

Т.П. Васильева¹, Р.А. Зинченко^{1,2}, И.А. Комаров¹, Е.Ю. Красильникова¹,
О.Ю. Александрова¹, О.Е. Коновалов^{1,3}, С.И. Куцев²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»,

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»,

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ

Цель исследования: определение распространенности различных нозологических форм редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации (РФ) для расширения и совершенствования диагностических ресурсов. **Материалы и методы исследования:** рассчитана распространенность отдельных нозологических форм жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний среди детского населения по данным региональных сегментов Федерального регистра. Оценены результаты скринингового ультразвукового исследования плода, проб на биохимический скрининг и охват детей неонатальным скринингом в РФ. **Результаты:** отмечен рост распространенности редких заболеваний за счет большинства нозологических форм без изменения их структуры. При многих нозологических формах увеличение их распространенности сопровождалось сокращением доли детей среди всех заболевших. Установлен высокий охват беременных женщин ультразвуковым скринингом. При этом число плодов с выявленными врожденными пороками развития не превышало 2%. Отклонения при проведении проб на биохимический скрининг регистрировались в 3–5% случаев. Охват неонатальным скринингом составлял не более 95%. За период 2013–2018 гг. проведено 49,9 млн скрининговых тестов и было выявлено 7,7 тыс. новорожденных с врожденными и наследственными заболеваниями. Обоснована необходимость включения в неонатальный скрининг орфанных болезней, при которых возможно применение патогенетической терапии. **Заключение:** определение распространенности различных нозологических форм орфанных заболеваний чрезвычайно важно и необходимо для расширения и совершенствования их диагностики, что позволит повысить выявляемость данной патологии.

Ключевые слова: дети, редкие (орфанные) заболевания, распространенность, пренатальная диагностика, неонатальный скрининг.

Цит.: Т.П. Васильева, Р.А. Зинченко, И.А. Комаров, Е.Ю. Красильникова, О.Ю. Александрова, О.Е. Коновалов, С.И. Куцев. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (4): 229–237.

T.P. Vasilieva¹, R.A. Zinchenko^{1,2}, I.A. Komarov¹, E.Yu. Krasilnikova¹,
O.Yu. Aleksandrova¹, O.G. Kononov^{1,3}, S.I. Kutsev²

THE PREVALENCE AND DIAGNOSIS OF RARE (ORPHAN) DISEASES IN PEDIATRIC POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION

¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health;

²N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics;

³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Контактная информация:

Комаров Илья Александрович – к. фарм. н., в.н.с. отдела изучения образа жизни и охраны здоровья населения ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
Тел.: (903) 510-00-43, **E-mail:** iliya_komarov@mail.ru
Статья поступила 9.06.20, принята к печати 14.07.20.

Contact Information:

Komarov Ilya Alexandrovich – candidate of Pharm. Sci., leading researcher of the Study of Lifestyle and Public Health Department, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
Address: Russia, 105064, Moscow, ul. Vorontsovo pole, 12/1
Tel.: (903) 510-00-43, **E-mail:** iliya_komarov@mail.ru
Received on Jun. 9, 2020, submitted for publication on Jul. 14, 2020.

Objective of the research: to determine the prevalence of various nosological forms of rare (orphan) diseases in pediatric population of the Russian Federation (RF) to expand and improve diagnostic resources. **Materials and methods:** the prevalence of individual nosological forms of life-threatening and chronic progressive rare diseases in pediatric population was calculated according to the regional segments of the Federal Register. The results of fetus ultrasound screening, samples for biochemical screening and coverage of children with neonatal screening in the Russian Federation are evaluated. **Results:** the study revealed an increase in the prevalence of rare diseases due to the majority of nosological forms without changing their structure. For many nosological forms, an increase in their prevalence was accompanied by a decrease in the proportion of children among all patients. A high coverage of pregnant women with ultrasound screening was revealed. The number of fetuses with identified congenital malformations did not exceed 2%. Disorders during biochemical screening tests were recorded in 3–5% of cases. Neonatal screening coverage was not more than 95%. In 2013–2018, 49,9 million screening tests were performed and 7,7 thousand newborns with congenital and hereditary diseases were identified. The necessity of including in the neonatal screening of orphan diseases in which the use of pathogenetic therapy is possible is substantiated. **Conclusion:** determining the prevalence of various nosological forms of orphan diseases is extremely important and necessary to expand and improve their diagnosis, which will increase the detection of this pathology.

