleksandrova¹, S.I. Kutsev²

DISABILITY AND MORTALITY RATES OF THE CHILD POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION IN CASE OF RARE (ORPHAN) DISEASES

¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
²N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Контактная информация:

Зинченко Рена Абульфазовна – д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе, зав. лабораторией генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
Тел.: (925) 232-04-63, **E-mail:** renazinchenko@mail.ru
Статья поступила 13.03.20, принята к печати 25.05.20.

Contact Information:

Zinchenko Rena Abulfazovna – MD., prof., deputy director for scientific and clinical work, head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics; leading researcher of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
Address: Russia, 105064, Moscow, ul. Vorontsovo pole, 12/1
Tel.: (925) 232-04-63, **E-mail:** renazinchenko@mail.ru
Received on Mar. 13, 2020, submitted for publication on May 25, 2020.

Objective of the research: to establish the prevalence of disability and lethality rate in rare (orphan) diseases in Russian children and to plan directions for their prevention. **Materials and methods:** an analysis of information received on the basis of a formalized request in the form of a personalized appeal to the heads of the constituent entities of the Russian Federation was performed, among the positions of which were the number of patients in the regional segment of the Federal Register, the number of patients with disabilities, the number of fatal cases. **Results:** the study revealed an increase in the number of children with rare (orphan) diseases, but their proportion among all cases has remained unchanged. More than half of the patients were disabled. However, the proportion of children with disabilities depended on the nosological form of the disease. Against the background of the increase in the absolute number of died children, the lethality rate remained at the same level. Its increase was noted in disorders of amino acid exchange with branched chain, mucopolysaccharides of types II, VI and tyrosinemia. Pulmonary (arterial) hypertension ranked first in the structure of causes of lethality. **Conclusion:** in order to prevent disability and lethality rate in rare diseases, it is necessary to introduce prenatal and preplantation diagnostics and the model «Prenatal consilium», the development of fetal therapy and neonatal surgery, the expansion of neonatal screening, the approval of regulatory framework for the introduction of early care technologies, the provision of specialized medicines and nutrition.

Keywords: children, rare (orphan) diseases, disability, lethality rate, medication.

Quote: R.A. Zinchenko, T.P. Vasileva, O.G. Konovalov, I.A. Komarov, E.Yu. Krasilnikova, O.Yu. Aleksandrova, S.I. Kutsev. Disability and mortality rates of the child population of the Russian Federation in case of rare (orphan) diseases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (3): 271–278.

В области оказания медицинской помощи при редких (орфанных) болезнях в нашей стране произошли существенные изменения, прежде всего в нормативном правовом обеспечении. Получила законодательное закрепление дефиниция «редкие (орфанные) заболевания», уточнены источники финансирования и отработана процедура упрощенной регистрации лекарственных препаратов для их лечения^{1,2}.

Утвержден перечень из 24 жизнеугрожающих и хронически прогрессирующих редких заболеваний³. Пациентов, включенных в Федеральный регистр, обеспечивают базовой лекарственной терапией за счет региональных бюджетов. Установлены объем и порядок оказания медицинской помощи пациентам с редкими болезнями, обязательные для выполнения⁴. Это направлено на ускорение обеспечения данной когорты детей специальным лечением, питанием и реабилитационным оборудованием. В утвержденный МЗ РФ Перечень редких (орфанных) заболеваний по состоянию на 30 апреля 2020 г. входило 258 патологий.

С 2007 г. действует федеральная программа «Семь нозологий», которая стала успешной моделью лекарственного обеспечения пациентов с высокочрезвычайным, часто пожизненным лечением. В последние годы данная программа была

дополнена некоторыми нозологиями⁵. В соответствии с пунктом 9 статьи 83 Федерального закона № 323 пациенты с данными заболеваниями должны обеспечиваться лекарственной терапией за счет средств федерального бюджета. Гарантии по обеспечению граждан лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, закреплены постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»⁶. В настоящее время задачи и технологии диагностики и лечения орфанной патологии предусмотрены Концепцией предиктивной, превентивной и персонализированной медицины⁷.

