

РЕДКИЙ ЖУРНАЛ

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ О ЛЮДЯХ С РЕДКИМИ БОЛЕЗНЯМИ [#7]



Центры по РЕДКИМ
ЗАБОЛЕВАНИЯМ

23 стр.

МУКОВИСЦИДОЗ В РОССИИ:
Проблемы и решения

11 стр.

ИСПЫТАНИЕ НА ПРОЧНОСТЬ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПО РЕДКИМ
— «МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ»



НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
«СИНЯЯ ПТИЦА»

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ
«СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»



Байбарина Елена Николаевна

д-р, профессор, директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия



Юров Иван Юрьевич

д-р, профессор кафедры медицинской генетики РМАПО, зав. лабораторией молекулярной генетики мозга НИЦЗ ФАНО, г. Москва, Россия



Киреева Алла Сергеевна

зав. неврологическим отделением Амурской детской областной клинической больницы, г. Благовещенск, Россия



Куцев Сергей Иванович

д-р, директор Медико-генетического научного центра ФАНО РФ, зав. кафедрой молекулярной клеточной генетики МФБ ВПО РНИМУ им. И. И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава РФ, г. Москва, Россия



Моисеев Сергей Валентинович

д-р, профессор ГБОУ ВПО ИГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России «Университетская клиническая больница №3 Клиника неврологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. И. Тареева» г. Москва, Россия



Мурашко Михаил Альбертович

д-р, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Москва, Россия



Новичкова Галина Анатольевна

д-р, профессор, Главный врач ФНЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, Россия



Петряйкина Елена Ефимовна

д-р, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО им. И. И. Пирогова. Заместитель главного врача по медицинской части, Первый заместитель главного врача Морозовской ДГКБ, г. Москва, Россия



Пищик Елена Григорьевна

к-н, ведущий специалист в области неврологии, зав. отделением неврологии, КДЦ с Поликлиникой Управления Делами Президента РФ, г. Санкт-Петербург, Россия



Подклетнова Татьяна Владимировна

к-н, научный сотрудник, «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, Россия



Полунина Татьяна Андреевна

к-н, ведущий научный сотрудник, оториноларингологического отделения НИИ Детской хирургии ИЦЗД РАМН, Врач высшей категории, Заведующая отделением восстановительного лечения с болезнями ЛОР – органа и челюстно-лицевой области ИЦЗД РАМН, г. Москва, Россия



Удалова Ольга Васильевна

к-н, зав. медико-генетическим отделением ГБУЗ «Нижегородского областного клинического диагностического центра, Глобалъ Генетик Поволжского Федерального округа, г. Нижняя Новгород, Россия



Шорина Асия Ренатовна

врач генетик высшей категории, Государственный Новосибирский психоневрологический диспансер, г. Новосибирск, Россия

ЛАУРЕАТЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ПРЕМИИ В ОБЛАСТИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ -
«СИНЯЯ ПТИЦА» ЗА 2015 ГОД



Уважаемые читатели! Мы рады снова приветствовать Вас на страницах журнала.

В прошедшем 2015 году в мире наблюдался огромный прогресс в области развития законодательных инициатив в области редких заболеваний. Европейское агентство по лекарственным средствам запустило несколько важных новых инициатив, включая сбор данных о лекарственных средствах через реестры пациентов, процедуры, способствующие ускоренной оценке приоритетных лекарственных средств (PRIME). Некоторые европейские страны ввели, расширили и гарантировали непрерывную поддержку в рамках планов по лечению редких заболеваний. Австрия, Хорватия и Северная Ирландия приняли первые Национальные планы по редким заболеваниям. Франция и Чехия продлили свои 2-ые Национальные планы по редким заболеваниям. Бельгия и Нидерланды приняли решение о совместном ведении переговоров для закупки орфанных препаратов. Парламент Великобритании утвердил документы о необходимости лицензирования клиник, проводящих заместительную терапию. Англия также расширила программу скрининга новорожденных и выпустила предложение об изменении в работе лабораторий, работающих в области генетики. Франция утвердила документы, определяющие механизмы поддержки редких онкологических заболеваний. В Ирландии открылось первое Национальное бюро по редким заболеваниям (NRDO). Португалия ввела пенсионную карту для редких заболеваний. В США был принят закон, значительно расширяющий льготы пациентов с редкими заболеваниями. В этой стране также было выделено 215 миллионов долларов на разработку новых лекарственных препаратов. При этом значительная часть этой суммы будет направлена на дальнейшие поиски лечения редких заболеваний. Кроме того, там впервые был выпущен проект руководства для отраслей промышленности для разработки препаратов для лечения одного редкого заболевания - мышечной дистрофии Дюшенна. Существенный прогресс в области редких заболеваний также наблюдался в Азиатско-тихоокеанском регионе. На Филиппинах была принята комплексная политика в отношении пациентов с редкими заболеваниями. На Тайване были приняты крайне необходимые поправки с целью расширения заботы о пациентах с редкими заболеваниями. В Австралии был подготовлен отчет по Программе жизненно важных лекарственных препаратов и Программе пособий, выплачиваемых по болезни, чтобы убедиться, что у пациентов с редкими заболеваниями есть надлежащий доступ к лечению. Австралийский штат Виктория также выделил значительную сумму на геномное секвенирование не диагностированных пациентов.

В 2016 году в России вступило в действие законодательство в области орфанных лекарственных средств, где появилось

определение орфанных лекарственных средств, процедура получения этого статуса и упрощенная процедура регистрации этих лекарств, которая не требует, в отличие от регистрации обычных лекарственных средств, обязательных клинических испытаний на территории Российской Федерации. Министерством здравоохранения РФ по поручению Правительства и Президента РФ было подготовлено концепция оказания ранней медицинской помощи детям с генетическими отклонениями. Проект включает в себя как значительное усовершенствование скрининга новорожденных в нашей стране, так и возможности создания/утверждения федеральных медицинских центров по редким заболеваниям и возможности федерального обеспечения «редких» пациентов необходимыми лекарствами. Существующая программа по лекарственному обеспечению пациентов с 24 редкими заболеваниями /состояниями, реализация которой с 2012 года возложена на плечи субъектов федераций, в 2015 году выполнялась с большими сложностями, ввиду явной ограниченности финансовых возможностей регионов. Ситуацию спасло только поступившее из федерального центра дополнительное финансирование на «орфаны» в размере более 10 млрд руб. На 2016 год Правительство, предвосхищая возможные сложности, уже подписало постановление о выделении регионам дополнительных денежных средств на лекарственное обеспечение детей-инвалидов. При этом часть этих средств может быть направлена на закупки лекарственных препаратов для лечения пациентов с редкими заболеваниями. Что будет происходить со взрослыми пациентами орфанных заболеваний покажет только время.

Наша страна все-таки нуждается в новых разработках лекарственных препаратов, ведущих институтах, серьезных исследованиях, группах ученых. Создать это только на базе имеющихся немногочисленных биофармацевтических заводов, вряд ли будет возможно. Нужно пристальное внимание государства, реальные законы и инвестиции направленные на возможности создания инфраструктуры и подготовки людей в области клинических исследований и создания медицинских стартапов в этой области. Персонализированная медицина, которая как раз сейчас используется для лечения редких заболеваний - это наше будущее. Какое оно будет для нашей страны - зависит уже сегодня от нас.

В данный журнал вошло много интересных статей авторов, которые уже создают наш будущий мир - мир с законами, процедурами и практиками, направленными на своевременную диагностику и лечение пациентов с редкими заболеваниями. Мы очень дорожим этими людьми и благодарим за открытое сердце, доброту и великодушие, вложенные в помощь и поддержку пациентов с редкими заболеваниями.

От редакции...



◉ **НОВОСТНАЯ ФОТОЛЕНТА**

- 2. В Казани прошел Благотворительный Марафон.
- 3. Школа «РЕДКОГО» пациента и детский праздник в Морозовской ДГКБ г. Москвы; День ГОШЕ в России.
- 4. Форум пациентов с ТИРОЗИНЕМИЕЙ в Москве; Круглый стол, посвященный проблемам, перспективам создания системы оказания медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с редкими заболеваниями в Московской обл.
- 5. Круглый стол в Госдуме по проблемам лечения редких заболеваний; В Общественной палате РФ прошло самое новогоднее и сказочное мероприятие - «Редкая Ёлка».

◉ **МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА**

- 6. Интервью - Лукина Е.А. - Мы получили фантастическую возможность больных людей сделать здоровыми.
- 11. МУКОВИСЦИДОЗ: Проблемы и пути их решения.
- 14. Доступность препаратов для лечения редких заболеваний. Комплексный анализ законодательства, нормативных положений и политик в 35 странах.
- 20. Проблемы оказания помощи и маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями.
- 23. Центр для детей с редкими заболеваниями: мечта или реальность [на примере пациентов с синдромом РЕТТА].
- 26. Заметки на полях: Орфанные проблемы сегодняшнего дня.

◉ **ИНФОРМАЦИЯ & ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО**

- 29. Первая Всероссийская конференция по врожденной АНИРИДИИ в Общественной палате РФ: Резолюция.
- 30. Обзор законодательства по признанию лица инвалидом.
- 31. Мы - пациенты с болезнью ГОШЕ.

◉ **МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ**

- 32. Невидимая болезнь. 1 Часть: Введение в болезни цикла образования мочевины.
- 35. Успешная беременность у пациентки с болезнью ФАБРИ и преимущественным поражением почек.
- 37. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА (синдром Хантера): Новые возможности терапии.
- 39. Клинические наблюдения пациентов с болезнью ФАБРИ, которые перешли от agalsidase-β к agalsidase-α; Влияние фермент-заместительной терапии на болевые ощущения и качество жизни пациентов с болезнью ФАБРИ; Фермент-заместительная терапия у пациента с болезнью Фабри: развитие IgE антител; Эффективность фермент-заместительной терапии при кардиомиопатии у пациентов с болезнью ФАБРИ; Функции почек и суточная протеинурия у пациентов с болезнью ФАБРИ при лечении агалсидазой Альфа в течение 3 лет: бразильский опыт; Психические и психосоциальные аспекты болезни ФАБРИ.

◉ **СОЦИАЛЬНЫЙ РАКУРС**

- 42. Живые истории: не отбирайте лекарство у ребенка: Даже на месяц, даже на неделю!
- 43. КОШАЧИЙ КРИК. История редкой девочки с синдромом Лежёна.
- 45. Редкие заметки: Особенный ребёнок.

◉ **ТВОРЧЕСТВО**

- 44. Редкие стихи: Алексей Тегай.
- 46. Сочинения-размышления Светы Куклиной.

Новостная фотолента

В Казани прошел Благотворительный Марафон

11 мая 2015 года на площади стадиона Казань-Арена стартовал Казанский легкоатлетический марафон. Всех желающих ждал пробег по улицам столицы Татарстана. Этот марафон прошел в новом современном формате.

Представители общественных организаций: Денис Беляков - МРБООИ «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» (Москва), Ольга Морозова - БФ «Окно в НАДЕЖДУ», Снежана Митина - МБОО «Общество инвалидов, страдающих синдромом Хантера», член ОП Республики Татарстан, руководитель Ассоциации синдрома Ретта Ольга Тимуца, приняли участие в забеге в поддержку детей с заболеванием синдром Ретта. Группа стартовала, ознаменовав обратный отсчет времени до Мирового Конгресса по синдрому Ретта, который состоится в мае 2016 года.

Основу группы составили преподаватели, выпускники и студенты Казанского медицинского университета.

Выпускник КГМУ Глеб Аржаков: «Сегодня я пришел совершить победу над собой в первую очередь, и был воодушевлен, когда увидел, как много народу пришло и все хотели, старались добежать до финиша. А также, ...своим участием в марафоне, со всеми хочу анонсировать крупное событие, которое пройдет в 2016 году – мировой конгресс по редкому генетическому заболеванию - синдрому Ретта».

Ректор Созинов А.С. сказал: «...Казанский медицинский университет бежал сегодня в поддержку детей с редкими заболеваниями. Таких детей не много, но они ждут нашей помощи. Обратите внимание – эти дети сегодня тоже победители! Пожалуйста, поддержите нашу акцию, и вы поддержите детей с болезнью Ретта!»



Школа «РЕДКОГО» пациента и детский праздник в Морозовской ДГКБ г. Москвы

8 июня 2015 г. в Морозовской ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы прошла встреча руководства клиники с пациентами с редкими заболеваниями и их родителями.

Для детей с различными типами мукополисахаридозов, болезни Фабри, болезни Гоше, регулярно появляющихся в клинике для проведения лечения, в рамках мероприятия, прошел детский праздник. В гости к редким пациентам пришли персонажи мультфильма «Маша и Медведь». Сюрпризом для детей стал кукольный спектакль.

Встречу с родителями и представителями общественных организаций «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» и «Хантер-синдром» провел главный врач клиники Колтунов И.В., зам. главного врача по медицинской части Петряйкина Е.Е. и руководитель недавно созданного Орфанного центра (Городского Центра для лечения детей с редкими заболеваниями) Печатникова Н.Л.

В рамках встречи, руководство клиники сообщило о полной готовности клиники, врачей и персонала к оказанию помощи «редким» детям. По словам Колтунова Игоря Ефимовича: «Любой ребенок с редким заболеванием - это всегда отдельная история».

В клинике планируется открытие аптечного пункта, в котором родители редких детей смогут получать дорогостоящие лекарственные препараты, что значительно упростит эту процедуру и сэкономит время родителей пациентов.

Оказания экстренной помощи пациентам с редким диагнозом до последнего времени было одним из острых моментов. Городская скорая, зачастую, понимая весь груз ответственности за жизнь ребенка, просто отказывала пациентам в экстренной помощи. Особые условия – отдельные боксы, проведение реанимационных мероприятий с учетом особенностей некоторых редких патологий, часто было непреодолимым препятствием для спасения жизней редких детей. Теперь, по словам зам. Гл. врача клиники Петряйкиной Елены Ефимовны «Оказания экстренной помощи детям с редким диагнозом находится на моем личном контроле. В случае отказов городской службы скорой помощи в экстренной госпитализации «редкому» ребенку, для принятия экстренных решений, просьба информировать руководство Морозовской ДГКБ незамедлительно».

Врачи рассказали присутствующим о текущей программе обучения специалистов клиники, проходящих стажировки в крупных клиниках мирового уровня.

В планах клиники в ближайшем будущем и открытие собственной молекулярно-генетической лаборатории, что позволит правильно и своевременно, диагностировать редкие заболевания, осуществлять мониторинг проводимой терапии.



День ГОШЕ в РОССИИ

Болезнь Гоше – редкое генетическое заболевание, преимущественно поражающее внутренние органы и костную систему. Без лечения, заболевание прогрессирует и ведет к инвалидности и высокому риску для жизни. В Российской Федерации такие препараты в течении многих лет закупаются централизованно за счет государства.

Мониторингом эффективности проводимой терапии в течении многих лет занимается мультидисциплинарная команда специалистов в Отделении орфанных заболеваний Гематологического Научного Центра МЗ РФ (г. Москва) под руководством проф. Лукиной Елены Алексеевны и группа врачей-экспертов в Научном центре здоровья детей МЗ РФ (ведущий специалист по болезни Гоше: Гундобина Ольга Станиславовна).

25 июля 2015г. в рамках Международного Дня пациентов с болезнью Гоше пациенты смогли обсудить проблемы с получением препаратов, оказанием медицинской помощи и социальной поддержки.

На вопросы пациентов ответили эксперты в области болезни Гоше в России – Елена Алексеевна Лукина и Кира Анатольевна Лукина.

Пациенты также обсуждали возможности дальнейшего сотрудничества в рамках рабочей группы пациентов и в рамках «Ассоциации пациентов Гоше» – организации пациентов, создание которой запланировано на 2015 год.

Информация по ссылке:

www.ewggd.com/EWGGD-2016-Moscow



Форум пациентов с ТИРОЗИНЕМИЕЙ в Москве

В первый день, 24 октября 2015г., мероприятие началось со знакомства представителей семей, прибывших на Форум из разных регионов нашей страны. У родителей детей с одинаковым диагнозом есть много общих вопросов, проблем и достижений.

Полякова С.И., ведущий российский эксперт по тирозинемии, в своем докладе дала четкие рекомендации по образу жизни, особенностями наблюдения за детьми, необходимости проведения регулярного мониторинга состояния ребенка.

Врачи-эксперты Федерального центра трансплантации солидных органов, которые были приглашены по просьбе родителей, рассказали об успехах российской трансплантологии, показаниях к трансплантации печени при тирозинемии тип I и некоторых аспекта пост трансплантационного периода.

На Форуме были психологи, которые вели индивидуальную работу с семьями. Особая тренинг-беседа ведущего психолога Мазуровой Н.В. вселила силы и уверенность в завтрашнем дне у всех участников форума.

Также были освещены юридические аспекты жизни с орфанными заболеваниями в РФ и даны практические советы.

Завершился Форум кулинарным мастер-классом «Сделаем жизнь с тирозинемией вкусной!» по рецептам блюд с пониженным содержанием белка из кулинарной книги. Мамы и папы, смогли не только узнать новые рецепты, но и приготовить, а потом и попробовать блюда с пониженным содержанием белка.

Мероприятие было проведено МРБООИ «Союз пациентов с пациентских организаций по редким заболеваниям» в сотрудничестве с компанией Sobi.



Круглый стол, посвященный проблемам, перспективам создания системы оказания медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с редкими заболеваниями в Московской области

18 ноября 2015г. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского по инициативе общественной организации «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» состоялся Круглый стол, посвященный проблемам и перспективам создания системы оказания медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с редкими заболеваниями в Московской области.

В мероприятии приняли участие: уполномоченная по правам ребенка в Московской области Оксана Пушкина, главный реабилитолог МЗ МО Галина Осипова, главные специалисты Министерства здравоохранения Московской области, представители здравоохранения города Москвы, главные специалисты, сотрудники МОНИКИ, пациенты с редкими заболеваниями и лидеры общественных организаций пациентов.

Представитель МЗ МО, главный реабилитолог Галина Осипова отметила, что в настоящее время Московская область является одним из примеров возможностей субъекта федерации по оказанию квалифицированной и своевременной медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями: ведется региональный сегмент федерального регистра, включающий на данный момент 314 детей, проработана маршрутизация пациентов и алгоритм обеспечения детей с орфанными заболеваниями лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания, проводится большая диагностическая работа по раннему выявлению редких заболеваний медико-генетической лабораторией.

«Ключевым моментом ведения пациентов с редкими заболеваниями является формирование Всероссийского регистра и совместная работа научных специалистов, практикующих врачей и пациентских организаций, которые поддерживают этих пациентов.

В ходе Круглого стола были выдвинуты разнообразные предложения, направленные на улучшение ситуации с лечением и социальной поддержкой пациентов.

Уполномоченная по правам ребенка в МО Оксана Пушкина одобрила внесенные предложения и гарантировала взять решение данного вопроса под свой контроль.