Keywords: children, rare (orphan) diseases, prevalence, prenatal diagnosis, neonatal screening.

Quote: T.P. Vasilieva, R.A. Zinchenko, I.A. Komarov, E.Yu. Krasilnikova, O.Yu. Aleksandrova, O.G. Konovalov, S.I. Kutsev. The prevalence and diagnosis of rare (orphan) diseases in pediatric population of the Russian Federation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (4): 229–237.*

Общемировая тенденция увеличения числа заболеваний, относимых к редким, и лиц, страдающих такими заболеваниями, свидетельствует о том, что актуальность данных вопросов будет только нарастать. В большинстве развитых стран эти вопросы включены в сферу государственных интересов, сформировано законодательство, разрабатываются механизмы обеспечения доступной лекарственной помощи пациентам с редкими заболеваниями [1–5].

В настоящее время в мире известно до 8000 редких заболеваний, а количество пациентов с редкими заболеваниями составляет 6–8% от всего населения [6]. По данным организации EURORDIS, в странах Евросоюза зарегистрированы около 30 млн таких пациентов [7]. В РФ зарегистрировано около 17,5 тыс. больных с 24 жизнеугрожающими и хронически прогрессирующими редкими заболеваниями [8]. Более 80% редких болезней имеют в основе генетические нарушения, которые, как правило, манифестируют в раннем возрасте, поэтому более половины всех пациентов – дети. При значительном разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений общим для большинства болезней является значительное сокращение продолжительности жизни пациентов. Так, около 30% детей с редкими (орфанными) заболеваниями не доживают до 5 лет [9].

Определение, на основании которого констатируют редкое заболевание, варьирует в зависимости от страны. В США по закону о редких заболеваниях болезнь считается редкой, если она составляет 0,6 случая на 1000 населения [10]. Другие страны дают определение редкого заболевания, основанное на показателях его распространенности. В Бразилии это 65 случаев на 100 тыс. человек, или 0,65 на 1000 [11], в Европе – 50 случаев на 100 тыс. населения, что также экви-

валентно распространенности 1:2000 [12]. Таким образом, в настоящее время в большинстве стран распространенность орфанных заболеваний оценивается в пределах от 1 до 1,3 на 2000 человек.

В РФ понятие орфанных заболеваний на государственном уровне было введено в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»* в 2011 г., где к ним отнесены заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тыс. или 0,2 на 2000 населения, то есть в 5 раз ниже, чем в других странах. Перечень этих заболеваний формируется МЗ РФ и публикуется на официальном сайте ведомства. К 18 мая 2020 г. в список орфанных заболеваний были включены 258 болезней или их групп. В Перечень 24 жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний (2012) вошли те, для которых существовало патогенетическое лечение с доказанной эффективностью. Пациентов с такими болезнями необходимо бесплатно обеспечивать лекарственными препаратами. Кроме того, по государственной программе «7 нозологий» с 2008 г. финансируется лечение гемофилии, муковисцидоза, болезни Гоше и гипопитарного нанизма, к которым в последние годы были добавлены еще 7 редких заболеваний.

Благодаря научным исследованиям в последние годы разработаны и апробированы препараты для лечения ряда других орфанных болезней, отсутствующих в вышеуказанных перечнях [8]. Поэтому список заболеваний, лечение которых обеспечивается за счет государства, нужно регулярно пересматривать и расширять.

Наличие патогенетического лечения ставит вопрос о проведении скрининга для более раннего выявления и начала терапии орфанных заболеваний. Поскольку критериям для проведения неонатального скрининга (наличие мето-

*Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 01.04.2020). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902312609>

дов доклинической диагностики, эффективного лечения, которое при раннем выявлении обеспечивает лучший прогноз) удовлетворяет все большее число нозологий, то увеличение числа тестируемых болезней в РФ представляется чрезвычайно важным [2].

В связи с этим актуально определение распространённости различных нозологических форм орфанных заболеваний для расширения и совершенствования диагностических ресурсов.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужило детское население РФ в возрасте 0–17 лет (2013–2018 гг.). Проведено ретроспективное, сплошное, сравнительное исследование. Проанализирована динамика численности детей с орфанными заболеваниями по данным Федерального регистра, а также региональных сегментов Федерального регистра за период 2013–2018 гг. Таким образом, выборка составила около 100% от всех детей с орфанными заболеваниями в РФ. Рассчитана распространённость отдельных нозологических форм жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний среди детского населения в 2015 г. и 2018 г. (сопоставимых по объёму имеющейся информации) с определением их доли в возрастной структуре всех заболевших.