Таким образом, существует большое число принятых в России на федеральном уровне законодательных гарантий по проблеме орфанной патологии как взрослого, так и детского населения. Обращает на себя внимание, что согласно многим из них акцент в работе заинтересованных органов и организаций делается преимущественно на лекарственное обеспечение, что, несомненно, важно [1–4]. Однако такое одностороннее внимание перемещает на второй план

¹Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 1.04.2020). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902312609>.

²Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 3 апреля 2020 года). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902209774>.

³Постановление Правительства РФ от 26.04.2013 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (с изменениями на 20 ноября 2018 года). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902344557>.

⁴Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». URL: <https://base.garant.ru/70291248>.

⁵Федеральный закон от 3.08.2018 № 299 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_304049.

⁶Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 г. № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» (с изменениями на 17 ноября 2015 года). URL: <http://docs.cntd.ru/document/420237263>.

⁷Приказ МЗ РФ от 24.04.2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». URL: <https://base.garant.ru/71947662>.

конкретные и реальные сегодня возможности профилактики патологии, раннего массового обследования новорожденных на целый ряд таких заболеваний [5, 6].

Цель исследования: установить распространенность инвалидности и уровень летальности при редких (орфанных) заболеваниях у детей в субъектах РФ и наметить направления по их профилактике.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужило детское население РФ в возрасте 0–17 лет (2013–2018 гг.). Проведен анализ информации «по состоянию и динамике ситуации с оказанием медицинской помощи и лекарственным обеспечением пациентов с редкими заболеваниями», полученной на основании формализованного запроса в виде персонифицированного обращения в адрес глав субъектов РФ⁸. Среди позиций указанного запроса были: количество больных в региональном сегменте Федерального регистра; количество больных, имеющих инвалидность (из числа включенных в Федеральный регистр); летальность (исходя из количества больных, исключенных из Федерального регистра по причине смерти). В 2018 г. данная информация была получена из 85 субъектов РФ. Использовали также данные МЗ РФ о количестве лиц, включенных в региональные сегменты Федерального регистра больных редкими (орфанными) заболеваниями.

При распределении пациентов по причинам заболеваемости, инвалидности и летальности использовали Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998). В разработку вошли 24 нозологии редких заболеваний, определенных Постановлением Правительства РФ «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»⁹.

С целью изучения вопросов, касающихся исходов заболеваемости орфанными болезнями у детей и разработки предложений для дальнейшего совершенствования организации медицинской помощи этому контингенту пациентов, проведен анализ информации в реферативных базах научных публикаций eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>). Использованы источники, опубликованные за период с января 2000 г. по апрель 2020 г., из которых в анализ включены статьи, соответствующие цели исследования.

Проведено ретроспективное сплошное сравнительное исследование. Математическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010. Оценка нормальности распределения признаков выполнена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, которая показала, что все изучаемые признаки распределены нормально. Поэтому в дальнейшем применяли методы параметрической статистики. Качественные показатели выражены в долях (%) или абсолютных значениях (n). Для оценки статистической значимости различий долей применен параметрический критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По данным МЗ РФ, число пациентов с орфанными болезнями, включенных в региональные сегменты Федерального регистра, в РФ в 2013 г. составляло 9278 человек (53,5%, 4962 из них дети), к 2018 г. эта цифра достигла уже 17 015 человек, при этом 8639 (50,8%) из них дети. Максимальный прирост больных детей наблюдался в первые годы введения Регистра (на 36% в 2013–2014 гг.), а в целом за период 2013–2018 гг. их число увеличилось в 1,7 раза. Следует отметить, что на долю детей приходилось более половины случаев заболевания, при этом статистически значимого изменения доли детей не отмечалось (2013 г. – 53,5%; 2018 г. – 50,8%, $p > 0,05$).

При наблюдении за распространенностью и динамикой инвалидности у детей и анализе ее нозологической структуры видно, что врожденные аномалии развития, деформации и хромосомные нарушения стабильно занимают первые ранговые места. В 2018 г. в структуре причин общей инвалидности детей в возрасте 0–17 лет в РФ они составили более 16%, т.е. 31,9 на 10 тыс. населения соответствующего возраста [7].