По словам министра здравоохранения Московской области Нины Суслоновой: «Министерством здравоохранения Московской области ведется большая работа по улучшению оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями, в связи с этим наши специалисты организовали круглый стол, в рамках которого обсудили вопросы, связанные с лекарственным обеспечением, диагностикой и лечением пациентов с орфанными заболеваниями, меры социальной поддержки пациентов с редкими болезнями».



Круглый стол в Госдуме по проблемам лечения редких заболеваний

14 декабря 2015г. в Госдуме прошел круглый стол, где обсуждались проблемы лечения редких заболеваний, в котором приняли участие депутаты, представители Минздрава, региональных властей, пациентских сообществ, профсоюзов и медицинских ассоциаций.

Минздрав России до сих пор не утвердил стандарты оказания медпомощи пациентам, страдающим орфанными заболеваниями. Об этом сообщил председатель Комитета Госдумы по охране здоровья, член ЛДПР Сергей Фургал в ходе «круглого стола» в Госдуме.

По его словам, Министерство здравоохранения составляет перечень редких заболеваний на основе статистических данных и размещает его на своём официальном сайте. «В настоящее время в него входит около 200 нозологий, констатировал Сергей Фургал.

Но данный список является больше информационным, в то время как полномочия и обязательства субъектов Федерации по финансированию лечения больных с редкими заболеваниями определяет перечень, в который входит всего 24 нозологии». Что делать остальным пациентам, по-прежнему остаётся большим вопросом.

Напомним, в мире до сих пор нет ни одного общепринятого определения редких заболеваний. Некоторые определения связаны исключительно с количеством людей, живущих с этой болезнью, другие определения включают в себя такой фактор, как тяжесть заболевания.

«Участники «круглого стола» рекомендуют правительству РФ рассмотреть вопрос о разработке государственной программы по редким (орфанным) заболеваниям на период до 2025 года, включив в нее вопросы оказания медицинской и социальной помощи, разработки новых методов скрининга, диагностики и лечения редких (орфанных) заболеваний, создать межведомственную рабочую группу по редким заболеваниям», — говорится в проекте рекомендаций.

В России на государственном уровне действует программа «Семь нозологий». За счет средств федерального бюджета централизованно закупаются лекарственные препараты для больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также пациентов, перенесших трансплантацию органов или тканей.

Участники «круглого стола» предложили Минздраву РФ совместно с Минфином рассмотреть вопрос о включении в программу «Семь нозологий» дополнительных заболеваний, для лечения которых лекарства будут предоставляться за счет федерального бюджета.



В Общественной палате РФ прошло самое новогоднее и сказочное мероприятие - «Редкая Ёлка»

«Редкие дети, в силу особенностей заболеваний, не везде являются желанными гостями и часто вынуждены вести закрытый образ жизни. Основная задача наших новогодних встреч – социальная адаптация пациентов и их родителей, активизация взаимодействия между пациентами, привлечение внимания общественности к проблемам данной категории людей», - подчеркивает исполнительный директор - Межрегиональной Благотворительной Общественной Организации инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» - Денис Беляков.

По словам председателя Комиссии ОП РФ по охране здоровья Владимира Нероева, это очень здорово, что проведение такого важного мероприятия в стенах Общественной палаты РФ становится уже доброй традицией.

«Таким образом мы хотим привлечь внимание общественности к проблемам детей с орфанными заболеваниями, которые нуждаются в постоянной поддержке. Нам очень приятно слышать, что все дети, находясь на нашем празднике, могут чувствовать себя комфортно и действительно, хоть и ненадолго, но прочувствовать атмосферу приближающегося Нового года», - отметил член ОП РФ.

Помимо Деда Мороза и Снегурочки, 25 декабря 2015г., с Новогодними поздравлениями, приехали поздравить ребят: певец Алексей Клец; заслуженная артистка России - Мила Романиди; певица LAMA; Любич Леуш & Матвей Леуш - музыкальный проект «ЛЮБИЧИ»; танцевальная студия «СПЕКТР»; «ТРИО»- Контрабас квартет; #ФОНДСЧАСТЬЕ, чтобы провести удивительный мастер класс - «Роспись имбирных пряников глазурью» и многие другие.



МЫ ПОЛУЧИЛИ ФАНТАСТИЧЕСКУЮ ВОЗМОЖНОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ СДЕЛАТЬ ЗДОРОВЫМИ

Лукина Е.А.

Проф., д.м.н, врач высшей категории, зав. научно-клиническим отделением орфанных заболеваний Гематологического научного центра Минздрава России

текст: Мещерякова Е.А.



Елена Алексеевна, расскажите, пожалуйста, почему и когда Вы начали заниматься пациентами с РЗ?

В прошлом базовая клиника Гематологического научного центра (ГНЦ, тогда – НИИ гематологии и переливания крови) располагалась на территории гематологических отделений городской клинической больницы имени С.П.Боткина. С 1988 года руководителем клиники, профессором Мокеевой Натальей Александровной, была инициирована новая научно-исследовательская тема, касающаяся диагностики и лечения гистиоцитозов. Это заболевания системы крови, но поскольку клетки – гистиоциты и макрофаги – являются тканевыми, то эти заболевания могут проявляться поражением любого органа или ткани, и это обуславливает трудности диагностики. Именно проблема гистиоцитозов послужила «точкой отсчета» в нашей работе с пациентами, страдающими орфанными заболеваниями. С того времени в клинику стали потихонечку «стекаться» пациенты с подозрением на гистиоцитозы. Среди них оказывались те, кто действительно имел это редкое заболевание, а также и те, кто имели другие редкие болезни, проявления которых были сходными с клинической картиной гистиоцитозов. В течение примерно десяти лет был собран довольно большой материал, касающийся диагностики редких заболеваний, и в 1995 году Елена Алексеевна Лукина, ваша покорная слуга, защитила докторскую диссертацию, посвященную диагностике и лечению заболеваний макрофагальной системы. Тогда, в числе больных с гистиоцитозами были двое пациентов с болезнью Гоше. Потому что, с точки зрения патофизиологии, болезнь Гоше являет собой классическое макрофагальное или гистиоцитарное заболевание (гистиоцит – это тканевой макрофаг). То есть, болезнь Гоше – заболевание как раз из группы тех самых неопухолевых гистиоцитозов, которые являлись предметом изучения нашей клиники в течение десяти лет. Так, в 95-ом году у нас появилась болезнь Гоше, а до этого были другие редкие заболевания. Иногда приезжали пациенты, которые страдали редкими формами опухолей. Появились мастоцитозы, которые были похожи на

кожные формы гистиоцитозов. Мне и докторам, которые работали со мной в группе, тогда это была просто группа, приходилось все время учиться, узнавать новую информацию о редких заболеваниях. Каждый следующий больной с другим редким диагнозом требовал того, чтобы мы читали литературу, вникли. Дальше это уже становилось для нас знакомой темой, нашей темой.

В 1994 году в связи с изменением экономической и политической ситуации в стране базовая клиника покинула больницу им. С.П.Боткина, и сотрудники переехали на четвертый этаж главного корпуса ГНЦ. Новая клиника называлась клиникой химиотерапии лейкозов и патологии эритронов. Она объединяла несколько групп врачей, тогда заведующей отделением была профессор Хорошко Нина Дмитриевна, которая сменила на посту Наталью Александровну Мокееву. Нина Дмитриевна занималась хроническим миелолейкозом, поэтому в нашей клинике было несколько групп: первая группа занималась хроническим миелолейкозом, вторая группа – патологией эритронов, то есть редкими заболеваниями красного ростка, и третья группа «Елена Алексеевна и ее сотрудники» занималась гистиоцитозами и другими редкими заболеваниями. И эта клиника с 1994 года по 2013 год существовала как клиника химиотерапии лейкозов и патологии эритронов, с группой изучения метаболических заболеваний. Спектр редких заболеваний потихонечку расширялся и менялся по профилю. С двухтысячных годов стали превалировать пациенты с перегрузкой железа, с патологией печени, которая ассоциировалась с различными гематологическими синдромами, с цитопенией и заболеваниями из разряда наследственных ферментопатий, в том числе болезнь Гоше. Количество этих больных стало нарастать и к 2007 году пациентов с болезнью Гоше насчитывалось около 100. Сейчас количество взрослых пациентов с болезнью Гоше – около трехсот.

К больным с болезнью Гоше мы еще вернемся, но мне бы хотелось сейчас в продолжение первого вопроса узнать у вас, как вы считаете, что толкает врачей заниматься редкими заболеваниями? Почему врачи начи-



нают заниматься этой редкой темой? Заболевания редкие, редкие пациенты и врачи, которые выбирают эту тему для практической деятельности, тоже очень редки.

Я должна с печалью сказать, что могут быть очень разные причины. У меня был руководитель клиники, который обозначил актуальность проблемы редкой патологии, о которой никто ничего не знал. Человек взял на свои плечи задачу изучения, заинтересовал нас и передал нам эту тему. Приходили новые сотрудники, кто-то остался, кто-то ушел. Но в моем случае, что называется, жизнь заставила и дальше эта тема была все время вокруг меня. Но в последнее время, к моему большому сожалению, когда появилось дорогостоящее лечение, особенно когда это лечение стало доступно в нашей стране, появилось огромное число докторов, которые хотят этим заниматься просто потому что есть некий коммерческий интерес.

Я знаю практически всех специалистов, которые занимаются редкой патологией. Потому что даже клиницист терапевт-гематолог с большим опытом как я, не может знать все нюансы болезни, особенно те в которых задействованы тканевые клетки, которые могут проявляться поражением печени, легких, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Это заболевания, которые требуют внимания разных специалистов. Хирурги, пульмонологи, фтизиатры, эндокринологи, которые кроме того, что знают свою область, они еще знают, что такое редкая патология. И им не нужно объяснять, в чем заключаются особенности этого заболевания. И я спокойно могу отдать пациента в руки таких специалистов. Это то, что сейчас называется мультидисциплинарной командой. У нас такая команда исторически сложилась, потому что это было необходимо. В нашем центре это - радиолог, ортопед, кардиолог, невролог. Потому что пациенты с редкими заболеваниями тоже болеют и проявления этих заболеваний имеют особенности.

Возвращаясь к тому, что сейчас многие занимаются этой темой только потому, что это модно и имеет экономические плюсы, отсюда идут большие беды. Отсюда необоснованные назначения дорогостоящего лечения. Бездумные, иногда неконтролируемые назначения, к сожалению. Очень опасно, если эти специалисты придут к каким-то руководящим должностям. В этом случае мы будем иметь много проблем, связанных с курацией больных с редкими заболеваниями. Жизнь показывает, что этому надо препятствовать, но времени на все не хватает. Поэтому на болевую точку, что называется, вопрос.

Простите меня, что невольно нашла эту болевую точку, но это очень важный вопрос. Об этом надо говорить.

Думаю, что да. Но это не просто. Обидеть можно людей.

Вы – один из ведущих российских экспертов по болезни Гоше. Расскажите, пожалуйста, каких результатов Вам удалось добиться в лечении этого непростого заболевания?

Вы знаете, эта формулировка «результатов добиться» мне кажется не совсем корректной. В 1995 году я знала двух пациентов с болезнью Гоше, лечения тогда не существовало. К 2006-2007 году уже насчитывалось около 100 пациентов, в чем была заслуга биофармацевтической компании «Джензайм», которая тогда активно искала пациентов с болезнью Гоше и помогала им приехать в наш Центр на обследование. Тогда же в РФ был зарегистрирован препарат для заместительной ферментной терапии. Но его цена была настолько высока, что лечение было теоретически возможно, а практически – нет. В 2007 году стартовала программа «7 нозологий» и, неожиданно для нас, среди этих семи нозологий оказалась болезнь Гоше. Большое спасибо

тому, кто это сделал. Началась совершенно другая эпоха. Возможность замещения функции одного из ферментов метаболических путей абсолютно поменяло жизнь пациентов с болезнью Гоше и, соответственно, жизнь их врачей. Мы смогли увидеть результаты замещения этой функции, когда опухолеподобное поражение органов кроветворения стало потихонечку, в течение полугода-года, уходить, исчезать, и пациенты стали превращаться в обычных людей без клинических проявлений. Но дальше, по мере накопления этого опыта выяснилось, что отнюдь не все клинические проявления болезни Гоше могут исчезнуть благодаря заместительной ферментной терапии. И те нарушения функций костно-суставной системы, которые уже произошли давно и привели к развитию необратимых ортопедических дефектов, не подвергаются и не могут подвергнуться обратному развитию на фоне заместительной ферментной терапии и требуют хирургического вмешательства, эндопротезирования суставов, например, или каких либо других ортопедических вмешательств. И здесь на первое место вышли усилия наших коллег – хирургов-ортопедов. Далее пришло понимание, что иногда проблемы пациентов могут быть связаны с сопутствующими или интеркуррентными заболеваниями. Так мы приобрели трудный опыт, показавший, что поражение костей у пациентов с болезнью Гоше может быть обусловлено еще и туберкулезом костно-суставной системы. И туберкулез этот протекает без видимых поражений легких и других органов, а только в костно-суставной системе. Развитие туберкулеза связано с нарушением функции макрофагов, тех самых клеток, которые ответственны за клинические проявления болезни Гоше. Поэтому, очевидно, что развитие туберкулеза у этих пациентов – не простая случайность, а вероятная закономерность, требующая пристального изучения.

В целом же, возможность применения заместительной ферментной терапии совершенно изменило жизнь пациентов с болезнью Гоше и их врачей. Мы смогли выйти на совершенно другой уровень жизни. Например, пациентка с поражением костно-суставной системы, обусловленной болезнью Гоше, провела около 5 лет прикованной к постели из-за множественных патологических переломов костей и невозможности двигаться. Сочетание заместительной ферментной терапии, «золотых рук» наших хирургов-ортопедов, длительного процесса реабилитации, проходившего тоже при физической помощи наших врачей, позволило поднять «на ноги» совершенно безнадежных людей, вернуть их к нормальной жизни. Ведь таких реабилитационных центров, куда можно было бы отправить больного, к сожалению, не было и, по-моему, и сейчас нет. Поэтому мы сами помогали нашим пациентам, обучали, ставили на костыли, а потом учили ходить без костылей. Результаты, которые мы получили, конечно, впечатляющие. Это вот самые яркие примеры того, каких «результатов достигли» с помощью заместительной ферментной терапии в комбинации с коллективным трудом нашей мультидисциплинарной команды. И, конечно, важна настроенность пациента, понимание необходимости пройти тяжелый период, связанный с болью, слабостью, с преодолением себя. В результате, наши пациенты становились обычными людьми. Они оканчивают институты, становятся профессионалами, выходят замуж или женятся, рожают детей. И конечно для нас, врачей, это - лучшая награда в жизни, которую можно получить. Поэтому, опыт, который мы приобрели за последние десять лет, бесценен. Но сложность заключается в том, что передать этот опыт, тиражировать его очень сложно, потому что из 300 пациентов на страну – все

разные, каждый со своими проблемами, ни одного похожего. Стандарты лечения можно разработать только для частой патологии, где есть нечто среднее, что подходит для всех. Для болезни Гоше стандарт позволяет просчитать стоимость лечения в среднем, но, одним нужны невысокие дозы, а другим, с тяжелыми проявлениями болезни нужны большие дозы заместительной ферментной терапии. По клиническим проявлениям это - очень нестандартное заболевание - каждый случай особенный, и лечение требуется индивидуализированное. Поэтому тиражировать знания нужно в отношении диагностики, чтобы врачи не забывали про возможность болезни Гоше у пациентов с определенным набором клинических проявлений, чтобы сократить промежуток времени до постановки диагноза. У нас есть пациенты, которым диагноз не могли поставить и десять лет, и двадцать, и даже тридцать пять лет. А вот, назначение определенной дозы фермента, длительность применения этой дозы, коррекция лечения по мере достижения целей лечения, должны осуществляться специалистами-экспертами, при участии мультидисциплинарной команды.

Необходимость в коррекции дозы заместительной ферментной терапии возникает после 1-2 лет лечения, потому что после достижения целей лечения дозу фермента целесообразно снизить до поддерживающей. Могу объяснить на примере сахарного диабета. Мы же вводим инсулина столько, сколько требуется для расщепления глюкозы в крови пациента, и подбираем дозу под тот обмен веществ, который есть у больного. Вот нечто похожее и у пациентов с болезнью Гоше. Если мы начинаем лечение тяжелого больного, у которого накопилось огромное количество не утилизируемых метаболитов, то через 2-4 года лечения эти запасы исчезают и больному требуется перевод на меньшую поддерживающую дозу. У каждого пациента поддерживающая доза может быть индивидуальной, она определяется возрастом, исходной тяжестью болезни, наличием сопутствующих проблем и др. факторами.

Тяжесть течения болезни у взрослых (болезнь Гоше I типа) не определяется ни характером мутации, ни остаточной активностью фермента. Есть неустановленные пока эндогенные факторы, ответственные за особенности клинических проявлений и степень тяжести болезни у каждого пациента, какие-то биологические особенности, которые приводят к разным состояниям. В одних случаях болезнь Гоше выявляется у восьмидесятилетнего мужчины, прожившего длинную, достаточно здоровую жизнь, в других - у семнадцатилетней девочки с множественными патологическими переломами костей, прикованной к постели в течение нескольких лет. И это - одна и та же болезнь Гоше, наследственный дефицит одного и того же фермента метаболических путей. Причина столь выраженной вариабельности течения этого заболевания на сегодняшний день четкого объяснения не имеет. Это очень важная практическая предпосылка для того чтобы этим заболеванием занимались специалисты. У детей все не понятно, мы не знаем как потечет болезнь, и там наши коллеги педиатры определяют дозу по известным критериям. Но у пациента, который пришел к вам в возрасте 40-50 лет уже ясно как протекает болезнь, понятна какова ее форма. Если это прикованный к постели больной с поражением костной системы, очевидно, что это тяжелая форма заболевания, требующая высоких доз препарата. Или же это пациент, у которого чуть-чуть увеличена селезенка, зачем ему назначать большие дозы? Он вполне может обойтись и без лечения, за ним надо просто наблюдать. Если через год у него

наблюдается отрицательная динамика, не поздно это лечение назначить. Если же никакой динамики нет, мы также как и наши коллеги в Израиле, наблюдаем этих пациентов.

Оценка результатов заместительной ферментной терапии проводится по специальным критериям и формулируется как «Цели лечения болезни Гоше достигнуты» - это, в первую очередь, хорошее самочувствие, отсутствие боли, отсутствие слабости. Определить необходимость повышения или снижения дозы фермента, необходимость проведения эндопротезирования сустава при болях в костно-суставной системе могут только специалисты. Одно время была такая установка: «Мы опытные гематологи, мы сами сможем назначить лечение болезни Гоше...» И было несколько случаев, когда лечение было назначено и в течение нескольких лет проводилось гематологами на местах, действительно опытными гематологами, через руки которых прошли десятки больных с острыми лейкозами и лимфомами. Однако анализ результатов лечения во всех случаях показал, что оценка тяжести болезни Гоше была совершен-



но неправильной. Назначались высокие дозы фермента, которые пациентам были не нужны, а тяжесть поражения костно-суставной системы и болевой синдром были вызваны совершенно другими причинами, не связанными с болезнью Гоше. И лечение требовалось совсем другое...