Оценку результатов скринингового ультразвукового исследования плода и проб на биохимический скрининг в РФ в 2013–2018 гг. проводили по данным формы № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Изучали охват детей неонатальным скринингом в РФ в 2013–2018 гг. (сайт Федеральной службы государственной статистики – Росстат*).

Для изучения распространённости орфанных заболеваний у детей и вопросов их ранней диагностики проведен анализ информации в реферативных базах научных публикаций eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/defaultx.asp>) и MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Были использованы материалы, опубликованные за период с января 2000 по апрель 2020 гг., из которых в анализ включили статьи, соответствующие цели исследования.

Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010. Математическая обработка полученных данных выполнена с использованием методов вариационной статистики. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки статистической значимости различий двух долей применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Ранговое распределение нозологических форм по величине полученных показателей осуществляли путем построения гистограмм. Тенденции процессов определяли путем моделирования трендов (линейная аппроксимация). При подборе линии тренда Excel автоматически рассчитывали коэффициент аппроксимации (R^2), характеризующий ее статистическую

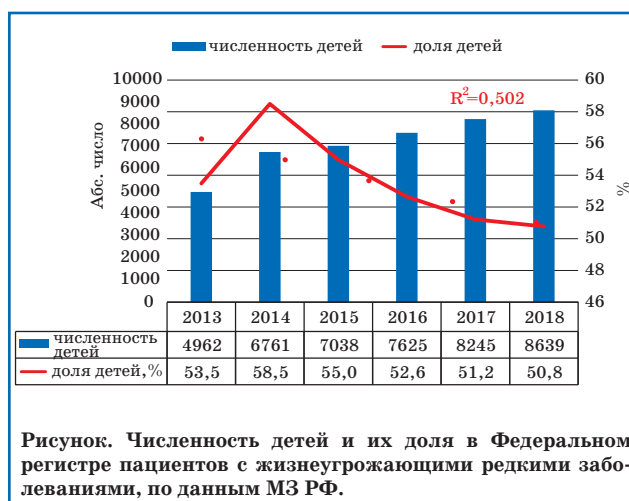


Рисунок. Численность детей и их доля в Федеральном регистре пациентов с жизнеугрожающими редкими заболеваниями, по данным МЗ РФ.

значимость. Тренд считали статистически значимым, если R^2 равен или более 0,4. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

За период наблюдения (2013–2018 гг.) численность детей, включенных в Федеральный регистр пациентов с жизнеугрожающими редкими заболеваниями МЗ РФ, увеличилась в 1,7 раза (с 4962 до 8639 человек). Максимальный прирост больных детей наблюдался в первые годы ведения Регистра (на 36% в 2013–2014 гг.), что связано с принятием на законодательном уровне программы по оказанию медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями (см. рисунок).

Следует отметить, что на долю детей приходилось более половины случаев заболевания и колебания данного показателя по годам не были статистически значимыми (50,8–58,5%; $p < 0,05$). Вместе с этим можно констатировать, что по мере увеличения численности детей с орфанными заболеваниями имела место тенденция к сокращению их доли в общей когорте больных. При моделировании трендов коэффициент линейной аппроксимации (R^2) составил 0,5021, что свидетельствует о статистической значимости указанной тенденции.

По данным региональных частей Федерального регистра, ежегодно увеличивалось число субъектов РФ, присылающих информацию, и больных жизнеугрожающими редкими заболеваниями. Так, если в 2013 г. данные, включенные в регистр, поступили только из 47 регионов, то в 2018 г. информация получена из всех 85 субъектов, а численность больных детей составила 4210 и 8520 соответственно (численность больных детей увеличилась в 2 раза; $p < 0,05$). Таким образом, это делает их сопоставимыми с данными Регистра МЗ РФ.