По данным региональных сегментов Федерального регистра, на 1 января 2018 г. инвалидность была установлена у 50,7% детей, больных жизнеугрожающими редкими заболеваниями (табл. 1).

Вместе с тем доля детей-инвалидов значительно колебалась в зависимости от нозологической формы заболевания. Так, значительное число детей имели статус инвалида при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Маркиафавы–Микели) (в 100% случаев), легочной (артериальной) гипертензии (в 95%), апластической анемии (в 88,8%), гемоцистинурии (в 80%) и глютарикацидурии (в 78,6%). Редко инвалидность оформлялась детям с галактоземией (в 16,6%), острой перемежающейся (печеночной)

⁸Запрос Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания РФ от 7 сентября 2018 года № 3.4-21/526 руководителям высших исполнительных органов государственной власти субъектов РФ.

⁹Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/70168888>.

Таблица 1

Доля инвалидов среди больных с орфанными болезнями,
по данным региональных сегментов Федерального регистра, на 1 января 2018 г.

Нозологические формы по МКБ-10	Доля инвалидов среди детей, %	Доля инвалидов федерального уровня среди взрослых и детей, %
Апластическая анемия неуточненная	88,8	68
Болезнь «кленового сиропа»	44,4	100
Галактоземия	16,6	100
Гемолитико-уремический синдром	27,3	85,6
Глютарикацидурия	78,6	80
Гомоцистинурия	80	100
Дефект в системе комплемента	37,5	66,7
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	53,8	87,5
Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Ниманна-Пика	50	87,5
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	42,5	63,8
Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	95	69,6
Мукополисахаридоз, тип I	72,5	97,7
Мукополисахаридоз, тип II	70,6	97,7
Мукополисахаридоз, тип VI	69,6	88,5
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	51,6	95,2
Нарушения обмена жирных кислот	65,2	94,4
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	52,5	63,6
Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра)	54,7	75,7
Незавершенный (несовершенный) остеогенез	69,4	87,7
Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	20	68,4
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	100	63,9
Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	33,9	98
Тирозинемия	72,7	94,1
Юношеский артрит с системным началом	63,8	91,4
Итого	50,7	80,7

порфирией (в 20%) и гемолитико-уремическим синдромом (в 27,3%). Необходимо отметить, что доля инвалидов федерального значения (взрослые пациенты с инвалидностью I и II групп, а также дети-инвалиды) в целом составляла 80,7%, а при некоторых нозологических формах достигала 100%.

В структуре детской смертности (согласно определению ВОЗ в возрасте до 5 лет) врожденные аномалии развития, деформации и хромосомные нарушения постоянно занимают второе место. В 2018 г. на их долю у детей в возрасте до 1 года приходилось 22,3% (11,2 на 10 тыс. родившихся живыми), в возрасте 1–4 года – 15,3% (3,6 на 10 тыс. населения соответствующего возраста) [7].

Расчет показателей смертности при орфанных заболеваниях представляется некорректным, так как при этом будут получены нулевые значения. Поэтому при оценке неблагоприятных исходов в данном случае используется показатель летальности, т.е. число летальных исходов на 100 больных с соответствующим заболеванием.

В процессе настоящего исследования проведено сравнение летальности среди детей, включенных в региональные сегменты Федерального

регистра в 2013–2014 и в 2016–2017 гг., согласно которому число умерших детей увеличилось в 1,43 раза (с 51 до 73 человек). При этом в связи с увеличением общего количества больных в Регистре летальность среди них осталась на уровне 0,95 на 100 больных редкими заболеваниями (табл. 2).

Вместе с тем статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилась летальность при нарушениях обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия), мукополисахаридозах типов II и VI, тирозинемиях, сократилась – при апластических анемиях неуточненных, болезни «кленового сиропа», других сфинголипидозах (болезнь Фабри, Ниманна-Пика), нарушениях обмена жирных кислот.

В результате указанных процессов изменилась нозологическая структура летальности при редких (орфанных) заболеваниях у детей (табл. 3).