На сегодняшний день, благодаря государственной программе «7 нозологий», сложилась т.н. «маршрутизация» пациента с болезнью Гоше. С установленным, как правило, диагнозом, который ставится и даже может быть подтвержден по месту жительства пациента, после того как его освидетельствовал терапевт, направил его с изменениями в анализе крови к гематологу, тот исследовал костный мозг или сразу направил кровь больного на биохимическую или молекулярную диагностику, где диагноз болезни Гоше подтвердили. Далее пациент направляется органами здравоохранения Региона в наш Центр, если это взрослый пациент, и в Научный центр здоровья детей, если этот пациент - ребенок, где проводится оценка тяжести



заболевания, исходя из характера и степени поражения костно-суставной системы, длительности заболевания и особенностей его проявления, и предписывается необходимая доза фермента. Затем пациент возвращается домой, получает по государственной программе медикаментозное лечение и проводит это лечение год или два под контролем докторов по месту жительства. Пациенту также дается предписание, когда явиться на контроль в федеральный Центр – через год или через два года лечения. Поэтому, если прошел год, но лечение начали вчера и направили больного на контрольное обследование, у нас были такие случаи, то это - бессмысленно. Только через 12-24 месяцев лечения возможна оценка эффективности лечения и достигнутых результатов, после чего даются новые рекомендации. Как правило, доза немного уменьшается, но это - уже другая задача, она раньше не стояла.

В конце 2015 г., в качестве задания Минздрава РФ, мы получили возможность начать разработку программы индивидуальной поддерживающей заместительной фер-



ментной терапии. Поскольку лечение пожизненное - пациенты родились с дефицитом этого фермента, необходимо корректировать лечение в соответствии с потребностями организма. Но здесь мы столкнулись с неожиданной проблемой – сопротивлением фармацевтической фирмы, представители которой, не погружаясь в особенности метаболизма, всячески препятствуют снижению дозы фермента. И на местах индуцируют тревоги и страхи у пациентов, объясняя им, что все проблемы связаны с уменьшением дозы заместительной ферментной терапии («из-за снижения дозы и все будет плохо»). Это - фантастическая ситуация, я не была к ней готова. По сути дела, это - пресловутый человеческий фактор.

То есть та фирма, которая помогала вам вначале...?

Да, как ни парадоксально, именно эта фирма теперь противодействует нашей работе. Меняются люди, из-за механизма обновления кадров и приходят люди совершенно не ориентированные, настроенные только на получение

определенных дивидендов, не планируя длительную работу в этой компании, не заинтересованные в отдаленном результате. А с больными с наследственной патологией так нельзя. Эти пациенты сопровождают врача всю жизнь, они никуда от нас не уходят. Если все хорошо, мы их не видим. Мы к этому привыкли. Но когда у них начинаются проблемы, эти проблемы вешаются на нас. Поэтому мы заинтересованы, чтобы у этих больных было мало проблем. Поскольку у нас есть еще много других пациентов с другими проблемами. Мы выводим пациентов с болезнью Гоше к состоянию, когда их можно назвать здоровыми людьми только с другим обменом веществ. Поэтому задачи, которые мы имели десять лет назад кардинально отличаются от тех задач, которые мы имеем сейчас. Поэтому на вопрос как вы достигли эти результаты, не совсем можно ответить корректно. Мы получили фантастическую возможность больных людей сделать здоровыми. Это для врача огромная редкость. Хирурги это видят – они удалили аппендикс или еще что-то, и с удовольствием отпустили здорового человека. Наш результат – 10-летний опыт применения ферментной заместительной терапией, без которой мы ничего бы не смогли сделать.

В нашу организацию обращаются различные пациенты с РЗ. Надо сказать, что проблемы пациентов с разными редкими заболеваниями, очень схожи. Как Вы можете прокомментировать общую ситуацию с диагностикой, лечением и реабилитацией пациентов с РЗ в России в настоящее время? Что удалось решить, какие проблемы существуют сегодня? Как их можно решить?

Это сложный вопрос. Занимаясь болезнью Гоше, мы приобрели опыт, базу, представление о том, как надо организовывать лечение этой болезни. На сегодняшний день болезнь Гоше – модель не только эффективности применения заместительной ферментной терапии у больных с наследственными ферментопатиями, но и модель организации медицинской помощи пациентам с другими редкими заболеваниями. Те же проблемы, которые были в 2007 году с болезнью Гоше, мы испытываем сейчас с болезнью Фабри. Это заболевание связано с дефектом другого фермента и относится к той же группе болезней накопления. Совершенно другие клинические проявления, но суть заключается в том, что тоже разработан фермент для заместительной терапии, правда лечение преследует несколько другие цели. Но те же самые проблемы возникают – эта болезнь не входит в государственную программу, а лечение крайне дорогостоящее. Проявления заболевания очень разнообразны. В зависимости от того какой орган поражен пациенты попадают к разным специалистам: неврологам, нефрологам, кардиологам. Как правило, эти специалисты предписывает лечение по своему заболеванию, другие клинические проявления болезни остаются без внимания.

Основная проблема одна – дорогостоящее лечение. И сейчас многие хотят этим заниматься, но не располагают достаточным опытом и относятся поверхностно, чтобы только назначить лечение. К сожалению, за назначением дорогостоящего лечения не следует мониторинг эффективности лечения, у специалистов нет критериев оценки эффективности лечения. Вот для болезни Гоше критерии имеются: размер селезенки, изменения в анализе крови. Для больных болезнью Фабри такие изменения очень трудно выявлять. И разработать эти параметры контроля эффективности и следить за этим – это очень важная задача. Иначе мы даем лечение, не имея его результатов. А если пациент получает лечение, стоимость которого около одного миллиона рублей в месяц, которое назначается по-

жизненно, понятно, что государство не в состоянии обеспечить всех людей. Значит, кто-то не получит этого или другого лечения. Нужно смотреть правде в глаза – столь дорогое лечение должно назначаться по абсолютным показаниям, должна быть уверенность, что это лечение пациенту необходимо и дает результаты. Пациенты с болезнью Фабри нуждаются в обследовании и наблюдении в высоко специализированных федеральных центрах, где имеется команда специалистов, способных оценивать тяжесть заболевания в целом, а не степень поражения одного органа. И в тех случаях, когда ферментная заместительная терапия уже не сможет восстановить утраченную функцию, необходимо принимать решение об отмене лечения. Проблема дорогостоящего лечения – не только медицинская, еще и социально-экономическая. С моей точки зрения, организация медицинской помощи, которая сложилась для болезни Гоше – это оптимальная модель для пациентов с редкими заболеваниями. Программа «7 нозологий» оказалась очень правильной моделью для всех редких дорогостоящих заболеваний. Модель болезни Гоше показывает, если правильно организовать лечение, правильно отслеживать результаты, то можно дать большему количеству людей лечение, и получить качественный результат.

Это же нормально и даже хорошо, что у нас появляются новые проблемы? Значит, мы развиваемся?

Да, те же проблемы есть и в Европе, только Европа идет на 5-10 лет впереди нас. Сейчас там организуются группы специалистов по редким (орфанным) заболеваниям, референс-Центры, где концентрируются врачи разных специальностей, ориентированные на диагностику и лечение редкой патологии. Эти Центры проходят специальную экспертизу и поддерживаются государством.

То есть в нашей стране не хватает таких референс-центров?

Нам не хватает даже определения, что такое референс-Центр и чем он должен заниматься, кто такой «специалист по редким заболеваниям» или «эксперт», кто имеет право назначать дорогостоящее лечение. Кто должен определять дотацию, размером в 1 млн рублей, на лечение пациента с редким заболеванием – участковый терапевт или врач-генетик, который в соответствии с полученным образованием должен специализироваться на диагностике и медико-генетическом консультировании. Наверное, это – дело Министерства здравоохранения. Но, все так завалены работой, что, по-видимому, только пациентские организации могут поднять эти вопросы и инициировать разработку соответствующих регламентов и документов.

А дальше переходить к следующему вопросу – государственной системе лечения редких заболеваний, эффективность которого доказана. Должна быть налажена та самая маршрутизация больных: где ставится диагноз, где он подтверждается, где назначается и контролируется лечение, где потом представляются эти результаты.

И федеральное финансирование, наверное? Ведь государственная программа подразумевает федеральное финансирование?

Абсолютно. Как я понимаю, сейчас в регионах назначают лечение, а денег нет. Все равно запрашиваются дотации государства, то есть это все равно федеральные деньги, но их сложнее контролировать. С моей точки зрения, крайне дорогостоящее лечение все-таки должно идти под контролем государства, по примеру «7 нозологий». В этом случае затраты на закупку лекарственных препаратов можно снизить и проконтролировать. Это оптимальный вариант еще и по тому, что экспертное сообщество может контролиро-

вать эффективность лечения: пациенты получают лечение на местах, но раз в год проводится независимая экспертная оценка качества медицинской помощи.

Как давно существует «Центр по редким заболеваниям» при ГНЦ МЗ РФ, какие есть возможности в настоящее время? С какими заболеваниями взрослые пациенты могут обращаться в Ваш центр?

В мае 2012 г. по приказу Генерального Директора, академика Савченко В.Г., в Гематологическом научном центре было создано научно-клиническое отделение орфанных заболеваний, которое рассчитано на 25 специализированных коек для взрослых. В круг «наших интересов» входят лизосомные болезни накопления, прежде всего болезнь Гоше, болезнь Фабри, другие редкие наследственные метаболические заболевания (гемохроматозы, порфирии), наследственные и приобретенные гемолитические анемии, в том числе талассемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аутоиммунные гемолитические анемии, а также другие редкие заболевания вовлекающие клетки кровяной системы: гистиоцитозы, мастоцитозы, иммунные цитопении. Довольно большую часть наших пациентов составляют больные с тромбозами портальной системы и внепеченочной портальной гипертензией. Эти пациенты оказались между гепатологами, которые занимаются циррозами печени, и портальными хирургами, которые умеют остановить желудочно-кишечное кровотечение, свойственное этим больным, но не занимаются терапевтическими проблемами этого состояния. Куда таких пациентов? У нас образовалось около двухсот больных с таким диагнозом, из них только часть имеет хроническое миелопролиферативное заболевание, т.е. заболевание системы крови.

Мы с вами как-то обсуждали возможность лечения пациентов с костной патологией, так как у вас накоплен большой опыт помощи пациентам с нарушением костно-суставной системы.

Да, взрослым пациентам с устоявшимися дефектами костной системы несомненно требуется квалифицированная ортопедическая помощь. Да, возможно проведение лечения, направленного на укрепление костей, например, бифосфонатами. Можно выявлять у этих пациентов расстройства, которые могут приводить к нарушению метаболизма костной ткани. Мы это все можем. Но мы столкнулись с колоссальной проблемой – пациенты нуждаются в реабилитационных мероприятиях, а у нас для этого, к сожалению, практически нет базы. У нас есть небольшой физкультурный зал и один методист для пациентов с гемофилией, но мощности этого зала, его оборудование, и персонал, не достаточны для того, чтобы решать проблемы пациентов с такой сложной патологией, какой является, например, несовершенный остеогенез. Проблема реабилитации является на сегодня «неподнятой целиной». Также, как нет центров для взрослых с грубой неврологической патологией, у которых состоялось необратимое поражение центральной нервной системы с непоправимыми последствиями (деменция), и эти недееспособные, порой социально опасные, пациенты остаются на попечении своих родственников. Больному мы уже не можем помочь, но мы должны подумать о его родителях или других членах семьи, измученных ситуацией. Нужно создавать такие центры, куда можно помещать таких больных и освобождать его родственников от этого невероятно тяжелого груза.



МУКОВИСЦИДОЗ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ



текст: Никонова В.С.

Старший научный сотрудник, научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; к.м.н., врач-педиатр Российского центра Муковисцидоза

соавторы: Красовский С.А., Кондратьева Е.И.

Пути решения проблем, возникающих у пациентов с муковисцидозом

Муковисцидоз (МВ) - моногенное, аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение, и прогноз. Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой. Раньше это была проблема педиатров, в настоящее время все большее число специалистов разного профиля вовлекается в ее решение. Если в 50-годах более 60% больных МВ умирало в возрасте до 1 года, то в настоящее время более 50% наблюдаемых в США больных МВ старше 18 лет [1]. По данным J.Dodge [2] прогностическая выживаемость больных, рожденных по неонатальному скринингу 50 лет и старше.

С 2011 года специалистами Российского детского (научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ Медико-генетического научного центра) и взрослого (лаборатория муковисцидоза ФГБНУ НИИ пульмонологии ФМБА России) центров муковисцидоза был создан и интегрирован в Европейский, регистр пациентов. По данным анализа регистра за 2014 год, медиана выживаемости московских пациентов составила 39,7 лет, что соответствует ведущим европейским и американским центрам. К сожалению, общие данные по выживаемости российских пациентов в стране низкие, что обусловлено рядом имеющихся проблем.

Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции. В большинстве стран Европы и Северной Америки МВ она колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных. Расчетные данные, полученные в Медико-генетическом научном центре и в Минздравсоцразвития РФ (неонатальный скрининг), свидетельствуют о более низкой частоте МВ в России - 1:8000-12000 новорожденных. Значительный прогресс в улучшении помощи больным МВ появился благодаря

организации специализированных центров: Российского детского (дата организации - 1990г), взрослого (организован в 1992г) и региональных центров по диагностике (в том числе пренатальной), лечению и реабилитации больных муковисцидозом. С 2006 г муковисцидоз включен в программу неонатального скрининга (приказ Минздравсоцразвития России от 22 марта 2006 г. N 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания"). Разработаны стандарты лечения и наблюдения пациентов с МВ. Обеспечение больных МВ лекарственными препаратами осуществляется по программе «7 нозологий» по Распоряжению Правительства РФ (от 2 октября 2007г. № 1328-р), которая, в настоящее время предусматривает, к сожалению, только один препарат – дорназа альфа, остальных препараты базисной терапии закупаются из средств региональных бюджетов (ферменты, ингаляционные препараты, антибактериальные лекарственные средства и др.) [3].

На активном диспансерном наблюдении в Российском детском и взрослом центрах, выполняющих роль межрегиональных, находится около 900 больных МВ, из них 44% старше 18 лет. В центре апробируются и успешно применяются новейшие медицинские препараты, современные лечебно-реабилитационные режимы и технологии, которые позволяют подавляющему большинству больных вести полноценный образ жизни. Однако существующие проблемы зачастую препятствуют эффективной диагностике, наблюдению и лечению таких пациентов. Все проблемы делятся на три большие группы – проблемы диагностики, лекарственного обеспечения и организации команды врачей и условий для оказания профессиональной медицинской помощи.

Проблемы в диагностике муковисцидоза Неонатальный скрининг.

С 2006 г. в ряде регионов, а с первого января 2007 г. во всех субъектах Российской Федерации (РФ) МВ был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье». В настоящее время в нашей стране скрининг проводится в 4 этапа (табл.1).

1. Проблемы при диагностике МВ по неонатальному скринингу

1. Отказ родителей от проведения дообследования ребенка, при положительных данных неонатального скрининга.

Таблица 1. Этапы неонатального скрининга в РФ

I ЭТАП	На 3-4 день у доношенного (7-8 – у недоношенного) определение ИРТ 1 в высушенной капле крови
II ЭТАП	При положительном результате (более 70 нг/мл) на 21-28 день - повторный тест - ИРТ 2
III ЭТАП	При положительном результате ИРТ 2 (более 40 нг/мл) - потовая проба
IV ЭТАП	При пограничном результате потовой пробы - ДНК-диагностика

2. Не соблюдение сроков и техники проведения неонатального скрининга.

3. Отсутствие расходных материалов для скрининга и потового теста в регионах

4 Не верная интерпретация данных скрининга, в связи с результатами ДНК диагностики. Важно, что не обнаружение мутаций при стандартной ДНК-диагностике НЕ дает право исключить у пациента муковисцидоз.

5. Проведение дорогостоящей процедуры ДНК-диагностики за счет средств семьи пациента

II. Нарушение техники проведения потовой пробы

Ложные результаты потового теста, выполненного как классическим методом по Гиббсону-Куку, так и анализе проводимости на аппаратах Нанодакт, Макродакт возможны при нарушении техники проведения обследования и недостаточном опыте лаборатории.

III. Диагностика групп риска

В связи с расширением знаний о муковисцидозе, специалисты центров муковисцидоза стали выявлять пациентов с мягким или моносимптомным течением заболевания, а также диагностировать заболевание у взрослых больных. Поскольку проявления муковисцидоза многогранны, такие пациенты могут длительное время наблюдаться врачами различных специальностей с другими диагнозами. Крайне важна информированность специалистов «на местах» о группах риска подлежащих диагностике на муковисцидоз (синдром мальабсорбции, полипоз, мекониальный илеус, бронхоэктазы, сахарный диабет у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, цирроз печени, и тд).

Пути решения проблем с диагностикой муковисцидоза

1. Информирование о заболевании врачей и специалистов среднего звена поликлиник, пульмонологов, гастроэнтерологов, репродуктологов, гепатологов, трансплантологов, оториноларингологов о возможных группах риска и алгоритме диагностики заболевания.

2. Обучение врачей центров МВ или оказывающих помощь больным МВ на специализированных циклах.

3. Введение в обязательную программу аккредитации врачей специализированных центров неонатальной диагностики сертификации по неонатальному скринингу и диагностике муковисцидоза на базе научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» (Российского центра муковисцидоза).

4. Необходимость раннего выявления МВ при соблюдении протоколов неонатального скрининга, техники проведения потовых тестов, своевременной диагностики пациентов из групп риска.

5. Необходимо финансирование из федерального бюджета закупки оборудования и расходных материалов для проведения потовых тестов детям с гипертрисиногемией, выявленным по программе неонатального скрининга, а также организация своевременной закупки расходных материалов для неонатального скрининга.

6. Информирование населения о необходимости проведения неонатального скрининга новорожденным детям и при положительных результатах, важности своевременного дообследования в условиях специализированных центров.

7. Специалисты, занимающиеся диагностикой МВ должны учитывать, что не выявление мутаций при стандартной ДНК-диагностике не может являться основанием для исключения заболевания у пациента.

8. Проведение ДНК-диагностики у выявленных по скринингу или клинической картине пациентов за счет средств регионального бюджета, так как своевременная ДНК диагностика позволит более эффективно проводить патогенетическое лечение пациентов, информировать родителей и родственников пациента о риске повторного рождения ребенка с МВ, что позволяет профилактировать заболевание.