К маю 2019 г. численность детей достигла 9088 человек, что составляло 49,1% от общего контингента зарегистрированных. Такой рост численности связывают с федерализацией

*Федеральная служба государственной статистики. Население. Семья, материнство и детство. URL: <https://www.gks.ru/folder/13807>

**Распространенность орфанных заболеваний у детей в возрасте 0–17 лет
и их доля в возрастной структуре заболеваемости данной патологией**

Нозологические формы по МКБ-10	Распространенность на 1 млн населения соответствующего возраста		Темп роста/снижения %	Доля детей среди всех больных, %		Темп роста/снижения %
	2015 г.	2018 г.		2015 г.	2018 г.	
Гемолитико-уремический синдром	5,90	9,06	53,5	82,0	67,0*	-18,3
Пароксизмальная ночная гемоглинурия (Маркиафавы–Микели)	0,17	0,39	2,3 раза	1,7	3,1	82,4
Апластическая анемия неуточненная	2,99	5,19*	73,9	12,0	14,5	20,8
Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	1,58	2,86*	81,1	32,4	38,3	18,2
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	22,29	27,26	22,3	22,2	20,5	-7,7
Дефект в системе комплемента	0,39	1,89*	4,9 раза	9,4	17,4*	85,1
Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	19,56	30,32*	55,0	98,8	97,5	-1,3
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	110,12	122,16	10,9	85,3	77,0	-9,7
Тирозинемия	0,67	1,04	55,5	95,0	94,6	-0,4
Болезнь «кленового сиропа»	0,39	0,60	56,1	100,0	95,5	-4,5
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	0,67	0,97	45,3	95,0	94,1	-0,9
Нарушения обмена жирных кислот	0,91	1,44	57,9	86,7	72,3*	-16,6
Гомоцистинурия	0,39	0,66	69,9	73,3	75,9	3,5
Глютарикацидурия	1,33	1,09	-18,3	95,0	91,1	-4,1
Галактоземия	9,27	13,62	47,0	98,9	97,4	-1,5
Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика	0,95	1,54	62,7	40,9	32,9	-19,6
Мукополисахаридоз, тип I	2,04	2,98	46,5	87,9	88,9	1,1
Мукополисахаридоз, тип II	2,84	3,20	12,6	82,7	79,7	-3,6
Мукополисахаридоз, тип VI	0,98	1,10	11,6	60,9	62,3	2,3
Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	0,04	0,40	11,4	2,0	12,0*	6,0 раз
Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	3,57	3,34	-6,4	16,9	12,4	-26,6
Незавершенный (несовершенный) остеогенез	12,74	13,47	5,8	64,8	55,1	-15,0
Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	4,50	4,35	-3,2	24,7	17,5	-29,1
Юношеский артрит с системным началом	30,56	34,90	14,2	82,3	74,7	-9,2
Итого	234,76	283,65	20,8	55,6	50,3	-9,5

*Статистически значимые различия по сравнению с 2015 г. (p<0,05).

лекарственного обеспечения 5 нозологий орфанных болезней, характерных в основном для детского возраста.

При сравнительном анализе динамики распространенности орфанных заболеваний за 2015 г. и 2018 г. у детей в целом и по отдельным нозологическим формам установлено, что распространенность орфанных заболеваний у детей в целом увеличилась с 234,76 до 283,65 на 1 млн детского населения (на 20,8%; $p < 0,05$) (1:4250 и 1:3520 соответственно) (табл. 1). Увеличение распространенности орфанных заболеваний произошло за счет увеличения распространенности большинства нозологических форм.

Данные изменения существенно не повлияли на структуру рассматриваемых орфанных заболеваний. Так, в 2015 г. 77,8% и в 2018 г. 75,7% занимали 4 наиболее распространенные нозологические формы: нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии) (46,9 и 43,1% соответственно), юношеский артрит с системным началом (13,0 и 12,3%), преждевременная половая зрелость центрального происхождения (9,5 и 10,7%) и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса) (8,3 и 9,6%). На долю других орфанных заболеваний приходилось менее чем по 5%.

Отмечена тенденция к сокращению доли детей в возрастной структуре заболеваемости данной патологией как в целом, так и по большинству нозологических форм. В целом наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение доли детей с 55,6 до 50,3% (снижение на 9,5%).

Вместе с тем увеличилась доля детей при дефекте в системе комплемента (на 85,1%, $p < 0,05$), с пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Маркиафавы–Микели) (на 82,4%, $p < 0,05$), апластической анемией неуточненной (на 20,8%, $p < 0,05$), наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра) (на 18,2%, $p < 0,05$).