В 2013–2014 гг. первые ранговые места занимали легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная) (21,6%), нарушения обмена жирных кислот (13,7%). При этом болезнь «кленового сиропа», гемолитико-уремический синдром и преждевременная половая зрелость

Таблица 2

Летальность среди детей, больных с орфанными болезнями, по данным региональных сегментов Федерального регистра (на 100 пациентов с соответствующим заболеванием в Регистре)

Нозологические формы по МКБ-10	2013–2014 гг.	2016–2017 гг.
Апластическая анемия неуточненная	3,7	1,45*
Болезнь «кленового сиропа»	33,33	5,88*
Галактоземия	0	0,8
Гемолитико-уремический синдром	3,18	2,46
Глютарикацидурия	7,14	9,38
Гомоцистинурия	0	–
Дефект в системе комплемента	0	–
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	0	3,45*
Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика	8,33	4,08*
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	0,2	0,28
Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	9,65	12,3
Мукополисахаридоз, тип I	6,12	8,24
Мукополисахаридоз, тип II	1,89	6,9*
Мукополисахаридоз, тип VI	3,7	10,34*
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	0,08	0,18
Нарушения обмена жирных кислот	24,14	2,56*
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	0	1,01
Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	0	–
Незавершенный (несовершенный) остеогенез	0,33	0,84
Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	–	–
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели)	0	–*
Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	1,23	0,24
Тирозинемия	0	6,9*
Юношеский артрит с системным началом	0,4	0,53
Итого	0,95	0,95

«–» – нет больных в Регистре; «*» – различия достоверны по сравнению с периодом 2013–2014 гг., $p < 0,05$.

Таблица 3

Ранговое распределение причин летальности среди детей с орфанными болезнями, по данным региональных сегментов Федерального регистра

2013–2014 гг.		2016–2017 гг.	
Нозологические формы по МКБ-10	%	Нозологические формы по МКБ-10	%
Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	21,6	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	23,3
Нарушения обмена жирных кислот	13,7	Мукополисахаридоз, тип I	9,6
Болезнь «кленового сиропа»	9,8	Мукополисахаридоз, тип II	8,2
Гемолитико-уремический синдром	9,8	Гемолитико-уремический синдром	8,2
Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	9,8	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	8,2
Мукополисахаридоз, тип I	5,9	Юношеский артрит с системным началом	6,8
Апластическая анемия неуточненная	5,9	Мукополисахаридоз, тип VI	4,1
Юношеский артрит с системным началом	5,9	Глютарикацидурия	4,1
Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика	3,9	Незавершенный (несовершенный) остеогенез	4,1
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	3,9	Галактоземия	4,1

центрального происхождения делили третье место, составляя в структуре причин летальности по 9,8%. В 2016–2017 гг. случаи гибели детей от легочной (артериальной) гипертензии (идио-

патической) (первичной) (23,3%) по-прежнему занимали первое место. Повысилась значимость мукополисахаридозов – тип I переместился с 6-го на 2-е место. Мукополисахаридоз типа II,

гемолитико-уремический синдром и нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии) стали конкурирующими причинами летальности третьего места, составляя по 8,2% в структуре общей летальности при редких заболеваниях. Следует отметить, что другие нозологические формы редких болезней у детей (ниже 10-го места) составляли менее 2%.

Согласно данным за январь-сентябрь 2018 г. число умерших детей с орфанными болезнями составило 19 человек, т.е. только 20,2% от всех случаев смерти, что свидетельствует о значительной положительной динамике.

Для определения причин таких изменений, в том числе и в структуре летальности при орфанных заболеваниях у детей, необходимо провести специальное исследование по сопоставлению указанных тенденций с другой информацией из Регистра: доступность методов диагностики и профилактики редких заболеваний, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания и др.

Обсуждение

При анализе данных литературы по вопросам исходов при жизнеугрожающих редких заболеваниях у детей установлено отсутствие таких исследований. Найдены только сообщения о продолжительности жизни при отдельных нозологических формах. Вместе с тем многие работы позволяют определить ряд направлений по снижению распространенности данной патологии, профилактике формирования инвалидности и смертности при ней [8–11].