Проблемы перекрестного инфицирования пациентов

За последние 20 лет теория перекрестного инфицирования среди больных МВ была доказана [4] Наиболее распространенными возбудителями заболеваний дыхательных путей при МВ являются: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Все большее значение, в последнее время, приобретают *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus spp.*, нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), грибы, MRSA. Пациенты с муковисцидозом (даже с агрессивной микрофлорой) не опасны для окружающих, но являются источником инфекции друг для друга. Из-за экономической составляющей и существующих тарифов ОМС, распространенные в мировой практике стандарты амбулаторного наблюдения и домашнего стационара для пациентов с МВ в России не выполняются, хотя являются более экономически целесообразными. Пациенты, выявленные по неонатальному скринингу зачастую госпитализируются в стационар для дообследования и назначения лечения. Такая практика подвергает высокому риску перекрестного инфицирования новорожденного серьезной патогенной микрофлорой, к которой пациенты предрасположены.

Опыт более чем 20-ти лет существования Российского центра МВ позволил переориентировать его работу на амбулаторное наблюдение, обследование и лечение пациентов [5], что привело к значительному изменению состояния больных, минимализации рисков инфицирования пациентов фатальной микрофлорой и, соответственно, к значительному увеличению медианы продолжительности и качества жизни больных [6]. Тем не менее, правила жесткого контроля за эпидемиологической обстановкой в центрах муковисцидоза, отказ от необоснованных госпитализаций и переориентирование на амбулаторное наблюдение, не исключают строгого соблюдения правил по профилактике перекрестного инфицирования в условиях поликлиники, а также информирование родителей о возможных рисках вне медицинских учреждений.

Пути решения проблем, связанных с перекрестным инфицированием пациентов

1. Госпитализация в стационар пациента с муковисцидозом должна осуществляться только по жизненным показаниям.

2. Внедрение в практику региональных центров активного амбулаторного наблюдения и практики домашнего стационара.

3. Внесение поправки в Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ статью 34 п.2 «Специализированная медицинская помощь оказывается в стационарных условиях и в условиях дневного стационара» специализированной помощи в амбулаторных условиях.

4. Перераспределение объемов медицинской помощи с ресурсоемкой и дорогостоящей стационарной на догоспитальные стационарозамещающие технологии, которые яв-



ляются более экономически целесообразными и позволяют значительно снизить возможности перекрестного инфицирования данной категории больных.

5. Ведение строгого микробиологического мониторинга, с учетом особенностей диагностики инфекций у больных муковисцидозом

6. Обучение специалистов и оснащение профильных микробиологических лабораторий, поскольку не идентифицированные патогены могут представлять опасность не только для пациентов с муковисцидозом, но и для иммуносупрессивных больных, а также для пациентов с тяжелой соматической патологией.

7. Строгое соблюдение правил по профилактике перекрестного инфицирования пациентов во всех специализированных центрах и стационарах

8. Разделение амбулаторного приема пациентов по выделяемой флоре (начало недели - *S.aureus*, *H.influenzae*, с условно-патогенной микрофлорой, конец недели - *P.aeruginosa*, пациентов с *V.sercasia*, MRSA, НТМБ принимать в отдельных помещениях и принимать меры по контактной изоляции при госпитализации в стационар).

9. Использовать в специализированных центрах одноразовые маски для пациентов, бесконтактные диспенсеры с антибактериальным средством перед кабинетами, одноразовые халаты и пеленки для осмотра.

10. Обрабатывать руки, пульсоксиметр, фонендоскоп, другое оборудование антибактериальным раствором после осмотра пациента, проводить влажную дезинфекцию поверхностей и проветривать кабинет после каждого больного.

11. Использовать современные системы обеззараживания воздуха в помещении.

12. При исследовании функции внешнего дыхания обязательным является использование одноразовых антибактериальных фильтров для спирометра.

13. Госпитализировать пациентов в индивидуальные боксы, больным с МВ не разрешается посещать игровые комнаты, туалеты, ванную и столовую в отделении.

14. Ингаляционное оборудование и дыхательные тренажеры могут быть только для индивидуального пользования.

Проблемы лекарственного обеспечения

1. Во многих регионах обеспечение лекарственными средствами начинается только после госпитализации в стационар и оформления инвалидности

2. Отсутствие своевременного и адекватного лечения жизнеугрожающих инфекций (синегнойной палочки, MRSA, *V.sercasia*, НТМБ и др.)

3. Замена жизненно важных препаратов на дженерики, не прошедшие клинические исследования и на препараты, доказавшие свою неэффективность у пациентов с муковисцидозом

Пути решения проблем, связанных с лекарственным обеспечением

1. Информирование профильных специалистов о необходимости назначения лекарственной терапии в максимально короткие сроки после постановки диагноза.

2. Назначение терапии согласно протоколам и стандартам ведения больных муковисцидозом

3. Исключить госпитализацию пациентов для проведения обследования и плановых курсов внутривенной и ингаляционной антибактериальной терапии.

4. Своевременное обеспечение эффективными антибактериальными препаратами, доказавшими свою терапевтическую активность и безопасность у пациентов с муковисцидозом с первичным инфицированием *P.aeruginosa*, *V.sercasia*, MRSA, НТМБ

5. Возможность назначения препаратов по торговому наименованию пациентам с муковисцидозом, с учетом отсутствия у большинства дженериков данных о доказанной

терапевтической эквивалентности (ФЗ от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об обращении лекарственных средств" 12.3)

6. При наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации осуществлять выписку лекарственных препаратов по торговым наименованиям (пункт 3 приложения N1 к приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1175н). Упростить процедуру принятия решений, которая в настоящее время составляет от 3 до 6 месяцев.

7. Соблюдение права пациента на получение качественных, безопасных и доступных лекарственных препаратов согласно статье 18 п.2 ФЗ от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Проблемы со подготовкой специалистов для оказания помощи больным МВ

Согласно международным согласительным документам [9] при организации специализированных центров муковисцидоза и протоколам ведения больных, в каждом центре штат сотрудников, должен включать кинезитерапевта, диетолога, психолога.

Пути решения организации помощи больным муковисцидозом в специализированных центрах

1. Организовывая специализированные центры муковисцидоза как самостоятельную единицу или на базе отделения стационара или КДЦ, необходимо исходить из рекомендаций Европейского общества [9]. Для 50 больных и более, необходимо создание специализированного центра. Акцент делать на организацию амбулаторной помощи.

2. Штат сотрудников центра должен включать: пульмонолога, врача функциональной диагностики, кинезитерапевта, диетолога, психолога, гастроэнтеролога, лор – врача, эндокринолога, вакцинолога, трансплантолога и др.

3. Проводить школы для пациентов и их семей.

Выводы:

Самыми актуальными проблемами оказания помощи больным МВ в настоящее время являются:

- Недостаточно эффективные методы диагностики и нарушения протоколов неонатального скрининга;
- Низкая информированность специалистов о заболевании;
- Отсутствие обеспечения жизненно важными медицинскими изделиями (ингаляторы; дыхательные тренажеры; аппараты для кинезитерапии, значительно улучшающие состояние пациентов и снижающие затраты на их фармакологическое обеспечение) и лечебным высококалорийным питанием;
- Лекарственное обеспечение пациентов неэффективными дженериками и препаратами, не имеющими данных о клинической эффективности и безопасности у пациентов с муковисцидозом.

Своевременное решение проблем у пациентов с муковисцидозом позволит значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных, а также осуществлять методы профилактики заболеваемости в стране и значительно сократить затраты на лечение и реабилитацию данной категории больных.

Полная версия статьи и список используемой литературы доступны в электронной версии журнала по адресу на сайте: www.raremagazine.ru

ДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА, НОРМАТИВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ПОЛИТИК В 35 СТРАНАХ



Авторы: Тодд Гамми (Todd Gammie)¹, Кристин И. Лу (Christine Y. Lu)²®* Захеер Уд-Дин Бабар (Zaheer Ud-Din Babar)¹®**

1. Университет Окленда, г. Окленд, Новая Зеландия, 2. Факультет лекарственных средств для населения, Медицинская школа Гарварда и Гарвардский институт здравоохранения «Пилигрим», г. Бостон, штат Массачусетс, Соединенные Штаты Америки

Лекарственные средства для лечения редких заболеваний - представляют собой препараты или вакцины, предназначенные для лечения, предотвращения или диагностики редких заболеваний. В число редких заболеваний входят генетические заболевания, редкие формы рака, инфекционные тропические заболевания и дегенеративные заболевания. В ходе недавнего систематического анализа [5] результатов исследования стоимости лечения заболеваний на примере 10 редких заболеваний был найден только ограниченный объем опубликованной информации [5]. Доступность информации о заболеваниях варьируется от нулевого до низкого уровня. При этом расчетная общая стоимость заболевания также существенно варьируется по результатам исследований, проведенных в различных странах (например, стоимость лечения муковисцидоза в течение жизни пациента в Германии составило 858 604 евро на пациента в 2007 году, в то время как в США в 2006 году была получена сумма в 1 907 384 евро [5]).

Доступность лекарственных средств имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от редких заболеваний. Например, до недавнего прошлого пирфенидон (легочный трансплантат) был единственным вариантом лечения для пациентов, страдающих от идиопатического легочного фиброза, который является редким заболеванием с 50% шансом выживания в течение 3 лет [6]. Несмотря на необходимость и важность доступности лекарственных средств для лечения редких заболеваний, наблюдается нехватка имеющихся методов лечения редких заболеваний. Менее одного из десяти пациентов с редкими заболеваниями получает специальное лечение [7]. Процесс разработки лекарств для редких заболеваний часто затруднен непомерными затратами, связанными с инвестированием средств в создание оригинального фармацевтического препарата с низкой потенциальной прибылью, учитывая небольшое количество пациентов, страдающих от редких заболеваний. В соответствии с основными правами человека пациенты с редкими за-

болеваниями имеют такие же права на лекарственные средства, как и другие пациенты с более распространенным заболеванием (например, диабетом). Поэтому они не должны быть отделены от преимуществ, создаваемых в результате медицинских разработок из-за редкости их заболеваний [1,3]. В этой связи многие правительства и органы власти приняли законы, нормативные положения и политики для стимулирования научных исследований и разработок в сфере лекарственных средств для лечения редких заболеваний [3,4, 8], а также для решения проблем, связанных с лицензированием, ценообразованием и возмещением расходов в отношении этих препаратов [4, 8-10]. Такие экономические и регулятивные стимулы являются важными решениями для сферы общественного здравоохранения.

Законодательство о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний используется в целом ряде стран для стимулирования исследований, разработок и выпуска на рынок лекарственных средств для лечения редких заболеваний [19,31,42]. Соединенные Штаты стали первой страной, в которой было принято законодательство о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (Закон о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний, 1983 г.) [10]. Япония стала второй страной, в которой было принято законодательство о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (1993 г.) [1,40]. Австралия также была одной из первых стран, в которой было разработано законодательство о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (Закон о товарах медицинского назначения 1990 года с поправками, внесенными в 1997 году в виде Политики по лекарственным средствам для лечения редких заболеваний) [3]. Законодательство Европейского Союза (Постановление (СЕ) № 141/2000) о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний было принято в 2000 году. Тайвань и Сингапур также приняли специальные законы, связанные с лекарственными средствами для лечения редких заболеваний (Закон о лекарственных средствах, глава 176, раздел 9 и Закон о



редких болезнях и лекарственных средствах для лечения редких заболеваний соответственно) [1]. Цель принятия законодательства о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний заключается в решении проблем, связанных с чрезвычайно высокой стоимостью разработки продукции и ограниченной прибыльностью по причине малого размера рынка, связанного с каждым редким заболеванием [3,31,42]. Такое законодательство предусматривает целый ряд мер по стимулированию исследований, разработок и выпуска на рынок лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Такие меры зачастую включают в себя налоговые льготы на исследование лекарственных средств для лечения редких заболеваний, несколько лет эксклюзивных прав на обращение продукции на рынке [1,12,23,29,31,40,42], запрещение выпуска воспроизведенного лекарственного средства или торгового названия в отношении того же редкого заболевания, бесплатные научные консультации (например, помощь в составлении протоколов исследований, ускоренные / приоритетные анализы для получения разрешения на выпуск продукции на рынок, инициативы по обеспечению доступности продукции до лицензирования, включая программы использования не по утвержденным показаниям и программы использования незарегистрированных препаратов при тяжелых патологиях [4,10,13,14,20]).

Важно отметить, что вопрос защиты интересов пациентов сыграл важную роль в разработке законодательства о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (например, Закон США о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний и Положение ЕС № 141/2000) [12]. Пациенты часто создают свои собственные организации в качестве «группы, оказывающей дополнительное давление» и влияют на врачей, регулятивные службы и политические органы в вопросах наличия и доступности лекарственных средств для лечения редких заболеваний [9,12,21,23,32,43-45]. Например, такие международные организации как Национальная организация редких патологий (NORD) в США и Европейская организация редких заболеваний (EURODIS). Эти группы решают вопросы, связанные с повышением эффективности лечения редких заболеваний путем обеспечения доступа к информации и доступности лекарственных средств для лечения редких заболеваний и сопутствующего лечения для отдельных пациентов [14,21,22,27,32,43-46]. Группы по защите прав пациентов часто лоббируют интересы спонсоров или правительств, финансирующих здравоохранение, чтобы обеспечить полное возмещение издержек, связанных с выпуском лекарственных средств для лечения редких заболеваний [44]. Группы по защите прав пациентов могут сотрудничать с регулятивными органами. Например, организация EURODIS сотрудничает с Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [23].

Национальные программы по лечению редких заболеваний. Общая цель национальных программ по лечению редких заболеваний заключается в создании нормативной базы для обеспечения доступа к услугам, лечению и информации, стимулирования лечения и защите прав пациентов [9,14,21,7, 43,46]. Национальные программы лечения редких заболеваний отличаются от законодательства о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний в той части, что они не предусматривают принятия конкретных законов. Чаще всего, они свидетельствуют о «готовности» страны принимать конкретные меры, связанные с лекарственными средствами для лечения редких заболеваний и редкими заболеваниями [14,43].

Такие программы включают структуру и документацию об общей национальной концепции в сфере лекарственных средств для лечения редких заболеваний [14, 20-22,27,46]. Например, пять соседних европейских стран (Болгария, Греция, Македония, Румыния и Сербия) создали национальные программы по лечению редких болезней [27]. На эффективность таких программ в части наличия (статус лекарственного средства для лечения редких заболеваний и разрешение на выпуск продукции на рынок) и доступности (снижение цен и положительные решения

по возмещению издержек) может повлиять уровень покупательной способности в странах, принятый бюджет, а также критерии принятия решений в отношении политик по ценообразованию и возмещению издержек [10,20,22,27].

Европейский Союз является уникальным в том, что он является единственным образованием с централизованной процедурой определения статуса лекарственного средства для лечения редких заболеваний и получения разрешения на выпуск продукции на рынок, действующих во всех странах-членах. Трансграничное регулирование имеет особенно большое значение в контексте редких заболеваний, потому что пациенты часто не получают лечения из-за неадекватного доступа к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний, а также недостаточной доступности соответствующих специализированных врачей и медицинских учреждений в своей стране [2]. В директиве 2011/24/ЕС уточняются права пациентов на трансграничное лечение. Эта директива дает право пациентам с редкими заболеваниями в пределах ЕС воспользоваться широким спектром медицинских услуг, если национальная система здравоохранения не в состоянии обеспечить необходимое лечение в своей стране в разумные сроки [2]. Однако, из-за различий в национальных политиках по ценообразованию и возмещению издержек в ЕС пациенты по-прежнему имеют неодинаковый доступ к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний [2].

Статус лекарственного средства для лечения редких заболеваний часто определяется на основании следующих критериев: тяжесть (опасные для жизни или хронические изнурительные состояния) и неудовлетворенный спрос (отсутствие терапевтической альтернативы или нового средства существенно повышаются клинические преимущества средства) [4,47]. Эти основные критерии часто разделяются далее на критерии распространенности или экономической эффективности [29]. Критерий распространенности учитывает конкретные определения редких заболеваний и количество пациентов в отдельных странах. При этом экономический критерий определяет то, покроют ли ожидаемые продажи лекарственного средства начальные инвестиции, вложенные в научные исследования и разработки [4,31]. Различия в критерии распространенности обычно являются основной причиной разницы в определении редких заболеваний и лекарственных средств для лечения редких заболеваний в различных юрисдикциях [4]. Часто имеет место недостаток количества и качества клинических доказательств в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний из-за ограниченного числа пациентов, участвующих в клинических испытаниях [4,47,48]. Статус лекарственного средства для лечения редких заболеваний может позволить препаратам, которые не предназначены для лечения редких заболеваний, получить доступ к рынкам [14]. На долю онкологических препаратов приходится наибольшее количество признанных лекарственных средств для лечения редких заболеваний в США (32,5% от всех лекарственных средств для лечения редких заболеваний). Аналогичная ситуация наблюдается в Европе, Японии и Австралии [1, 3,4,31]. Оценка процесса выдачи разрешения на выпуск лекарственных средств для лечения редких заболеваний на рынок играет решающую роль в обеспечении доступности таких средств и часто ничем не отличается от той, что проводится в отношении обычных лекарственных средств в странах, не входящих в ЕС [4,12,16,28,39,41]. Например, в таких странах, как Австралия, США и Япония процедуры, связанные с выдачей разрешения на выпуск лекарственных средств для лечения редких заболеваний на рынок, по сути, идентичны процедурам, которые применяются к обычным препаратам [4,12,16,28, 39,41]. Аналогичным образом дело обстоит в странах, в которых на сегодняшний момент отсутствует законодательство о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (например, в Канаде и Израиле) [1,3, 13]. Тем не менее, процедуры выдачи разрешения на выпуск продукции на рынок в ЕС отличаются. В ЕС решения по статусу лекарственных средств для лечения редких заболеваний принимаются Комитетом по медицинской продукции для лечения редких

заболеваний (COMP) Европейского агентства здравоохранения, тогда как решения по выпуску препаратов на рынок - Комитетом по используемой для человека медицинской продукции (CHMP), то есть тем же Комитетом, что принимает подобные решения для обычных препаратов. Единое разрешение на выпуск продукции на рынок принимает CHMP с тем, чтобы пациенты с редкими заболеваниями имели равный доступ к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний независимо от того, в каком государстве-члене они проживают. По результатам исследования 11 стран (Австралия, Канада, Англия, Франция, Германия, Венгрия, Нидерланды, Польша, Словакия, Швейцария и США), проведенным Бланкартом (Blankart) и др. [3], было установлено, что во всех этих странах действуют аналогичные процедуры выдачи разрешения на выпуск лекарственных средств для лечения редких заболеваний на рынок. В таких небольших странах, как Сербия и Македония, процесс упрощается, если препарат получил разрешение в других более крупных странах [16,27,28, 39].