Установлено, что довольно часто рост распространенности орфанных заболеваний у детей сопровождался уменьшением доли детей среди всех больных с конкретной патологией за счет увеличения распространенности и доли взрослых больных. Это относилось к гемолитико-уремическому синдрому, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (синдром Эванса), нарушению обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии), нарушениям обмена жирных кислот, другим сфинголипидозам: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика.

Доля детей среди больных, страдающих жизнеугрожающими редкими заболеваниями, в региональных частях Регистра по последним данным (май 2019 г.) преобладала при следую-

щих нозологиях: болезнь «кленового сиропа» (100%), преждевременная половая зрелость центрального происхождения (98,1%), галактоземия (97,3%), другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия) (97,1%), глютарикацидурия (92,3%), тирозинемия (94,8%), мукополисахаридоз, тип I (87%), мукополисахаридоз, тип II (79,5%), нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии) (75,8%), юношеский артрит с системным началом (73,9%), нарушения обмена жирных кислот (72,9%).

Важно отметить, что после вступления в силу с 1 января 2019 г. Постановления Правительства РФ от 20 ноября 2018 г. № 1390 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам совершенствования лекарственного обеспечения»* и передачи на федеральное финансирование заболеваний, которые встречаются в большей степени в детском возрасте (мукополисахаридозы I, II и VI типов, юношеский артрит с системным началом и гемолитико-уремический синдром), доля детей в Федеральном регистре снизилась до 49,1% к маю 2019 г.

Немаловажной составной частью всех профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции, является пренатальная диагностика, позволяющая снизить риск рождения ребенка с врожденными и наследственными заболеваниями.

Результаты скринингового ультразвукового исследования плода и проб на биохимический скрининг в РФ в 2013–2018 гг., по данным формы № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», представлены в табл. 2. Установлено, что охват беременных женщин ультразвуковым скринингом оказался довольно высоким (более 97%). Число плодов, у которых выявлены врожденные пороки развития, не превышал 2%. Отклонения при проведении проб на биохимический скрининг регистрировались в 3–5% случаев.

Своевременное выявление наследственных заболеваний в настоящее время может обеспечить неонатальный скрининг, считающийся одной из основных обязанностей государственной системы здравоохранения развитых стран. Он является самым действенным методом диагностики и профилактики наследственных заболеваний, позволяя выявить патологию и определить генетический риск наследственного заболевания для родственников диагностированных младенцев.

В РФ в последнее десятилетие все новорожденные проходят неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний, которые на первом этапе скрининга можно диагностировать без

*Постановление Правительства РФ от 20.11.2018 г. № 1390 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам совершенствования лекарственного обеспечения». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/72108856/>.

Результаты скринингового ультразвукового исследования плода и проб на биохимический скрининг среди женщин, закончивших беременность, в РФ (форма 32, Росстат)

Показатели	2013 г.	2014 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Доля женщин, которым проведено скрининговое ультразвуковое исследование плода	97,7*	97,6	97,7	97,7	96,8
Доля плодов, у которых выявлены врожденные пороки развития после выполнения скринингового ультразвукового исследования	1,26	1,18	1,4	1,3	1,4
Доля женщин, которым проведено трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование плода	86,3	85,1	87,3	87,5	87,9
Доля плодов, у которых выявлены врожденные пороки развития после проведения трехкратного скринингового ультразвукового исследования	1,0	0,9	1,0	1,1	1,1
Доля женщин, у которых взята проба на биохимический скрининг	82,2	83,4	86,2	88,0	87,8
Доля женщин с выявленными отклонениями по результатам пробы на биохимический скрининг	4,5	3,9	3,1	3,2	3,2
Доля женщин, которым проведено комплексное обследование (ультразвуковое исследование и биохимический скрининг)	80,5	81,6	84,8	86,1	86,8

*Данные представлены в процентах.