В отечественных и зарубежных исследованиях показано, что орфанные заболевания у детей относятся к врожденным аномалиям и хромосомным нарушениям [12–15]. В связи с этим одним из основных направлений профилактики распространенности данной патологии должно быть снижение так называемого общего генетического груза в популяции, который проявляется более чем у 5% населения. Немаловажной частью всех профилактических мероприятий при этом считается пренатальная и преимплантационная диагностика, позволяющая снизить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. Недостаточная информированность врачей и населения страны, прежде всего женщин, о реальных возможностях пренатальной и преимплантационной диагностики не позволяет использовать эти профилактические возможности в полной мере [7].

Установлено, что внедрение в деятельность многопрофильных педиатрических учреждений организационной модели «Пренатальный консилиум» с привлечением педиатра, генетика, хирурга-неонатолога, специалиста по ультра-

звуковой диагностике и других специалистов по показаниям позволяет в пренатальном периоде не только выявить врожденную патологию будущего ребенка, но и провести в раннем неонатальном (а иногда и в фетальном) периоде коррекцию порока. Это дает возможность предотвратить формирование инвалидности у детей в результате врожденных аномалий в 98% случаев [16].

Своевременное выявление тяжелых инвалидизирующих состояний на доклинических стадиях при орфанных заболеваниях в настоящее время может обеспечить неонатальный скрининг – самый действенный метод диагностики и профилактики наследственных заболеваний. Следующий этап – развитие и внедрение патогенетической терапии, которая способна остановить развитие изменений в различных органах и системах ребенка до того, как они станут необратимыми. Только за последние 5 лет в результате неонатального скрининга выявлено около 20 тыс. новорожденных с инвалидизирующими болезнями, что позволило своевременно обеспечить их патогенетическим лечением и предупредить формирование инвалидности [7].

Как показывает отечественная и зарубежная практика, целесообразно проведение более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде, в частности по выявлению наиболее распространенных нозологических форм редких болезней, при которых применяется патогенетическая терапия с помощью препаратов, зарегистрированных в РФ. На сегодня насчитывается уже около 20 таких болезней [12].

В настоящее время актуальны проведение геномных и прогеномных исследований для расшифровки молекулярных основ болезней детского возраста, разработка методов их лечения и профилактики. С этой целью ряд авторов предлагают создать Всероссийскую базу геномных данных о структуре и наследственной отягощенности различных популяционных групп, проживающих на территориях РФ, и разработать алгоритм расчета частоты встречаемости наследственных болезней в ее субъектах [17].

В целях внедрения технологий ранней помощи семьям с детьми в возрасте до 3 лет, у которых имеются отставание в физическом или умственном развитии, нарушения здоровья, с высокой вероятностью приводящие к задержкам развития, утверждена Концепция развития ранней помощи в РФ¹⁰, которой предусмотрены мероприятия по разработке нормативной правовой и методической базы по организации ранней помощи с учетом лучшего отечественного и зарубежного опыта; внедрению механизмов своевременного выявления детей, нуждающихся в ранней помощи. По плану мероприятий данной Концепции разработку нормативной правовой базы предполагалось завершить в 2017 г., однако

¹⁰Распоряжение Правительства РФ от 31.08.2016 г. № 1839-р «Об утверждении концепции развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года». URL: <https://rosmintrud.ru/docs/government/180>.

этого не произошло. В связи с этим разработка нормативной базы для легитимного внедрения технологий ранней помощи является неотложной задачей [16].

В литературе обсуждается вопрос информированности врачей практического здравоохранения о необходимости оформления инвалидности детям с орфанными болезнями. Согласно опросу только 22,3% врачей поликлиник знают о документе, в котором указана причина инвалидности. Дефицит (или отсутствие) знаний нормативных правовых документов не позволяет врачу должным образом ориентировать родителей в правах детей, страдающих редкими болезнями, которым государство законодательно оказывает помощь и поддержку [18].

Значительное число публикаций посвящено проблемам лекарственного обеспечения и специализированного питания, маршрутизации детей с редкими (орфанными) болезнями, решение которых представляется основным направлением в профилактике неблагоприятных исходов при этих заболеваниях [1–4, 19–21].