Это может повлиять на своевременность предоставления лекарственных средств для лечения редких заболеваний в малых странах, поскольку фармацевтические компании, как правило, подают заявки сначала в США или ЕС [3]. Страны часто опираются на результаты одних и тех же исследований для оценки клинической эффективности лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Лекарственные средства для лечения редких заболеваний часто оцениваются с использованием тех же критериев, в том числе тяжесть и неудовлетворенный спрос. Тем не менее, различия часто заключаются в интерпретации результатов исследования, что может повлиять на решения о выдаче разрешений на выпуск продукции на рынок [3]. Согласно имеющимся данным, коэффициент выдачи разрешений на выпуск лекарственных средств для лечения редких заболеваний на рынок после получения соответствующего статуса в среднем составил 10,9% от всех препаратов, получивших статус лекарственного средства для лечения редких заболеваний в ЕС в течение первых десяти лет после принятия законодательства о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний в ЕС (2000-2010 гг.). Подобная ситуация была отмечена в США (15,9% в течение 28 лет с момента принятия Закона о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний 1983 года [25]. Такие низкие показатели, вероятно, объясняются различиями в критериях, которые используются для определения статуса лекарственного средства для лечения редких заболеваний и выдачи разрешения на выпуск такого средства на рынок. Стимулы, принятые в отношении исследований и разработок лекарственных средств для лечения редких заболеваний, вероятно, приведут к увеличению числа заявок и препаратов со статусом лекарственного средства для лечения редких заболеваний. Тем не менее, более строгие критерии выдачи разрешения на выпуск продукции на рынок, действующие в настоящее время, приведут к тому, что многие препараты, которые получили статус лекарственных средств для лечения редких заболеваний, в конечном счете не будут выпущены на рынок [25].

Некоторые страны приняли ускоренные процедуры, чтобы обеспечить своевременное наличие лекарственных средств для лечения редких заболеваний на рынке [3,4]. Такие процедуры включают: приоритетный анализ, ускоренное согласование и утверждение [29]. Хотя эти процедуры применяются как к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний, так и к обычным препаратам, и хотя они разработаны прежде всего для лекарственных средств для лечения редких заболеваний, последние не получают право на ускоренные процедуры автоматически. В некоторых странах менее жесткие критерии используются для оценки терапевтической ценности лекарственных средств для лечения редких заболеваний [48]. Такие критерии как неудовлетворенный спрос, тяжесть заболевания и высокая клиническая эффективность должны быть выполнены для получения права на ускоренное рассмотрение. Например, в США право на приоритетное рассмотрение предоставляется лекарственным средствам для лечения редких заболеваний препаратов, которые

демонстрируют существенные терапевтические преимущества или могут в значительной мере удовлетворить существующий спрос. К примеру, такое лекарственное средство для лечения редких заболеваний как илопрост, используемый для лечения легочной артериальной гипертензии, получил право на первоочередное рассмотрение в США в декабре 2004 года. При этом положительный результат был получен в течение 6 месяцев по сравнению с обычным периодом оценки в 10 месяцев [3]. Ускоренная оценка обычно проводится в два раза быстрее по сравнению со стандартным процессом выдачи разрешения на выпуск продукции на рынок (~ 150 дней по сравнению с годом или более) [3,29].

Чтобы обеспечить доступность и наличие лекарственных средств для лечения редких заболеваний, применяются финансовые и нефинансовые стимулы.

Финансовые стимулы, используются во всем мире: исследовательские гранты, налоговые льготы / снижение корпоративного налога, эксклюзивные права на обращение продукции на рынке и освобождение от платы за пользование [1,12,17,31,41, 42,49]. Такие меры применяются с тем, чтобы компании могли возместить расходы на исследования и разработки, что было бы невозможно сделать за счет продаж лекарственных средств для лечения редких заболеваний, учитывая небольшие размеры рынка. Такие стимулы обычно помогают повысить доступность

**В МИРЕ НАСЧИТЫВАЕТСЯ
ПОРЯДКА 7 000 РЕДКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

**ПОЭТОМУ, СЧИТАЕТСЯ ЧТО ПОРЯДКА
6-8% НАСЕЛЕНИЯ СТРАДАЕТ
ОДНИМ ИЗ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

лекарственных средств для лечения редких заболеваний [3]; Бланкарт (Blankart) и др.

[3] установил, что только 10% клинических испытаний проводятся в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний без таких финансовых стимулов.

Нефинансовые стимулы: ускоренное согласование, доступ к процедуре предварительного лицензирования (в виде использования незарегистрированных препаратов при тяжелых патологиях или не по прямому назначению) и научные консультации (бесплатная помощь в составлении протоколов исследований и / или консультации по разработкам) [1,3,4,10,29]. Гарай (Garay) и др. [4] изучили ситуацию в семи государствах-членах ЕС и обнаружили, что четыре страны (Франция, Италия, Испания и Нидерланды) предоставляют доступ к процедуре предварительного лицензирования для лекарственных средств для лечения редких заболеваний, но рекомендуют собирать дополнительные клинические данные, чтобы подтвердить терапевтические преимущества. Процедура предварительного лицензирования позволяет импортировать лекарственные средства для лечения редких заболеваний, имеющиеся в других странах, но на текущий момент не санкционированные в стране. Предоставление доступа к процедуре предварительного лицензирования часто является наиболее распространенным методом обеспечения доступности



сти лекарственных средств для лечения редких заболеваний для пациентов во многих странах (зачастую с использованием процедур адресной помощи). Такая помощь может быть оказана отдельному пациенту или группе пациентов, страдающих от серьезного или опасного для жизни заболевания, в условиях отсутствия альтернативного лечения [4,29]. Решение принимается ответственным врачом и пациентом [38]. Каждое заявление оценивается с учетом соответствующих доказательств и рекомендаций научных сообществ [38]. Хотя доступ к процедуре предварительного лицензирования может быть предоставлен, издержки отдельных пациентов редко возмещаются из средств общественного медицинского страхования [3]. Примером служит национальная схема возмещения издержек в Турции, которая обеспечивает доступность (через импорт) и наличие лекарственных средств для лечения редких заболеваний, если эти средства недоступны или не санкционированы [3,4, 10,38]. Бесплатные научные консультации, включая помощь в составлении протоколов исследований, предоставляются регулирующими органами, чтобы повысить качество клинических исследований и протоколов исследований, а также увеличить вероятность успешного получения разрешения на выпуск препарата на рынок и последующее возмещения издержек [4,20, 29].

Исключительные права на обращение продукции на рынке обычно предоставляются в рамках пакета мер по стимулиро-



ванию фармацевтических компаний в области исследований и разработок лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Благодаря таким мерам издержки компаний на разработку препаратов возмещаются в течение нескольких лет. В течение срока действия эксклюзивных прав на обращение продукции на рынке регулирующие органы не могут утвердить воспроизведенный препарат или торговую марку препарата, предназначенного для лечения того же редкого заболевания [3,31]. Тем не менее, тот же препарат может быть утвержден для лечения другого заболевания. При этом на текущий момент в мире нет ограничений на количество препаратов, которые могут быть выбраны для одного и того же профиля редкого заболевания [3,31]. Пикавет (Picavet) и др. [29] провели анализ политик, принятых в Европе в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Было установлено, что срок действия эксклюзивных прав на обращение препарата для лечения редкого заболевания на рынке может быть оспорен, если существуют проблемы с поставкой такого препарата, если препарат является «достаточно прибыльным», или если другой препарат обладает «большими клиническими преимуществами» по сравнению с существующим препаратом. Такие оговорки действуют в США и во всем мире. Тем не менее, на сегодняшний день ЕС и США не отменили эксклюзивные права на какой-либо из препаратов, несмотря на повышение

прибыльности [3,4,31,40,44].

Монополизация. Эксклюзивные права на обращение препарата на рынке действуют в качестве сильного стимула для разработки лекарственных средств для лечения редких заболеваний во всем мире. Тем не менее, существуют проблемы, связанные с монополизацией, и высокими ценами производителей на лекарственные средства для лечения редких заболеваний [3]. Это объясняется тем, что пациенты с редкими заболеваниями часто готовы платить такую цену ввиду ограниченных терапевтических альтернатив, а также ввиду опасного для жизни или хронического изнурительного характера многих редких заболеваний. Поэтому сторонние плательщики, как правило, вынуждены соглашаться с высокой ценой производителя, в результате чего создаются монопольные ценовые схемы [3,4,29,31]. Монопольные ценовые схемы могут снизить доступность как лекарственных средств для лечения редких заболеваний, так и обычных препаратов для пациентов, учитывая стремление содержать рост расходов на здравоохранение (включая фармацевтические средства) [3,4,19,20,23,27,29, 31,33,36,44,50,51]. Кроме того, были получены убедительные доказательства влияния эксклюзивных прав на обращение препаратов на рынке на создание рыночных монополий. Выпуск первого утвержденного лекарственного средства для лечения какого-либо редкого заболевания повышает вероятность проведения последующих исследований и разработок препарата. Выдача разрешения на выпуск на рынок первого лекарственного средства для лечения редкого заболевания повышает вероятность разработки будущих лекарственных средств для того же редкого заболевания. Аргументы, которые приводятся в ответ на претензии о создании рыночных монополий, как правило, указывают на наличие единственного средства для лечения конкретного редкого заболевания на рынке небольшого размера и отсутствие условий для конкуренции [18].

Процесс образования цен на лекарственные средства для лечения редких заболеваний часто считается «тайной за семью печатями» из-за отсутствия литературы о механизмах образования цен на лекарственные средства для лечения редких заболеваний [25,30]. Уникальность образования цен на лекарственные средства для лечения редких заболеваний объясняется тем, что издержки на исследования и разработки должны быть возмещены небольшим числом пациентов. Поэтому, учитывая эксклюзивные права на обращение препарата на рынке и отсутствие терапевтических альтернатив, лекарственные средства для лечения редких заболеваний относительно дорогие, и их цена часто превышает 100 000 евро на пациента в год [15,25,30,52] (например, стоимость препарата реплагал для лечения болезни Фабри (наследственного дистопического липоидоза, связанного с X-хромосомой) в США в среднем составляет 265987,20 дол. США на пациента в год) [3]. Как правило, существенных колебаний не отмечается в ценах на лекарственные средства для лечения редких заболеваний, поставляемые на условиях франко-завод (производителем), в различных странах, не смотря на различные системы ценообразования и возмещения издержек [30]. Неоднородность в части цен и доступности лекарственных средств для лечения редких заболеваний в разных странах может быть связана с национальными бюджетными ограничениями и политическим давлением. Лекарственные средства для лечения редких заболеваний с несколькими показаниями (предназначенные для лечения хронических заболеваний, демонстрирующие улучшение общего качества жизни или обеспечивающие выживание) предполагают более высокие годовые цены. Лекарственные средства для лечения редких заболеваний с измененными показаниями (принимаемые перорально и имеющие альтернативное лечение) предполагают более низкую годовую цену лечения [30]. Изменчивость в доступности и использовании лекарственных средств для лечения редких заболеваний сопоставима с другими недавно утвержденными препаратами для лечения обычных (нередких) заболеваний в ЕС [24].

Свободные и фиксированные цены. Фиксированные цены, принятые во многих странах ЕС и других странах (например, в

Японии и Канаде), часто определяются согласно двум методам. Первым метод - базовые цены. Согласно этому методу каждая страна сравнивает цену, заявленную производителем, с ценой, действующей в других странах [19]. Как правило, в странах, в которых используются базовые цены, действуют сопоставимые цены на препараты [3,

42]. Тем не менее, цены на лекарственные средства для лечения редких заболеваний остаются по-прежнему относительно высокими. Вторым пример - фиксированные цены. Фиксированные цены определяются государственными и регулирующими органами. Такие цены остаются неизменными на уровне, который соответствующие агентства считают оптимальным. Такой метод ценообразования построен по принципу «издержки плюс фиксированная прибыль», т.е. к издержкам на научные исследования и разработки добавляется процент прибыли [29]. Свободные цены определяются на усмотрение производителя [40] и широко используется в США и Германии [3,26]. Модели с фиксированными ценами, как правило, демонстрируют умеренные и значительно более низкие покупные цены (в среднем приблизительно на 40% меньше, чем модели со свободным ценообразованием) [3,10].

Покрытие и возмещение издержек, связанные с лекарственными средствами для лечения редких заболеваний, считаются наиболее важным фактором, определяющим доступность лекарственных средств для лечения редких заболеваний для пациентов [1, 4, 9,12, 16, 37,41, 53, 54]. Лекарственные средства для лечения редких заболеваний, которые не покрываются системами страхования, оказываются практически недоступны для пациентов из-за их высокой стоимости [33,42]. Кроме того, даже если они покрываются, разделение таких издержек с пациентом (в виде совместных платежей или сострахования) все равно может ограничить такую доступность. Эта тема включает 4 подтемы: оценка медицинских технологий, совместные платежи, наблюдения за продукцией после выпуска на рынок и соглашения о разделе рисков при выпуске продукции на рынок.

Оценка медицинских технологий (НТА) часто используется для определения стоимости медицинской продукции, включая лекарственные средства для лечения редких заболеваний [13,34, 35,55,56]. В число критериев, как правило, входят меры по обеспечению экономической эффективности на основе таких индексов как сохраненные годы качественной жизни (QALY) и критерии повышения затрат (ICER) [4,10,56]. Тем не менее, стандартный практики оценки медицинских технологий и стандартные процедуры предоставления доказательств, которые предполагают проведение формального анализа экономической эффективности и рандомизированных контролируемых исследований, часто не строго применяются к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний, учитывая типичные недостаток данных о клинической эффективности и бремя заболевания, недостаточный объем диагностических данных, недостаточное количество квалифицированных медицинских специалистов и небольшое количество пациентов [3,4,29,54,57,58]. Из-за таких пробелов в процессе сбора доказательств более высокий уровень неопределенности в отношении клинической эффективности, безопасности, добавочной рентабельности и последствий для бюджета применяется к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний во многих странах [48].

Хотя лекарственные средства для лечения редких заболеваний не отвечают традиционным критериям рентабельности, издержки могут быть возмещены плательщиками в некоторых странах, поскольку в процессе принятия решений о возмещении учитываются другие факторы [17]. К таким факторам относятся: терапевтическое значение, последствия для бюджета, влияние на клиническую практику, международные практики ценообразования и возмещения издержек, пациентские организации, экономическое значение, этические аргументы и политический климат [17]. Стандарты, применяемые для сбора доказательств в процессе принятия решений о возмещении издержек в разных странах, могут объяснить эти различия. В рамках одного исследования [4]

было установлено, что только 69% из 43 потенциально доступных лекарственных средств для лечения редких заболеваний, спонсируемых Европейским агентством по оценке лекарственных средств, получили возмещение издержек в Швеции. В Англии и Уэльсе были зарегистрированы только 2 случая вынесения положительных рекомендации Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинского обслуживания (из 43 заявленных лекарственных средств для лечения редких заболеваний). Из 28 лекарственных средств для лечения редких заболеваний, рассмотренных в Шотландии, 15 препаратов получили возмещение своих издержек (54%). Наконец, 94% и 100% от всех запущенных лекарственных средств для лечения редких заболеваний получили возмещение издержек в Италии и Франции соответственно. Такие цифры объясняются различиями в стратегиях ценообразования и возмещения издержек, а также в критериях принятия решений вышеупомянутыми странами [4]. В частности, Франция и Италия обращают внимание, прежде всего, на такие стандартные критерии как клиническое значение и инновационность и не требуют проведения формального анализа эффективности затрат для лекарственных средств для лечения редких заболеваний [4]. Эти страны учитывают обзоры литературы и результаты когортных исследований, где клинические доказательства и доказательства эффективности затрат ограничиваются данными, получаемыми от производителей [4]. Хотя эти страны принимают во внимание высокую цену лекарственных средств для лечения редких заболеваний и малое количество пациентов, решения о возмещении издержек принимаются ввиду низкого влияния таких издержек на бюджет [4]. Страны, которые требуют предоставления стандартных доказательств (включая формальный анализ клинических и экономической эффективности), часто предлагают более низкое покрытие по сравнению со странами, в которых используются альтернативные стандарты предоставления доказательств [4].

В число дополнительных критериев, используемых в различных странах, также может входить «правило спасения» (спасение жизни независимо от стоимости) и обеспечение равного доступа. Критерии «правила спасения» и равного доступа часто учитываются в Канаде и Израиле в процессе рассмотрения лекарственных средств для лечения редких заболеваний [13]. В продолжение этой темы следует отметить, что органы, принимающие решения о возмещении издержек в Турции, не требуют проведения фармакоэкономического анализа в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Кроме того, издержки для всех лекарственных средств для лечения редких заболеваний в Турции, выпускаемых на рынок, возмещаются без каких-либо совместных платежей [38].

Предлагаемые решения по оценке медицинских технологий в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний включают «многокритериальный анализ решений», в котором учитываются такие критерии как редкость, клиническая эффективность, уровень исследованности, уровень неопределенности в отношении эффективности, сложность производственного процесса, меры послепродажного наблюдения, тяжесть заболевания, имеющиеся альтернативы и последствия для бюджета. Затем медицинские ресурсы выделяются с учетом эффективности препарата и указанных выше критериев вплоть до полного расходования выделенного бюджета [55].

Совместные платежи. Доступ к лекарственным средствам для лечения редких заболеваний может быть ограничен по причине применения программ значительных совместных платежей пациентов или сострахования [3], которые являются фактически затратами для пациентов. Совместные платежи пациентов за отпускаемые по рецепту лекарственные средства могут быть значительными в некоторых странах (например, в США, Канаде и Швейцарии). Так, ежемесячный совместный платеж может достигать 90 дол. США в отношении отпускаемых по рецепту лекарственных средств в США, а сумма сострахования может составить приблизительно 30% от стоимости препарата. Важно отметить, что совместные платежи, осуществляемые пациентами



за эти лекарственные средства, применяются по-разному в странах, включенных в настоящее исследование. Например, в таких странах (помимо прочего), как Нидерланды и Польша, совместные платежи не применяются в отношении препаратов, в том числе лекарственные средства для лечения редких заболеваний, включенные национальный список препаратов с возмещением издержек [3]. Страны часто применяют «катастрофическое покрытие», чтобы защититься от риска чрезмерных фактических расходов. В США планы медицинского обслуживания, утвержденные в рамках программы медицинского обслуживания пенсионеров, покрывают 95% стоимости препаратов после того, как сумма платежей пациента достигает 4350 дол. США в год [3]. Аналогичным образом, в Канаде планы Государственной службы медицинского обслуживания предусматривают увеличение покрытия с 80% до 100% от совокупной стоимости препаратов после того, как сумма платежей пациента достигает 2814 дол. США в год [3].

Требования к клиническим доказательствам, действующие на момент утверждения статуса лекарственного средства для лечения редких заболеваний и выдачи разрешения на выпуск препарата на рынок могут быть смягчены, если используются программы послепродажного наблюдения за продукцией. Эти механизмы часто используются, чтобы обеспечить досрочное утверждение и доступность лекарственных средств, предназначенных для серьезных или опасных для жизни заболеваний. Эти программы применяются с тем, чтобы исключить предоставление препарата в случае невыполнения требований к клинической эффективности [48,57,59-62]. По состоянию на декабрь 2012 года в Италии сорафениб (препарат для лечения почечно-клеточной карциномы) проходит программу послепродажного наблюдения, чтобы убедиться в его клинической эффективности для пациентов, поскольку на момент его утверждения действовали смягченные требования к клиническим доказательствам [60].