Таблица 3

Охват детей неонатальным скринингом в РФ (данные МЗ РФ)

Показатели	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Охват детей неонатальным скринингом, %	93,7	94,0	93,6	90,2	91,7	91,3
Число новорожденных, обследованных на:						
фенилкетонурию	1 719 514	1 777 565	1 778 368	1 707 205	1 550 948	1 464 867
врожденный гипотиреоз	1 717 610	1 776 502	1 778 854	1 707 845	1 550 948	1 464 107
адреногенитальный синдром	1 716 077	1 776 517	1 778 487	1 708 095	1 550 948	1 464 137
галатоземию	1 712 551	1 746 343	1 748 569	1 684 128	1 548 608	1 464 157
муковисцидоз	1 706 281	1 766 729	1 767 682	1 708 297	1 550 948	1 464 157
из них выявлено пациентов с диагнозом (абс.):						
фенилкетонурия	2468	1066	996	1096	1097	942
врожденный гипотиреоз	1690	247	226	231	223	222
адреногенитальный синдром	432	455	374	403	367	319
галатоземия	149	147	165	221	295	172
муковисцидоз	50	66	65	72	53	67
из них выявлено пациентов с диагнозом (%):						
фенилкетонурия	0,098	0,014	0,013	0,014	0,014	0,015
врожденный гипотиреоз	0,025	0,026	0,021	0,024	0,024	0,022
адреногенитальный синдром	0,009	0,008	0,009	0,013	0,019	0,012
галатоземия	0,003	0,004	0,004	0,004	0,003	0,005
муковисцидоз	0,009	0,009	0,009	0,010	0,010	0,011

проведения молекулярно-генетических исследований. Однако, учитывая вариабельность клинической картины при различных мутациях одного гена, необходима дальнейшая подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая прогнозировать тяжесть клинических проявлений и корректировать лечение. По данным МЗ РФ, заболевания, ежегодно входящие в программу скрининга, диагностируются в среднем у 1200 новорожденных. Охват неонатальным скринингом не превышает 95% и не имеет

тенденции к росту. За период 2013–2018 гг. проведено 49,9 млн скрининговых тестов и выявлено 7,7 тыс. новорожденных с врожденными и наследственными заболеваниями. Чаще всего выявлялись врожденный гипотиреоз и фенилкетонурия (табл. 3).

Не вызывает сомнения целесообразность проведения более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде, в частности на наиболее распространенные нозологические формы редких

Частота встречаемости ряда орфанных болезней, предлагаемых для включения в неонатальный скрининг в субъектах РФ

Нозологическая форма	Максимальная частота встречаемости [13]	Частота встречаемости среди родившихся в 2015 г. (1,941 млн чел.)	Частота встречаемости среди родившихся в 2018 г. (1,604 млн чел.)
Тирозинемия	1:100 000	20	16
Болезнь «кленового сиропа»	1:185 000	11	9
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	1:70 000	28	23
	1:48 000	40	34
	1:350 000	6	5
Нарушения обмена жирных кислот	1:8 000	243	201
Гомоцистинурия	1:50 000	40	32
Глютарикацидурия	1:50 000	40	32
Болезнь Фабри	1:40 000	49	40
Мукополисахаридоз, тип I	1:90 000	22	18
Мукополисахаридоз, тип II	1:34 000	57	47
Мукополисахаридоз, тип VI	1:300 000	7	5
Болезнь Гоше	1:50 000	40	32
Болезнь Помпе	1:140 000	14	12
Итого за 1 год	–	617	506

болезней. Среди них тирозинемия, болезнь «кленового сиропа», другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемии), нарушения обмена жирных кислот, гомоцистинурия, глютарикацидурия, другие сфинголипидозы (болезнь Фабри, мукополисахаридозы типов I, II и VI).

Кроме того, список скринируемых нозологий важно дополнить болезнью Гоше и болезнью Помпе, при которых применяется патогенетическая терапия с помощью препаратов, зарегистрированных на территории РФ. Исходя из частоты встречаемости указанных орфанных болезней, было подсчитано, что ежегодно возможно рождение более 500–600 имеющих их детей (табл. 4).

Все эти состояния необходимо выявлять в неонатальном периоде на доклинической стадии, что позволит в подавляющем большинстве случаев не допустить тяжелой инвалидизации больных детей, сократив количество госпитализаций и их продолжительность вплоть до перевода на амбулаторное лечение.

При проведении настоящего исследования учет нежелательных явлений медицинского вмешательства не проводили.

Обсуждение

Основным результатом исследования было установление статистически значимого роста распространенности редких заболеваний за счет большинства нозологических форм без изменения их структуры. При многих нозологических формах увеличение их распространенности сопровождалось сокращением доли детей среди всех заболевших. Выявлен высокий охват беременных пренатальным скринингом и родившихся детей неонатальным скринингом.