Заключение

Таким образом, при анализе информации, полученной на основании формализованного запроса в виде персонифицированного обращения в адрес глав субъектов РФ, установлено увеличение числа детей с редкими (орфанными) заболеваниями в региональном сегменте Федерального регистра. Однако доля детей среди всех заболевших изменилась статистически незначимо.

Более половины детей с жизнеугрожающими редкими заболеваниями являются инвалидами. Вместе с тем их доля зависела от нозологической формы заболевания. Значительное число детей имели статус инвалида при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Маркиафавы–Микели), легочной (артериальной) гипертензии, апластической анемии, гемоцистинурии глютарикацидурии.

Несмотря на увеличение за период 2013–2017 гг. абсолютного числа умерших детей, включенных в региональные сегменты Федерального регистра, показатель летальности остался на уровне 0,95 на 100 больных редкими заболеваниями. Вместе с тем статистически значимо увеличилась летальность при нарушениях обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия), мукополисахаридах типов II и VI, тирозинемиях.

В результате указанных процессов изменилась нозологическая структура летальности при редких (орфанных) заболеваниях у детей – если ранее первые ранговые места занимали легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная), нарушения обмена жирных кислот, то в последующем повысилась значимость мукополисахаридозов.

Для определения причин изменений в структуре летальности при редких (орфанных) заболеваниях у детей необходимо проведение специального исследования по сопоставлению указанных тенденций с доступностью методов диагностики и профилактики редких заболеваний, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания и др.

Представляется, что направлениями по снижению распространенности данной патологии, по профилактике формирования инвалидности и смертности при ней могут быть:

- внедрение пренатальной и преимплантационной диагностики;
- использование организационной модели «Пренатальный консилиум»;
- развитие фетальной терапии и неонатальной хирургии врожденных пороков развития;
- проведение более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде с включением наиболее распространенных нозологических форм редких (орфанных) болезней;
- разработка и установление нормативной базы для легитимного внедрения технологий в рамках Концепции ранней помощи;
- решение вопросов специализированного лекарственного обеспечения и питания;
- повышение знаний педиатров о нормативных правовых актах, касающихся детей с редкими (орфанными) заболеваниями.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Zinchenko R.A.  0000-0003-3586-3458