Соглашения о разделе рисков при выпуске продукции на рынок. Соглашения о разделе рисков при выпуске продукции на рынок (МЕА) все чаще используются во всем мире в качестве инновационного подхода к возмещению издержек для финансирования дорогостоящих лекарственных средств для лечения редких заболеваний. При этом производитель заключает соглашение с плательщиком по результатам обсуждения целевых критериев на основе ожидаемых показателей улучшения здоровья. Такие схемы используются в качестве альтернативного подхода для обеспечения покрытия с ограничениями для препаратов, которые в противном случае могут не получить покрытия [60]. Соглашения о разделе рисков при выпуске продукции на рынок часто составляются в двух форматах: схемы на основе фактической эффективности препарата и финансовые договоренности [60].

Цель схем, построенных на основе фактической эффективности, заключается в страховании экономической эффективности и связывании эффективности с процессом возмещения издержек на выпуск лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Эти схемы могут обеспечить возмещение издержек по результатам послепродажного наблюдения и определения клинических результатов [60]. Если целевых показателей не удастся достичь, цены на лекарственные средства снижаются, чтобы обеспечить необходимое соотношение затрат и эффективности [12,13,23,26]. Доступность для пациентов обеспечивается при условии выполнения строгих критериев. Финансовые схемы используются для решения проблем плательщиков в сфере здравоохранения в части издержек и влияния лекарственных средств для лечения редких заболеваний на бюджет. Финансовые схемы составляются в различных формах, включая ограждение издержек (после превышения порога издержек препарат предоставляется со скидкой или по нулевой стоимости), ограничение использования (любое количество доз и/или циклов после достижения утвержденной суммы приводит к финансовым последствиям, например, соглашение о снижении цены при объеме продаж выше определенного уровня), а также предоставление препарата бесплатно или со скидкой (лечение предоставляется бесплатно, но с ограниченным количеством доз). В рамках одного исследования было установлено, что из 7 стран ЕС в Италии было заключено наибольшее количество соглашений МЕА в отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний. Далее следуют такие страны как Нидерланды, Англия и Уэльс, Швеция и Бельгия. Данные о Франции и Германии не были обнаружены [60]. Причины этих различий остаются неясными, но возможно связаны с тем, как такие критерии как неопределенность и стоимость воспринимаются и определяются в различных странах [60]. В отношении лекарственных средств для лечения редких заболеваний, включая сорафениб (для лечения почечно-клеточной карциномы), нилотиниб (для лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли) и темсиролимус (для лечения почечно-клеточной карциномы), были заключены соглашения МЕА по критериям клинической и финансовой эффективности Агентством по оценке лекарственных средств Италии по состоянию на декабрь 2012 года [4,60]. Цель таких схем заключалась в проверке и контроле целесообразности выписки рецепта и ограничении уровня неопределенности вокруг препаратов, если клиническая эффективность оказывается под вопросом [60].

Полная версия статьи и список используемой литературы доступны в электронной версии журнала по адресу на сайте: www.raremagazine.ru



Ссылка: Гамми Т. (Gammie T), Лу КИ (Li CY), Бабар ЗУ-Д (Babar ZU-D) (2015 г.) Доступность лекарственных средств для лечения редких заболеваний: Комплексный анализ законодательства, нормативных положений и политик в 35 странах. PLoS ONE 10(10): e0140002. doi:10.1371/journal.pone.0140002 Редактор: Сильвио Гараттини (Silvio Garattini), Институт фармакологических исследований Марио Негри, ИТАЛИЯ Получено: 21 мая 2015 г. Принято: 2 сентября 2015 г. Опубликовано: 9 октября 2015 г. Авторские права: © 2015 г. Гамми (Gammie) и др. Настоящая открытая статья распространяется на условиях Лицензии организации Creative Commons с указанием авторства, которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение материалов на любом носителе при условии указания оригинального автора и источника. Заявление о доступности данных: Все данные полностью доступны в исследовании и сопутствующих файлах данных. Финансирование: Тодд Гамми (Todd Gammie), первый автор исследования, получил финансирование в рамках летней студенческой стипендии на исследование Факультета медицинских и медико-санитарных дисциплин Университета Окленда. Спонсоры никак не участвуют в процессе разработки программы исследования, сбора и анализа данных, принятия решения о публикации или подготовки рукописи. Конкурирующие интересы: Авторы заявили, что конкурирующие интересы отсутствуют.



ты для обучения новых медицинских кадров, вводятся новые подходы к ведению пациентов. В этих быстро изменяющихся условиях требуется регулярная переработка подходов к ведению данных пациентов, их маршрутизации, алгоритму обследования, постановки диагноза и назначения комплексного индивидуального лечения. Сегодняшняя реальность заключается в том, что специалистам, с большим стажем работы трудно приспособиться к изменяющимся условиям. Поэтому в большинстве случаев редкие заболевания не удается диагностировать вовремя. Этому способствуют плохая осведомленность врачей о клиническом течении редких заболеваний, отсутствие четких рекомендаций врачу, заподозрившему редкое заболевание и отсутствие алгоритма ведения такого пациента. **Можно выделить организационные и медицинские проблемы редких болезней:** Трудности диагностики; отсутствие опыта и знаний у врачей; Проблемы лечения и реабилитации больных; Стандарты лечения редких болезней; Определения группы высокого риска по ожиданию больного орфанным заболеванием; Проблемы носителей патологического гена, их обследование, тактика ведения, предгравидарная подготовка и, возможно, вспомогательные репродуктивные

ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ И МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



текст: Максимова Ю.В.

Главный специалист по медицинской генетике Новосибирской области, профессор, д.м.н., зав. кафедрой медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, зав. медико-генетическим отделом ГБУЗ НСО «ГНОКДЦ»

Расширение наших знаний в области медицины, позволяет понимать механизм развития того или иного заболевания у человека. Например, лизосомные болезни, связанные с нарушением обмена мукополисахаридов. Впервые попытка классифицировать эту группу заболеваний до открытия биохимических основ их развития была сделана английским врачом Эллисом который ввел в клинику термин «гарголизм» в 1936 году, который объединил мукополисахаридозы типа I (H, S, N/S) и типа II (синдром Хантера). В последующем, по мере накопления знаний о течении этих заболеваний и расширения лабораторных возможностей, понятие о данном заболевании расширилось до 6 типов, а каждый тип имеет несколько подтипов [1, 2]. Причем каждый подтип данного заболевания имеет изученный биохимический дефект и на 3 типа имеется ферментзаместительная терапия. Благодаря этому развитию в медицине английская фраза orphan disease дала название группе заболеваний, которые считаются редкими. Проблема редких - «орфанных болезней» стоит перед здравоохранением многих стран мира потому, что медицина находится в переходном этапе от привычной нам медицины к новому этапу высокотехнологичной персонифицированной медицины.

На сегодняшний день складывается ложное впечатление о редкости данных заболеваний ведь каждое в отдельности встречается в популяции не чаще чем 1 на 10 тысяч человек. Каждая в отдельности нозологическая форма заболевания может иметь низкую распространенность, однако общее число больных орфанными заболеваниями, а их на данный момент регламентировано 24 нозологические формы, даже при приблизительном подсчете их оказывается достаточно велико 1 на 500 и это если не брать во внимание, что данную группу планируется увеличить.

С развитием науки меняются и образовательные стандар-

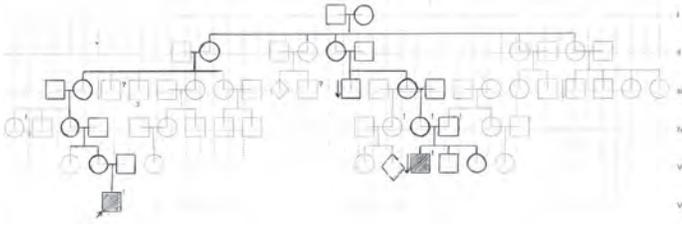
технологии; Выстраивание преемственности между специалистами в оказании комплексной помощи данным пациентам; Проблемы клинических испытаний лекарств для больных; механизм закупок лекарственных средств для орфанных болезней; Механизмы включения новых больных, выявленных в процессе диагностики; Прогнозирование числа ожидаемых больных; Преемственность между специалистами при переходе больных с редкими болезнями от педиатров к терапевтам; Образовательные программы по редким болезням; Психологические, семейные, социальные, финансовые.

Редкие болезни условно можно разделить на две группы: немонотонные и монотонные. К немонотонным орфанным заболеваниям можно отнести: гемолитико-уремический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели), апластическая анемия неуточненная, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса), преждевременная половая зрелость центрального происхождения, легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная), юношеский артрит с системным началом. К монотонным орфанным заболеваниям можно отнести: гемолитико-уремический синдром (наследственный), наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), дефект в системе комплемента, нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии), тирозинемия, болезнь "кленового сиропа", другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия), нарушения обмена жирных кислот, гомоцистинурия, глютарикацидурия, галактоземия, другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика, мукополисахаридозы I, II, VI типов, острая перемежающаяся (печеночная) порфирия, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), незавершенный остеогенез [4].

Данное разделение принципиально, так как в маршрутизации пациента в обязательном порядке должна включаться вся семья выявленного пациента. На сегодняшний момент при введении по душевого финансирования должно быть административное понимание о риске появления в данной семье повторного пациента с этой патологией. Причем круг риска обязательно должен устанавливать врач-генетик. Приведу пример родословной семьи К. с 2 пациентами с орфанным заболеванием с X-сцепленным рецессивным типом наследования.



Родословная семьи К. с 2 пациентами с орфанным заболеванием с X-сцепленным рецессивным типом наследования (рис.1).



На учете в медико-генетическом отделе находился пациент из 5-го поколения, при детальном сборе семейного анамнеза был выявлен ещё 1 пациент из 6-го поколения.

Еще одной трудностью в постановке диагноза становится полиморфизм клинической картины заболевания. Полиморфизм часто зависит от экспрессии гена в том или ином генотипе. Иногда врачу клиницисту трудно собрать весь симптомокомплекс в одном пациенте, а генетик работая с семьей может собрать воедино все клинические проявления, основываясь на данных о нескольких членах семьи. Как правило, заболевания из группы моногенных, связаны с дефектом одного гена, кодирующего индивидуальный фермент, который обеспечивает превращение одного вещества (субстрат) в другое (продукт). В большинстве случаев таких расстройств патогенным является накопление веществ, обладающих токсическим действием или нарушающих способность синтеза других жизненно важных соединений. По мере накопления патологических соединений в организме проявляется клиническая картина. Трудности в диагностике заключаются в том что, клинические симптомы, как правило, неспецифичны; многие заболевания чрезвычайно сходны по клиническим проявлениям; точная диагностика возможна только с помощью сложных современных лабораторных методов. Поэтому в алгоритм для врачей, особенно работающих с детьми, должен быть прописан круг симптомов, при появлении которых в дифференциальный диагноз должны включаться заболевания из группы орфанных.

Признаки, требующие исключения орфанного заболевания в неонатальном периоде и на первом году жизни:

1. Рвота, дегидротация, желтуха, мышечная гипотония и гипертония, нарушение дыхания, судороги, летаргия, кома, асцит, необычный запах мочи (исключить ВПР ЖКТ).
2. Диарея, гипотрофия (исключить экзогенные причины).
3. Гепато, сплено, гепатоспленомегалия.
4. Прогрессирующая развившаяся к году жизни умственная отсталость, мышечная гипотония и гипертония, судорожные припадки, развившиеся в первые месяцы жизни.
5. Лабораторные данные: метаболический ацидоз, алкалоз, гипогликемия, сахар, белок, ацетон в моче.

После первого года жизни: Умственная отсталость (УО) неясной этиологии; УО с задержкой физического развития, судорожными припадками, интоксикацией, летаргией, коматозными состоянием, рвотой, диареей, поражением печени, почек, экземой, вывихом, подвывихом хрусталика, глухотой, алалией, дизлексией; Сочетание УО с низким ростом, грубыми чертами лица, гидроцефальным черепом, тугоподвижностью суставов, сколиозом, гепатоспленомегалией, помутнением роговицы, тугоухостью; Прогрессирующее развитие УО и неврологической симптоматики после периода нормального развития разной длительности.

- Гипотрофия неясной этиологии.
- Непереносимость отдельных видов пищи, синдром мальабсорбции.
- Нефролитиаз у детей.

Это позволит вовремя выявить патологические нарушения и начать лечение. Очень важно понимать, что орфанное заболевание как правило с полисистемными проявлениями, поэтому важно комплексное обследование с привлечением междисциплинарной команды специалистов. Оптимального единого алгоритма не существует, так как у каждого пациента будет индивидуальное течение заболевания даже внутри одной нозологии. Поэтому при подозрении на орфанное заболевание врачу придется по основному симптомакомплексу

определиться с наиболее вероятным заболеванием из этой группы, учитывая особенности патогенеза болезни, возраст и состояние ребенка и в первую очередь выполнить биохимический поиск на отсутствие или недостаток определенного фермента.

Только при обнаружении биохимического дефекта можно говорить о наличии орфанного заболевания и вот на этом этапе должен быть, обязательно подключен к междисциплинарной команде врач-генетик. Он определяется с объемом дальнейших генетических исследований и кругом лиц в данной семье которым необходимы генетические обследования. Это позволит оказать помощь не только данному пациенту, но и найти других пациентов в этой семье с данным заболеванием на доклиническом этапе. Ведь своевременное адекватное лечение в этом случае позволит избежать осложнений, улучшит качество и увеличит продолжительность жизни пациентов. Для каждого пациента подбирается соответствующая медикаментозная терапия. При отсутствии или дефиците какого-либо фермента назначается ферментозаместительная терапия, которую необходимо начинать как можно раньше – до развития необратимых изменений.

Вопросы целесообразности и своевременности начала лечения это тоже серьезная проблема как с морально-этической точки зрения, так и с экономической.

В ныне существующих регламентирующих документах в разделах лечение конкретно прописано заболевание и препарат/ы рекомендуемые для назначения пациенту при конкретной нозологической форме и рекомендуемый объем введения данного препарата. Эти рекомендации не предусматривают возможности отклонения от установленных правил на местах. Это часто вызывает вопросы у специалистов по профилю. Приведу пример клинического полиморфизма течения 2-х пациентов с болезнью Фабри.

Болезнь Фабри, клинический полиморфизм

СИМПТОМЫ	1-Й ПАЦИЕНТ	2-Й ПАЦИЕНТ
Возраст начала	8 лет	16 лет
Первое проявление	Парестезии	Ангиокератомы
Патология ЖКТ	есть	есть
Патология почек	С 29 лет, ХПН 1 С 32 лет на гемодиализе	нет
Состояние	Смерть в 36 лет	35 лет, самочувствие удовлетворительное

Опыт лечения пациентов в мировом медицинском сообществе неоднозначно утверждает единую дозировку введения препарата, начало введения препарата и возможность корректировки дозы. Нужно рассмотреть возможность на территории введения междисциплинарного консилиума для решения вопроса оценки тяжести пациента, эффективности проводимого лечения, и изменении дозы препарата в зависимости от изменяющейся клинической и лабораторной картины, как в лучшую, так и в худшую стороны. Этот консилиум должен иметь легитимность в лице Министерства Здравоохранения РФ, назначаться консилиум должен приказом по конкретной нозологической форме орфанного заболевания приказом местного органа здравоохранения, так как обеспечение лекарствами пациентов с редкими заболеваниями, согласно действующему законодательству осуществляется за счет средств регионального бюджета. Данный консилиум должен определять и очередность взятия пациента на лечение. Так как в режиме дефицита бюджета могут возникнуть трудности с быстрым предоставлением денежных средств на приобретение препарата. На сегодняшний момент процедуры очередности на выделения денежных средств не прописана ни в одном законодательном акте. Так же не решен вопрос о возможности снятия пациента с орфанным заболеванием с лечения. Не разработаны критерии оценки эффективности препарата, особенно если пациент является инвалидом с вовлечением цен-

тральной нервной системы лечение начато на поздней стадии развития заболевания и на протяжении нескольких лет получения дорогостоящего лечения его общее состояние не только не улучшается, но даже объективно ухудшается.

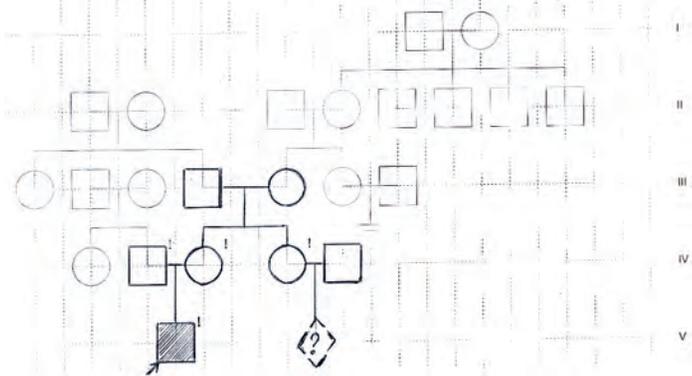
В медицинских кругах все больше задается вопрос о целесообразности введения неонатального скрининга на орфанные заболевания. Проводить генетическое тестирование всем новорожденным слишком дорого даже для обеспеченных систем здравоохранения. Хотя, безусловно, расширение программы неонатального скрининга позволило бы улучшить ситуацию по редким заболеваниям в стране. Но вопросы скрининга ведут за собой ряд административных решений: покупка оборудования на территории для скрининга всех новорожденных. Это возможно только на tandemном масс-спектрометре [3]. На нем можно уже сегодня посмотреть более 30 заболеваний одновременно. Но возникает следующий вопрос об обучении специалистов способных работать на данной аппаратуре и возможности правильной интерпретации полученных результатов. При наличии такой возможности на территории должна быть развита и ДНК диагностика (как подтверждающая диагностика), а это возможно только на ДНК-секвенаторе. Только приобретение такого комплекса оборудования и его запуск обойдутся региональному бюджету в сумму около 150 миллионов рублей. Можно пойти по пути заключения договоров с НИИ, имеющими данную аппаратуру на территории с покупкой реактивов на нужды здравоохранения региона, возможен и вариант заключения договора с Федеральным центром на оказание данных услуг для региона.

Еще одной проблемой являются носители патологического гена, их обследование, тактика ведения, предгавидарная подготовка и, возможно, вспомогательные репродуктивные технологии.

Как пример можно привести семью Д. с X-сцепленным рецессивным орфанным заболеванием.

Семья Д. с X-сцепленным рецессивным орфанным заболеванием (рис. 2).

В маршрутизации этих пациентов должна быть статья



расходов на ДНК-диагностику у кровных родственников из группы риска по рождению детей с орфанным заболеванием. Как вариант для больного с орфанным заболеванием и для его родственников (потенциальных носителей мутации) разработать механизм включения таких людей в региональные программы оказания помощи с помощью вспомогательных методов репродуктивной медицины с доимплантационной диагностикой по конкретной орфанной патологии.

На сегодня имеется еще несколько трудностей. Даже на этапе ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 19 ноября 2012г. за №950н «О формах документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» указано, что заполнение формы ведется врачом, к которому административно прикреплен пациент.