Согласно данным литературы одним из обязательных условий повышения эффективности лечения орфанных заболеваний считается их ранняя диагностика. Именно этот факт стал обоснованием для создания скрининговых программ по выявлению этой группы заболеваний. Наиболее целесообразным представляется неонатальный скрининг тех нозологических форм, для которых разработано лечение, позволяющее избежать тяжелого течения при условии ранней диагностики. Перечень определяемых заболеваний у новорожденных варьирует в разных странах и зависит от локальной распространенности болезней [2, 3, 6].

В настоящее время имеются критерии отбора заболеваний для массового скрининга – наличие методов доклинической диагностики, эффективного лечения, которое при раннем выявлении обеспечивает лучший прогноз [14].

Экономически наиболее оправданным считается скрининг на заболевания с частотой среди новорожденных выше 1:10 000. В некоторых странах скринингу подлежат болезни даже с существенно более низкой частотой (1:20 000–1:40 000), так как их раннее выявление предотвращает смерть пациента. Число заболеваний, на которые проводится скрининг, в различных странах непрерывно увеличивается. Так, на Тайване внедрена общенациональная программа скрининга новорожденных, которая охватывает 26 патологий [15]. В 2016 г. Канада официально заявила о 22 заболеваниях, обязательных для программ скрининга новорожденных во всех территориальных юрисдикциях, при этом приветствуется расширение скрининга, что и происходит в некоторых провинциях в этой стране, где уже тестируют до 30 заболеваний [16]. В США в некоторых штатах проводится скрининг на 50 или более болезней. В то же время в ряде стран наблюдался явный недостаток

официальных программ скрининга новорожденных: Аргентине, Бразилии, Китае. Например, в Бразилии в официальную программу скрининга новорожденных включены только 6 болезней [11].

В Москве с 2018 г. был расширен неонатальный скрининг до 11 заболеваний и добавлены в перечень 6 нозологий: глутаровая ацидурия типа I, тирозинемия типа I, лейциноз, метилмалоновая/пропионовая ацидурия, недостаточность биотинидазы, недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот [17]. В настоящее время в РФ представляется актуальным создание тест-систем для 28–30 орфанных заболеваний и протокола мультиплексного скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии [14]. Этот метод в продолжение традиционного биохимического скрининга расширяет спектр тестируемых орфанных заболеваний из класса наследственных нарушений обмена веществ. Данный шаг потребует дополнительно около 800 руб. на каждого новорожденного, или 1,6 млрд руб. в год в масштабах всей страны, но только это ежегодно позволит предотвращать развитие тяжелой инвалидности и смерти нескольких тысяч детей.

Без неонатального скрининга диагностика многих орфанных заболеваний усложняется, что приводит к длительным ее задержкам и ошибочным диагнозам. В исследовании Европейской организации редких болезней (2012), посвященном 8 орфанным заболеваниям, скрининг на которые не осуществляется, было установлено, что 25% больных ожидали диагностику от 5 до 30 лет, 40% получили первоначальный ошибочный диагноз (что привело к неправильным медицинским вмешательствам), 25% для установления диагноза пришлось отправиться в другой регион. В аналогичном по результатам исследовании, проведенном Канадской организацией по редким болезням, показано, что около 20% пациентов ожидали диагноз от 6 до 14 лет, а 60% консультировались с 3–20 специалистами до установления диагноза. Средний возраст установления диагноза орфанного заболевания в Европе – 5,6 года, а в США – 7,6 года. Исследователи констатируют необходимость надежных диагностических тестов и неонатальных скрининговых программ, которые значительно сокращают разрыв между манифестацией заболевания и диагнозом [18].

Важным шагом стало то, что в нашей стране начали проводить генетическую диагностику в пределах квот у лиц с подозрением на наследственное или врожденное заболевание, в том числе лизосомные болезни накопления, аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Это позволило повысить доступность диагностики орфанных заболеваний [17].

При анализе факторов, способных существенно образом повлиять на выводы исследования на всех этапах его проведения, какие-либо ограничения отсутствуют.

Заключение

На основании данных Федерального регистра, а также региональных сегментов Федерального регистра установлено статистически значимое увеличение численности детей с жизнеугрожающими редкими заболеваниями за период 2013–2018 гг. в 1,7 раза, которое сопровождалось сокращением их доли в общей когорте больных.