Vasileva T.P.  0000-0002-3605-8592

Kononov O.G.  0000-0003-1974-9882

Komarov I.A.  0000-0002-1518-184X

Krasilnikova E.Y.  0000-0002-9813-7085

Aleksandrova O.Yu.  0000-0002-0761-1838

Kutsev S.I.  0000-0002-3133-8018

Литература

1. *Сабари Х.И., Иванова И.Д.* Редкие заболевания, изменения в обеспечении лекарственными препаратами больных орфанными заболеваниями. *Eastern-European Scientific Journal*. 2018; 3 (31): 51–52.
2. *Косякова Н.В., Ниворожкина Л.И., Полякова И.А.* Анализ обеспеченности лекарственными препаратами и специализированными продуктами питания больных орфанными заболеваниями: возможности и ограничения. Учет и статистика. 2019; 55 (3): 108–121.
3. *Косякова Н.В., Ягудина Р.И.* Лекарственное обеспечение пациентов с орфанными заболеваниями. Этапы маршрутизации. Современная организация лекарственного обеспечения. 2018; 2: 44–48. doi: 10.30809/solo.2.2018.
4. *Михайленко Е.В., Кузьмин С.Б.* Анализ правового регулирования лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации, страдающих орфанными заболеваниями. *Медицинское право: теория и практика*. 2018; 4 (1): 226–230.
5. *Чичерин Л.П., Прокофьева Я.А.* Современные проблемы орфанных заболеваний. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2019; 1: 118–124. doi: 10.25742/NRIPN.2019.01.015.
6. *Ахмедов А.А., Холбеков Ш.Т., Джулай Т.Е.* Орфанные заболевания как медико-социальная проблема. *Тверской медицинский журнал*. 2020; 2: 59–64.
7. *Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н.* Состояние здоровья детей в современной России. М., 2020. Сер. 21 Социальная педиатрия (2-е изд.): 116.
8. *Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б.* Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.Ру*. 2018; 148 (4): 6–13.
9. *Волкова Н.С., Аксу Э.* Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. *Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения*. 2018; 71 (4): 154–160. doi: 10.12737/art.2018.4.20.
10. *Гаймоленко И.Н.* Орфанные заболевания: что мы о них знаем? Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок» (Чита, 14 апреля 2017 г.). Чита : ФГБОУ ВО ЧГМА, 2017: 31–32.
11. *Захарова Е., Красильникова Е.И.* Орфанные болезни. *Практика педиатра*. 2019; 4: 20–26.
12. *Новиков П.В.* Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 16 (1): 34–44.
13. Орфанные болезни – редкие, но важные! *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 119–121.
14. *Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R.* National plans and strategies on rare diseases in Europe. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 686: 475–491. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_26.
15. *Miller KL, Lanthier M.* Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 183. doi: 10.1186/s13023-018-0930-3.
16. *Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н.* Инвалидность детского населения России (современные правовые и медико-социальные процессы). М.: Юрайт, 2019.
17. *Ларионова В.И., Храпцова Е.Г., Никитина А.П., Серебрякова Е.А., Мельникова И.Ю.* Роль новых молекулярно-генетических технологий в дифференциальной диагностике орфанных болезней у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 161 (1): 145–149. doi: 10.31146/1682-8658-esg-161-1-145-149.
18. *Витковская И.П., Абрамов А.Ю., Колтунов И.Е.* Необходимость оформления инвалидности детям с редкими (орфанными) заболеваниями: по данным опроса врачей. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2 (8–1): 45–48.
19. *Витковская И.П.* Совершенствование помощи детям с орфанными заболеваниями и их родителям в Москве. Социальные аспекты здоровья населения. 2018; 61 (3): 6. doi: 10.21045/2071-5021-2018-61-3-6.
20. *Куцев С.И.* Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2017; 7 (4): 61–63. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-61-63.
21. *Сабари Х.И., Иванова И.Д.* Специализированное детское питание для детей с орфанными заболеваниями. *Научный альманах*. 2018; 41 (3-2): 160–164. doi: 10.17117/na.2018.03.02.160.

РЕФЕРАТЫ

**COVID-19 АТАКУЕТ 1-БЕТА ЦЕПЬ ГЕМОГЛОБИНА,
ЗАХВАТЫВАЕТ ПОРФИРИН И ИНГИБИРУЕТ МЕТАБОЛИЗМ ГЕМА**

Коронавирусная пневмония (COVID-19) является инфекционным острым респираторным заболеванием, вызванным новым коронавирусом. Вирус представляет собой РНК-вирус с положительной цепью с высокой гомологией к коронавирусу летучей мыши. Для сравнения биологической роли специфических белков нового коронавируса в данном исследовании были использованы анализ консервативных доменов, моделирование по гомологии и молекулярный докинг. Согласно результатам некоторые вирусные структурные и неструктурные белки могут связываться с порфирином. При этом белки *orf1ab*, *ORF10* и *ORF3a* атаковали гем на 1-бета-цепи гемоглобина, диссоциируя железо для формирования порфирина. Дезоксигемоглобин более уязвим к вирусным атакам, чем окисленный гемоглобин. Во время приступа гемоглобина, переносящего кислород и углекислый газ, становится меньше, что вызывает симптомы дыха-

тельной недостаточности. Вирус поражает многие органы и ткани. Клетки легких воспаляются, и на снимках проявляется симптом «матового стекла», капилляры быстро разрушаются. Белки, такие как фибриноген, заполняют трещины капилляров посредством реакции коагуляции. Поэтому многие фибрины и тромбы накапливаются в легочной ткани у критически больных пациентов. Механизм также вмешивается в нормальный гемный анаболический путь человеческого организма, что может привести к заболеванию. Данная статья предназначена только для академического обсуждения, правильность теории должна быть подтверждена другими исследованиями.

Wenzhong Liu, Hualan Li. https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173