В самом начале заполнения регистра это привело к путанице, что считать документом подтверждающим диагноз? Поэтому в регистр закрались ошибки: в частности, технические – врач перепутал диагноз и в регистр был занесен пациент с диагнозом, установленным в частном центре. При вызове данного пациента на консилиум и его дообследовании диагноз был снят. Поэтому на территории Новосибирской области было принято административное решение, что подача документов на включение в регистр производится только при наличии заключения главного специалиста по профилю орфанного заболевания.

Для прозрачной маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями утвердить необходимый общий перечень документов и административных действий, определить ответственных на каждом этапе за пациента с орфанным заболеванием от мысли об орфанном заболевании у пациента, до выработки тактики ведения и лечения данного пациента. **Можно рассмотреть предполагаемую тактику в отношении к пациентам с орфанными заболеваниями:** 1. Ввести перечень симптомов, при которых специалист обязан в круг дифференциальной диагностики включить орфанные заболевания (для моногенных орфанных заболеваний); 2. При подозрении или уверенности врача в наличии у пациента орфанного заболевания, врач обязан поставить об этом в известность главного профильного специалиста; 3. Главным определить профильного специалиста при системе здравоохранения в регионе по конкретной нозологической форме из группы орфанных заболеваний. Именно профильный специалист определяет дальнейшую тактику обследования или дообследования пациента и принятия решения о назначении лечения конкретного пациента. Данное решение должно приниматься профильным специалистом на основании заключения из стационара, а так же выписки из амбулаторной карты пациента с места жительства (заверенная главным врачом учреждения), из оценки общего состояния пациента, с учетом этиологии развития данного заболевания, или основываясь на заключении из федерального центра; 4. При установлении у пациента орфанного заболевания главный профильный специалист удостоверяет на своем бланке диагноз и назначения терапии с указанием медикаментозного препарата и его дозировки необходимой для лечения данного пациента; 5. В спорных ситуациях или в случае затруднения при установлении диагноза на территории главный профильный специалист может воспользоваться региональной квотой в учреждении федерального уровня для дообследования пациента и выработки тактики ведения данного пациента или созвать консилиум из смежных специалистов для решения вопроса о выработке дальнейшей тактики по конкретному пациенту.

6. На основании заключения главного профильного специалиста врач поликлинического звена, к которому прикреплен пациент заполняет форму установленную приказом МЗ от 19 ноября 2012г. за №950н «О формах документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» о включение данного пациента в региональный сегмент Федерального регистра;

7. Для четкой работы в поликлиническом звене с пациентами с установленным орфанным заболеванием рекомендовано маркировать титульный лист амбулаторной карты пациента (основной диагноз, номер в регистре, дата включения в регистр);

8. Для моногенных орфанных заболеваний должно быть 2 профильных главных специалиста: специалист по генетике и специалист по основному клиническому проявлению.

9. Для запуска процедуры выделения денежных средств для закупки препарата необходимого пациенту должен быть утвержден перечень документов, предоставляемый в отдел лекарственного обеспечения.

Список литературы: 1.Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. – Практика, 2011. 1024 с.; 2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. 2007. 448 с.; 3. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ; 4. www.omim.org



текст: Тимуца О.В.
Член Общественной палаты
Республики Татарстан; председатель
правления Ассоциации
синдрома Ретта

ЦЕНТР ДЛЯ ДЕТЕЙ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: МЕЧТА ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

[на примере пациентов с синдромом Ретта]

В России полным ходом идут процессы модернизации здравоохранения, инклюзии в образовании, развития доступной среды, но, к сожалению, дети с синдромом Ретта по-прежнему остаются вне системы образования и реабилитации, диагностика остается труднодоступной, родителям часто говорят: «Мы не знаем, что делать с вашим ребенком».

Большого труда стоит поднимать вопросы маленькой группы детей с этим редким генетическим заболеванием. Выявленных детей всего по России чуть более 350 человек, в то время, как на каждые 10 000 - 15 000 новорожденных девочек приходится одна девочка с синдромом Ретта. Это значит, что в России с синдромом Ретта должно быть, как минимум 3000 девочек и женщин, а есть еще редкие случаи, когда синдром Ретта встречается у мальчиков.

Синдром Ретта (СР) – психоневрологический синдром, характеризующийся тяжелыми дисфункциями, такими как потеря мануальной функции и речевых способностей, когнитивными, коммуникативными, социальными, поведенческими и функциональными нарушениями. Впервые появляется в возрасте от 6 до 18 месяцев, следует за первоначальным относительно нормальным периодом раннего развития. СР считается вторым наиболее частым синдромом, вызывающим множественные нарушения среди девочек после синдрома Дауна. Индивид с СР представляет комплексную клиническую картину, которая требует оценки с использованием междисциплинарного подхода.

Почему нужен центр для детей с синдромом Ретта.

В России отсутствуют центры, куда на обследование и на реабилитацию можно направить ребенка с синдромом Ретта. Подобная ситуация характерна для большинства редких заболеваний, выявляемых в нашей стране. За рубежом часто функции подобных центров берут на себя клиники, или комплексные медико-социально-реабилитационные центры. Они не только работают с пациентами, но являются методической мультидисциплинарной площадкой для обучения специалистов, а также исследовательской базой для сбора научного материала.

В настоящее время не существует лечения для СР, но об-

ратимость признаков СР на моделях мышей во время неоднократных исследований, дают надежду на будущее излечение пациентов с СР. Сегодня, помимо поиска лекарства, наиболее актуальна тема эффективного поддерживающего лечения, так как оно значительно может улучшить симптомы, которые характеризуют синдром. Многочисленные и разнообразные образовательные и терапевтические потребности пациентов с СР, вместе с относительно долгой продолжительностью жизни (до 60 лет), требуют профессионального междисциплинарного подхода. К сожалению, пациенты с СР и их семьи не всегда получают наилучшее возможное лечение и реабилитацию.

Особенности Ретт-центров в разных странах.

Наиболее известные Ретт-центры функционируют в Израиле (Центр синдрома Ретта, Тел Хашомер), Швеции (Ретт-центр в Эстерсун), США (Ретт-центр в Хьюстоне). В качестве примера, считаем важным назвать Центр для людей с редкими заболеваниями как подразделение национальной службы по редким заболеваниям Норвегии (Фрамбу, муниципалитет Ски).

В Израиле центр включает в себя две организации: медицинское отделение в детском медицинском центре Сафра в Тел Хашомер и образовательно-реабилитационную команду. Основная цель Центра - улучшение качества жизни пациентов с СР и их семей. Цели достигаются несколькими путями: улучшая информированность о синдроме Ретта среди населения и врачей, связанных с профессиональными сообществами; оказывая поддержку и консультирование родителей пациентов с СР; оценивая пациентов с СР командой экспертов; снабжая руководствами специалистов в образовании и терапевтов, работающих с пациентами с СР; продвигая и финансируя исследования по СР. Медицинское отделение центра (Ретт клиника) имеет целью оказание разностороннего медицинского обслуживания пациентов с СР и их семей в попытке ответить на их медицинские, терапевтические и образовательные потребности, принимая во внимание уникальные характеристики и требования для каждого ребенка и его семьи. Эти службы направлены на помощь ребенку, чтобы достигнуть оптимального функци-

онирования. Диагностика и оценивание в учреждении проводится следующим образом: консультирование для семьи и других поддерживающих структур; рекомендации и указания для индивидуальной программы; регулярные последующие проверки состояния и программы лечения каждого клиента. Образовательно-реабилитационная команда — это междисциплинарная команда, состоящая из специального учителя, музыкального терапевта, логопеда, терапевта по трудовой терапии и физиотерапевта. Целью этой команды является проведение оценки и оказания помощи по обучению для каждого ребенка в пределах специальных образовательных программ в местах проживания в присутствии персонала и семьи. Команда CP разработала уникальную модель оценки, которая дает ответы на разнообразные потребности пациента с CP.

В Швеции был открыт один из первых в мире Ретт-центров. Центр ведет диспансерный учет детей и взрослых с CP, это почти 300 человек, из них 70 человек – ежегодно проходят курс реабилитации, специалисты центра составляют прогноз и индивидуальную программу реабилитации, дают родителям и специалистам на местах, работающих с детьми, пояснения к ней.

В США несколько Ретт-центров, о них можно прочитать и в научной литературе, и на сайтах общественных организаций. В Ретт-центре Хьюстона под наблюдением находятся, в том числе, и дети из России. Нам видится, что мнение мам детей, которые поделились впечатлениями на форуме сайта Ассоциации rettsyndrome.ru, гораздо интереснее, потому что это взгляд изнутри: «У профессора пациенты от 2 до 65 лет. Все с синдромом РЕТТА должны:

как минимум раз в год делать ЭКГ с отслеживаем Long QT syndrome (синдрома удлиненного интервала) ЭЭГ, посещать стоматолога, ортопеда (для контроля спастичности мышц, сколиозов и т.д.). Бывает, что при Ретта, идут такие нарушения, что ребенок теряет аппетит, либо плохо жует и теряет вес. Приходится вводить спецпитание. Люди с синдромом Ретта не смогут жить одни, им всегда будет требоваться помощь, как дома, так и на улице. Врач сказал, что необходима АГРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ (терапиями они называют занятия с детьми), то есть постоянно: SPEECH THERAPY (логопед и дефектолог плюс коррекционный садик); OCCUPATIONAL THERAPY (терапия занятости, это когда ребенка учат снимать обувь, знаком коммуникации (карточки, жесты, и т.д.) вперемешку с тактильными сенсорными упражнениями, поглаживаниями спец. щеточками, раскачивание на качелях с выполнением упражнений и т.д.); PHYSICAL THERAPY (физическая терапия или ЛФК, не путать с физиотерапией приборами); WATER THERAPY (водная терапия, плавание), цель - расслабить нервную систему ребенку; HYPO THERAPY или THERAPEUTICAL raiding (на выбор - иппотерапия или терапевтическая езда); можно добавить музыкальную терапию». К словам мамы, опубликованной в центре и рекомендациям профессора, добавлю, что в центрах США на учете стоят порядка 4000 человек с CP, которые ежегодно проходят диспансеризацию в Ретт-центрах. Центр в Хьюстоне – единственный Ретт-центр в США.

Фрамбу, Норвежский центр для пациентов с редкими заболеваниями, где разрабатываются, собираются и распространяются междисциплинарные знания для людей с редкими диагнозами всех возрастов и этапов жизни, и их семей, и поставщиков услуг, то есть, специалистов. Начиная свою работу с 1952 года, сегодня это общенациональный центр компетенции для редких заболеваний, финансируемый из федерального бюджета, предоставляющий разнообразные дополнительные к обычным услуги, это - место встречи для семей и специалистов, для детей и взрослых, более чем 120 диагнозов, на протяжении всей жизни.

В ноябре прошлого года на собрании лидеров национальных ассоциаций Синдрома Ретта в Вене были представлены следующие Ретт-центры: Rett clinics in Austria, Rett clinics in UK, Rett clinics in Denmark, Rett clinics in Italy, Rett clinics in Catalonia, Rett clinics in Germany, Rett clinics in France (project and clinical trials), Rett clinics in Sweden, Frambu Resource Centre for Rare Disorders in Norway, Rett clinics in Northern America, - все клиники и центры национальные, то есть работают, преимущественно, на собственный контингент - жителей своей страны.

Каким должен быть Ретт-центр в России.

Наша организация на связи с родителями из разных уголков России, и, почти во всех субъектах ситуация одинаковая: поздняя диагностика, слабая информированность врачей, отказ в реабилитации и обучении, родители один на один остаются со своим ребенком и его проблемой. Ситуация усугубляется с взрослением ребенка, живут такие пациенты долго.

«Ассоциация содействия больным синдромом Ретта» выступила с инициативой по созданию Центра контроля за функциональным состоянием детей с синдромом Ретта на базе НИКИП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России; а также поддержала идею создания Центра реабилитации детей с редкими заболеваниями, в том числе с синдромом Ретта в г. Орёл. Ниже мы приводим в пример функции, которые мог бы взять на себя подобный центр, с описанием процедур и мероприятий согласно стадиям развития заболевания.

Начало.

Новорожденные и дети до двух лет.

Актуально: диагностика, обследования, генетические маркеры, молекулярно-генетические анализы (исследования MECР2), а также «Молекулярное исследование несбалансированных хромосомных микроаномалий методом сравнительной геномной гибридизации (array CGH) – молекулярное кариотипирование» для детей, у которых ранее не была обнаружена мутация типичная для синдрома Ретта. Для прогноза и определения течения заболевания, назначения терапии ребенка также важно знать X-инактивацию хромосомы, а также контролировать предрасположенность ребенка к эпи-приступам, для чего назначается ЭЭГ-мониторинг. Поскольку анализы возможны в основном в Москве, не многие семьи могут «доехать» или «отправить анализ» и получить подтвержденный диагноз «синдром Ретта» для своего ребенка. Получить расшифровку анализа и полноценную консультацию клинициста, все в одном месте





- только в МНИИ педиатрии (и по отзывам родителей и по нашим наблюдениям). Специалисты, работающие в названном центре, имеют длительный и богатый опыт консультаций пациентов с синдромом Ретта с 1991 года.

Регресс. Дети от 2 лет до 4 лет. Самая скоротечная и опасная стадия для ребенка. Длиться может недели и месяцы. Характеризуется потерей ребенком приобретенных навыков, познавательной способности, речи, умения пользоваться руками, нарушением контакта с окружающими, приобретением ручной стереотипии. Могут начаться судороги. Сопровождается бессонницей, затыжными приступами беспокойства. На данной стадии **важно:** контроль за состоянием ребенка со стороны ряда специалистов (педиатр, epileптолог, невролог), компетентные консультации и назначения терапии, препаратов, помощь родителям в организации жизни, лечения и реабилитации ребенка.

Плато. Дети, старше 4 лет. От дошкольного или до раннего школьного возраста, длится годами. Характеризуется снижением интеллектуальной деятельности, нарушением походки, судорогами, плохой прибавкой веса, но улучшением эмоционального контакта. Связанные с названным, проблемы: кифоз, сколиоз, деформация нижних конечностей, дистрофия, проблемы с желудком, атаксия, апраксия, другие проблемы. Соответственно, за состоянием ребенка с синдромом Ретта нужно постоянно наблюдать следующим специалистам: epileптолог, невролог, ортопед, хирург, гастроэнтеролог, диетолог, пульманолог, психолог, офтальмолог, подростковый гинеколог, другие. Нужен постоянный контроль за ухудшением/изменением функционального состояния ребенка с синдромом Ретта.

Завершающаяся стадия.

Взрослые дети. Четвертую стадию принято называть – терминальная - представляет собой прогрессирование двигательных нарушений. Дети становятся обездвиженными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации (сколиоз), у ряда больных развивается кахексия. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятками лет. Несколько исследований продолжительности жизни больных с СР в США, Канаде и Австралии показали, что до 20-летнего возраста доживают около 80% женщин с синдромом Ретта, до 35 лет – 75%, а до 50 лет- 50%. При СР описана внезапная смерть, и среди возможных ее причин часто рассматривается синдром удлиненного интервала QT. На этой стадии понадобится контроль такого специалиста (помимо ранее названных), как кардиолог, а также, службы паллиативной помощи.

Ежедневно в мире рождается около 180 тысяч девочек, каждая 12 – с СР. Уже сейчас в Ассоциации зарегистрировано 166 семей, воспитывающих детей с СР из разных субъектов России (сайт Ассоциации rettsyndrome.ru просма-

тривают в 83 городах РФ, и в 110 странах мира, согласно статистике сайта), а диагноз ставят до 50 детям в год только в России, очевидно, что востребованность специального центра очевидна. Детей с синдромом Ретта в России должно насчитываться более 3000.

Алгоритм контроля за функциональным состоянием пациентов с СР может осуществляться следующим образом:

1). Направление на генетический анализ крови (дистанционно, оплачивается ОМС, направляет первичное звено, или медико-генетическая лаборатория по месту проживания ребенка);

2). Консультация клинициста. После получения результата анализа, Минздрав (облздрав, крайздрав) должен выделить квоту и направить ребенка на обследование в Центр по редким заболеваниям (центр СР), где ребенок пройдет все назначения клинициста, и родители получают его заключение, прогноз и рекомендации;

3). Один раз в полгода (до 7-летнего возраста ребенка), и, 1 раз в год до конца жизни, ребенок (взрослый) с СР посещает Центр по редким заболеваниям (центр СР). В посещение должно входить: консультации специалистов (в зависимости от возраста – определенный набор специалистов). Госпитализация в течении 2 недель с родителями.

Можно ли ожидать, что в ближайшее время центр для пациентов с редкими заболеваниями, включая СР, в том виде, каком представила его наша организация, будет в России?

Надежда есть, мы получили ответ из МЗ РФ: «В 2015 году МЗ РФ совместно с профессиональным сообществом российских генетиков разработало проект Концепции оказания ранней помощи детям с генетическими отклонениями (далее - Концепция), в том числе и с синдромом Ретта..... Целесообразно рассмотреть возможность организации единого национального научно-клинического специализированного федерального государственного учреждения для оказания медицинской помощи больным с врожденными и наследственными заболеваниями для наиболее полной диагностики, включающей клиничко-лабораторные и инструментальные исследования, лечение на основе новейших технологий, а также разработки новых этиопатогенетических способов лечения наследственной патологии». Психосоциальное сопровождение семьи, в которой воспитывается ребенок с генетическими отклонениями, в том числе, консультирование семьи и внедрение системы образования родителей детей с генетическими отклонениями, организация развивающей среды для детей раннего возраста, выявление специальных образовательных потребностей детей с нарушением развития в той или иной сфере, создание условий для их обучения являются одной из приоритетных задач Концепции».



Синдром Ретта

Мировой конгресс. Май 13-17, 2016 | Казань
Вместе поднимаем над мечтой

ДРУЗЬЯ!

Приглашаем Вас и членов Ваших организаций принять участие в работе Мирового Конгресса по синдрому Ретта, который пройдет в Казани 13-17 мая 2016 года!

Это уникальное событие проходит один раз в четыре года и впервые состоится в России! Оно соберет в одном месте ученых, специалистов (врачей, педагогов, психологов, социальных и медицинских работников, реабилитологов), родственников пациентов с синдромом Ретта и других редких заболеваний. Состоятся научные секции и симпозиумы, профессиональные и родительские школы.

Во время конгресса планируются консультации для родителей детей с синдромом Ретта ведущими специалистами по синдрому Ретта со всего мира.