Распространенность орфанных заболеваний у детей в целом увеличилась статистически значимо с 234,76 до 283,65 на 1 млн детского населения (на 20,8%, $p < 0,05$) (1:4250 и 1:3520 соответственно), что произошло за счет увеличения распространенности большинства нозологических форм.

Данные изменения существенно не повлияли на структуру рассматриваемых орфанных заболеваний. По-прежнему первые ранговые места занимали 4 наиболее распространенные нозологические формы: нарушения обмена ароматических аминокислот, юношеский артрит с системным началом, преждевременная половая зрелость центрального происхождения и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса), на долю которых в целом приходилось в среднем около 76%.

Вместе с тем были отмечены более значительные изменения в отношении доли детей в возрастной структуре заболеваемости данной патологией. Увеличилась доля детей при дефекте в системе комплемента, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Маркиафавы–Микели), апластической анемии неуточненной, наследственном дефиците факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра).

Установлено, что довольно часто рост распространенности редких заболеваний у детей сопровождался уменьшением их доли среди всех заболевших. Это относилось к гемолитико-уремическому синдрому, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (синдром Эванса), нарушению обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии), нарушениям обмена жирных кислот, другим сфинголипидозам: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика.

В РФ в 2013–2018 гг. охват беременных женщин ультразвуковым скринингом составил более 97%, число плодов, у которых выявлены врожденные пороки развития, не превышало 2%, а отклонения при проведении проб на биохимический скрининг регистрировались в 3–5% случаев.

Заболевания, входящие в программу неонатального скрининга, диагностируются ежегодно в среднем у 1200 новорожденных. Охват неонатальным скринингом не превышает 95% и не имеет тенденции к росту. За период 2013–2018 гг. проведено 49,9 млн скрининговых тестов и выявлено 7,7 тыс. новорожденных с врожденными и наследственными заболеваниями.

Представляется важным включение в неонатальный скрининг орфанных болезней, при

которых разработана и применяется патогенетическая терапия, к которым относятся тирозинемия, болезнь «кленового сиропа», другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемии), нарушения обмена жирных кислот, гомоцистинурия, глютарикацидурия, другие сфинголипидозы, болезнь Фабри, мукополисахаридозы (типы I, II, VI), болезнь Гоше.

Таким образом, определение распространенности различных нозологических форм орфанных заболеваний чрезвычайно важно и актуально для расширения и совершенствования диагностических ресурсов, что позволяет повысить выявляемость данной патологии.

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: *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

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

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

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

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

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

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

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

Литература

1. Ахмедов А.А., Холбеков Ш.Т., Джулай Т.Е. Орфанные заболевания как медико-социальная проблема. Тверской медицинский журнал. 2020; 2: 59–64.
2. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2 (1–1): 62–66.
3. 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.
4. 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.
5. Berry SA, Coughlin CR 2nd, McCandless S, McCarter R, Seminara J, Yudkoff M, LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. *Genet. Med.* 2020; 22 (1): 219–226.
6. Vickers PJ. Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases. *Drug Disc. World.* 2013; 14 (2): 9–14.
7. Council of the European Union. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). *Off. J. Eur. Union.* 2009; 151: 7–10.
8. Александрова О.Ю., Соколов А.А., Комаров И.А. Проблемы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, при использовании средств системы обязательного медицинского страхования. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019; 7–8: 28–43.
9. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy.* 2015; 119 (7): 964–979.
10. Babac A, Damm K, Graf von der Schulenburg JM. Patient-reported data informing early benefit assessment of rare diseases in Germany: A systematic review. *Health Econ. Rev.* 2019; 9 (1): 34.
11. Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2014; 2 (4): 280–291.
12. Badia X, Gil A, Poveda-Andrés JL, Shepherd J, Tort M. Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain. *Farm. Hosp.* 2019; 43 (4): 121–127.
13. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. Состояние здоровья детей в современной России. Сер. 21 Социальная педиатрия. 2-е изд. М.: ПедиатрЪ, 2020: 116.
14. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В., Куцев С.И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. Медицинская генетика. 2017; 16 (10): 3–13.
15. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis. Res.* 2012; 1 (1): 3–9.
16. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 63.
17. 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.
18. Földvári A, Szy I, Sándor J, Pogány G, Kosztolányi G. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv. Hetil.* 2012; 153 (30): 1185–1190.