Подробности на сайте конгресса: www.worldcongress2016.rettsyndrome.ru



Заметки на полях: ОРФАННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ



текст: **Беляков Д.В.**

**Исполнительный директор
МРБООИ «Союз пациентов и пациентских
организаций по редким заболеваниям»**

Программа 7 нозологий

⦿ В России продолжает триумфально шествовать программа «Семь Нозологий», результатами которой, благодаря регулярным, прозрачным федеральным закупкам лекарственных средств, удалось добиться значительного улучшения состояния здоровья пациентов, в том числе с четырьмя редкими заболеваниями. Программа позволила динамично увеличить количество пациентов, участвующих в программе, за счет оптовых закупок, посредством централизованных торгов, снизить стоимость партии лекарств, а следовательно, экономить ресурсы, также программа способствует ускорению процесса импортозамещения в области лекарственных средств. За годы работы программа позволила: создать уникальную для России систему мониторинга эффективности лечения на базе ведущих федеральных лечебных учреждений, таких как: «Гематологический научный центр»; «Научный центр здоровья детей» и другие ведущие клиники; регламентировать процедуру защиты заявок, которая позволяет, в соответствии с медицинскими заключениями экспертов ведущих клиник, сформировать верные потребности в лекарственных средствах в масштабах всей страны и запланировать необходимый бюджет на несколько лет вперед. Программа работает при полной удовлетворенности пациентского и медицинского сообществ, а также при полной поддержке региональных органов власти.

24 редкие нозологии...

⦿ Что же происходит со второй частью пациентов, заболевания которых были включены в другую программу - «Двадцать четыре нозологии», согласно которой финансирование лечения, зачастую превышающего миллионы рублей, возложено на исполнительную власть субъектов федерации? Во многих социально ответственных субъектах РФ пациенты начинают получать лечение на основании решений врачебных комиссий по месту жительства в срок от 6 до 9 месяцев. Но в то же время, орфанные пациенты во многих регионах, особенно взрослые, сталкиваются с административными препонами по срокам начала терапии и перерывами в лечении. Включаются механизмы давления на врачей и рядовых администраторов системы здравоохранения. Некоторые регионы вводят собственные процедуры доступа к лекарственному обеспечению с требованием проведения длительной процедуры обследований, зачастую откладывающей начало жизненно важной терапии на неопределенный срок...Нередки случаи перерывов в лечении, когда терапия уже начата, хотя при некоторых заболеваниях они крайне противопоказаны и влекут за собой негативные последствия, которые существенно снижают уровень жизни пациента, подчас инвалидизируя его больше, чем само заболевание до начала терапии; у высокопоставленных чиновников таких регионов один ответ: - «Они слишком дорого стоят и у нас нет денег». Проверить есть ли у них деньги мы, как пациентское сообщество, не можем, но требуем выполнять нормы законодательства, часто в судебном порядке. К сожалению, письма из МЗ РФ и Росздравнадзора, по факту, для региональной исполнительной власти в области здравоохранения имеют лишь рекомендательный характер... Я не знаю ни одного примера, когда за не обеспечение пациента орфанника лекарственным средством, то есть невыполнение норм законодательства, которое собственно чиновник и призван выполнять и контролировать, кто-либо из чиновников был наказан или



снят с должности. Есть закон, но при отсутствии денег - чиновники по умолчанию не стремятся его выполнять, и при этом с ними ровным счетом ничего не происходит. Следует отметить, что региональные власти за последние два года неоднократно писали запросы в отношении возможностей осуществления централизованных закупок этих препаратов. Само Министерство здравоохранения РФ неоднократно направляло запросы в Правительство. В 2014 году Президент давал поручение в отношении решения данного вопроса, но к сожалению, видимо более насущные вопросы не позволили Правительству решить данный вопрос. Спасибо Минздраву РФ за инициацию необходимости отправки средств в регионы в 2015 году для снижения нагрузки на регионы при закупке лекарственных средств, в том числе и орфанников - это все-таки временно решило ситуацию в том году. Но нет никаких гарантий наличия такой возможности в 2016 году. Действительно, стоимость лечения группы орфанных пациентов в одном взятом регионе может составлять от пяти до тридцати процентов годового бюджета региона на лекарственные средства для льготной категории граждан, и эта нагрузка достаточно велика. Стоимость одного рецепта по «Орфанной Региональной Программе «24 нозологии» в 10 раз превышает стоимость 1 рецепта «Федеральной Программы «7 нозологий» - логично было бы снять такую нагрузку с региональных бюджетов и с учетом социальной значимости редких заболеваний взять вопрос под особый контроль путем создания федеральной программы по редким заболеваниям. С помощью этой инициативы получится сократить количество аукционов, лиц, принимающих решения, и через федерального заказчика осуществлять закупки лекарственных препаратов, экономя на процедурах торгов, торгуясь с поставщиками напрямую, закупая препараты не для одного-двух пациентов с конкретным редким заболеванием, как происходит сейчас с отделами лекарственного обеспечения каждого региона РФ, а для десятков и для сотен орфанных пациентов централизованно. Почему не воспользоваться тем самым опытом, который в России уже есть, и не начать расширять программу 7 нозологий, которая действительно доказала свою эффективность и экономическую целесообразность? Если уж экономить, о чем собственно приходится сейчас думать, то как раз таким путем. Мы не можем как страусы сунуть голову в песок и считать что здесь все в порядке. Есть законы, созданные при участии МЗ РФ и принятые ГД, а дальше регионы должны где-то найти деньги... - они их не найдут... - пациенты будут страдать, продолжать инвалидизироваться и даже умирать. Нужна федеральная программа по редким заболеваниям! Неважно в рамках имеющейся или отдельной, но только это позволит оказать квалифицированную своевременную помощь, и, если уж это сейчас так актуально, сэкономить государственные средства. Почему этого не происходит непонятно - видимо размытые по субъектам 7 - 10 млрд рублей не так заметны глазу, или это экономия на редких пациентах, которые не получают лечение в депрессивных для орфанников регионах, или экономия от перерывов в лечении, которые также часто случаются во многих регионах по различным причинам. Понятных ответов на наши ПОЧЕМУ на данный момент у нас нет. Если нужны деньги - то можно заранее просчитать объемы, при наличии системы учета, сложившейся в рамках программы «7 нозологий», и «практически каждого пациента подобрать». С учетом четких показаний для лечения, вряд ли эта стоимость будет выше текущих затрат, косвенно лежащих на федеральный бюджет за счет субвенций регионам. Если нужны законы - то, по моему, именно в настоящее время законы должны и могут быть созданы.

Система допуска к высокочатратной терапии

Кроме финансирования, конечно, же нужна система критериев допуска к высокочатратной терапии, определение федеральных орфанных центров, наличие группы специалистов экспертов, ответственных за конкретные группы заболеваний, ревизия, в конце концов, имеющегося регистра пациентов, находящихся на лечении за счет государственного счета, с целью определения эффективности и продолжения целесообразности проводимой терапии. При этом, эта ревизия должна быть проведена специалистами-экспертами, как правило, федеральных клиник, имеющих практический опыт ведения и наблюдения как минимум десятков таких пациентов. Появившиеся практика в 2015 году, когда даже на защите заявок по программе 7 нозологий в Министерстве здравоохранения появляется генетик из региона, отдаленно имеющий представление о редком заболевании и, появившийся в числе экспертов по настойчивой просьбе заинтересованных лиц, должна быть исключена. Как известно, в настоящее время по закону назначение дорогостоящего лечения, в том числе превышающее 10 миллионов рублей на одного пациента, может быть сделано врачебной комиссией по месту жительства. При этом врачи на местах могут впервые столкнуться с этим заболеванием, требующим мультидисциплинарного подхода и не иметь опыта ведения таких пациентов. В то же время есть профессиональные команды врачей экспертов в федеральных центрах, аккумулирующих в течение многих лет опыт ведения орфанных пациентов, что является одним из самых ценных факторов успеха ведения сложного орфанного пациента. При этом, по закону, решение консилиума Федеральной клиники для врачей в регионах несет лишь рекомендательный характер. Исходя из здравого смысла многие врачи в субъектах прислушиваются к мнению федеральных клиник, но есть и случаи полного игнорирования или неприятия этих решений. Отделениям орфанных заболеваний федеральных центров, врачам экспертам, имеющим опыт ведения наших трудных пациентов, требуются доработки законодательной базы, официально позволяющие регионам руководствоваться назначениями федеральных клиник при принятии решения о начале высокочатратной терапии. Такие решения необходимы как в интересах пациентов, получающих в федеральном центре квалифицированную помощь практических специалистов, так и в интересах государства, позволяющего осуществлять беспристрастный подход в ведении пациентов. Нужен статус орфанного центра, признанный МЗ РФ, рекомендации которого или, может быть, рекомендации нескольких профильных центров, которые будут учитываться при назначении той или иной высокочатратной терапии. «ГНЦ», «НЦЗД», «1-ый Мед» могут быть заслуженно первыми кандидатами с таким статусом. Клиническая диагностика, мониторинг лечения, ответственность за назначение высокочатратной терапии, проведение клинических исследований, обучение и распространение знаний среди практикующих врачей могут быть основными задачами таких центров. В отсутствие глобальной системы существуют перегибы на местах - длинная непрозрачная процедура доступа к лечению, о которой уже шла речь выше, в итоге: для того чтобы начать терапию, необходимо направиться на консультации к большому числу различных узких специалистов, Такой подход в регионах, по нашему мнению, обусловлен экономической необходимостью отложить начало лечения на как можно более поздний



срок - вот такая вот экономия на здоровье получается. Преуспели в этом и Нижний Новгород, и Татарстан, и другие регионы, которые просто чинят самоуправство в этой сфере, и рекомендательные письма из МЗ РФ их просто «не волнуют». Необходимы письменные документы: по регламентации постановки на лечение пациента; маршрутизации пациента с впервые поставленным диагнозом, с указанием сроков принятия решения (выраженных в календарных днях) о лечении или об отказе в лечении с обоснованием. При этом следует отметить, что введение «Единой системы критериев допуска к высокотратной терапии» снизит нагрузку на систему ОМС путем сокращения ненужных многочисленных консультаций и освободит время для пациентов возможно с менее редкими заболеваниями, средства же от экономии в бюджете ОМС можно будет направить в федеральный фонд по закупке высокотратных лекарственных средств.

Эксперты по редким заболеваниям

Федеральных специалистов по редким заболеваниям тоже нельзя ставить в один ряд. Есть эксперты и клиники у которых сложился ценный для страны опыт ведения редких пациентов с конкретной нозологией, а есть просто «гастролеры», почувствовавшие «золотую жилу» и начавшие «гастроли» по всей России. Доходит до абсурда, когда профессор из Санкт Петербурга - педиатр и генетик – ездит по регионам и осуществляет назначение фермент-заместительной терапии взрослым пациентам... причем в одном случае в Крыму этим летом, с целью лоббирования интересов одной компании, она корректирует дозировку препарата, которым уже лечится пациент, увеличивая ее в два раза от рекомендованной в инструкции и тем самым просто экономически переключает пациента с одной терапии на другую. У доктора нет опыта использования этого препарата, просто, как она сказала, она прочитала в одной иностранной статье, что такой эксперимент проводили. Не думаю, что этот доктор неосознанно или по собственной инициативе предпринимал такие действия.. Для исключения таких ситуаций в будущем необходимо четко определить: кто такой врач эксперт по редкой патологии, в чем его ответственность с учетом специализации, каковы последствия таких поступков для врача как профессиональные (административные), так уголовные.

Влияние фармацевтических компаний

Есть на орфанном рынке и примеры прямого влияния представителей фармкомпаний. Люди, которые пришли на работу в орфанные компании, видимо из большой фармы, привыкли продвигать продукцию через врачей, рассказывая им про преимущества и недостатки своего препарата. Но когда те же приемы используются для продвижения продукции через пациентов на орфанном рынке – это выглядит совсем странно. Истории, когда орфанные пациенты, находящиеся под влиянием фармкомпаний, судятся за конкретный препарат фермент-заместительной терапии, когда в Министерство здравоохранения региона уже купило ему похожий препарат, рекомендованный врачами, увы не единичны. История, которая потрясла меня до глубины души, – когда представитель компании, представившись генетиком из Москвы, рассказывала маме пациента, что та терапия, которую получает ее сын, является низкодозной и весьма небезопасной ввиду сомнительного пути производства, и она уже договорилась с местным генетиком, у мальчика 30 лет, уже получающего терапию, теперь будет отличный высокодозный

другой препарат сначала по линии гуманитарной помощи, а затем и по закупке региональным МЗ. Странно, но так все и случилось, девушка из фармфирмы договорилась успешно. Необходимы законодательно закрепленные механизмы предотвращения такого прямого продвижения дорогостоящих лекарственных средств через пациента, который в силу своего образования не может критически оценить предоставленную информацию. Необходимо закрыть лазейки для такого неэтичного продвижения медикаментов на рынке. Необходимо законодательно убрать пациента с тяжелым инвалидирующим заболеванием из системы продвижения и складывающихся практик продвижения лекарственных средств на российском рынке. Кстати, в Европейских странах, такой закон, запрещающий представителям фармацевтических компаний напрямую взаимодействовать и воздействовать на пациента был принят много лет назад, что обезопасило пациентов от такого рода «влияния».

Кто ответственный?

В самом Министерстве здравоохранения РФ традиционно за «орфаны» отвечал отдел материнства и детства. Но позвольте, более 50% пациентов - это взрослые и кто за них отвечает? Говорят, что главные специалисты, но ведение многих орфанных пациентов с полиорганным поражением находится на стыке разных специальностей, да и у главных специалистов много забот по решению вопросов пациентов с распространенными заболеваниями. В нашей стране, почему-то, принято адресовать вопросы по редким заболеваниям к генетикам. Очевидно, что создание системы скрининга, лабораторной диагностики и генетического консультирования - это достаточно объемные задачи для решения в масштабах нашей страны. Почему-то эта ответственность распространилась и на клинические рекомендации, лекарственные препараты для лечения редких заболеваний и все остальные вопросы, в том числе клинические вопросы, касаемые редких пациентов... На данный момент в Министерстве здравоохранения РФ нет человека, который бы в полном объеме владел информацией о проблемах орфанных пациентов в России, в том числе и взрослых пациентов с редкими заболеваниями... и имел возможности решать эти проблемы.

Незарегистрированные лекарственные препараты...

К счастью для пациентов с редкими заболеваниями в мире появляются новые лекарственные средства для лечения разных заболеваний. К сожалению, не все они, по разным причинам, появляются на российском фармацевтическом рынке. Очевидная потребность в применении, часто по жизненным показаниям и, как говорится, на безальтернативной основе (поскольку нет ни дженериков, ни альтернатив иного лечения) незарегистрированных лекарственных средств. Существующее законодательство в России четко регламентирует процедуру ввоза незарегистрированного лекарственного средства, а значит, определяет возможности его оборота на территории РФ. Но вот, осуществление закупки такого препарата, к сожалению, даже по жизненным показаниям для больных детей-инвалидов, в некоторых регионах вызывает недоумение и ведет к бездействию. В некоторых случаях ситуацию удастся решить только путем судебных исков, в которых наша организация «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» вынуждена помогать обратившимся пациентам с редкими заболеваниями.



**ПЕРВАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО
ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИИ** в Общественной палате РФ
(2-4.07.2015г.): Резолюция

Организатор: Межрегиональная Общественная Организация «Межрегиональный центр помощи больным аниридией «Радужка». **При поддержке:** Комиссии Общественной палаты Российской Федерации по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни (www.oprf.ru); МРБООИ «Союза пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» (www.spirorcz.ru); Медцентра «Город Детства» (www.mcgd.ru); Европейской Федерации аниридийных ассоциаций «Аниридия Европа» (www.aniridia.eu).

Список участников доступен на сайте организатора.

Вводная часть: Проблемы пациентов с различными редкими заболеваниями схожи. Это нехватка ресурсов для диагностики и лечения, недостаток информации у врачей, проблемы с лекарственным обеспечением. В любой стране мира пациент с редким заболеванием является индикатором системы здравоохранения в регионе и нуждается в пристальном внимании со стороны врачей и администраторов. За последние годы в области оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями в РФ можно отметить ряд положительных изменений. Прежде всего, были приняты законы, позволяющие создать основы для диагностики и лечения пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями в России. Получили законодательное закрепление определение понятия «орфанные заболевания», источники финансирования для лечения редких (орфанных) болезней, процедура, регламентирующая упрощенную регистрацию препаратов для лечения редких заболеваний. Так, в мае 2014 года Аниридия была официально включена в перечень редких (орфанных) заболеваний РФ. Но, несмотря на это пациенты с аниридией в России, в том числе дети, продолжают оставаться ущемленной группой населения.

Особенности аниридии, проблемы: Аниридия - это редкое врожденное генетическое заболевание, основной признак которого отсутствие радужной оболочки глаза. В 80% случаев аниридия вызвана мутациями в гене PAX6, который отвечает за развитие глаза, нервной системы и поджелудочной железы. Офтальмологические проявления аниридии выражаются светобоязнью, нистагмом, сильным снижением остроты зрения, с возможной дегенерацией роговицы, катарактой, глаукомой и другими проблемами глаза. Кроме того, аниридия может сопровождаться патологией других органов и систем, таких как нервная, мочеполовая, эндокринная, пищеварительная, а также проявляться как часть синдромов: WAGR синдром (нефроblastoma, аниридия, патологии мочеполовой системы, умственная отсталость), Гиллеспи синдром (аниридия, мозжечковая атакия, умственная отсталость).

Решения: 1. Научному комитету МОО «МЦПБА «Радужка»: Разработать Клинические рекомендации по аниридии и предоставить их для утверждения Главному внештатному специалисту по офтальмологии МЗ РФ и Главному внештатному специалисту по медицинской генетике МЗ РФ для последующего утверждения в Минздраве РФ; В клинические рекомендации необходимо включить следующие пункты: **а) Мультидисциплинарный подход** > С учетом специфики заболевания обязателен мультидисциплинарный подход в диагностике и ведении пациентов с аниридией. В наблюдении аниридийного пациента должны участвовать как врачи-офтальмологи, так и генетики, эндокринологи (у пациентов с аниридией может быть ожирение, сахарный диабет, воспаление поджелудочной железы, панкреатит), неврологи (пациенты с аниридией часто страдают от нарушений сна, у них может быть обострено или нарушено восприятие запахов и звуков, аутизм), тифлопсихологи и тифлопедагоги. Основная «внеглазная» проблема у пациентов с аниридией - высокая вероятность возникновения злокачественной опухоли почек (опухоль Вильмса). Поэтому таким пациентам необходим генетический анализ FISH для исключения или подтверждения возможного возникновения опухоли, а до тех пор, пока анализ не будет готов, каждые 3 месяца контролировать состояние почек при помощи УЗИ или МРТ; **б) Показания к хирургическому вмешательству** > Ведущие мировые офтальмологические клиники, специализирующиеся на ведении пациентов с аниридией считают, что основной проблемой заболевания является отсутствие радужки, а другие офтальмологические поражения, такие как глаукома (страдают 45-75% пациентов с аниридией), кератопатия (подвержены 65-95% пациентов с аниридией), катаракта, гипоплазия

зрительного нерва. Поэтому детскому офтальмологу при ведении пациента с аниридией необходимо в тесном контакте взаимодействовать с офтальмологами, специализирующимися на лечении глаукомы, катаракты и поражениях роговицы. Поскольку любое хирургическое вмешательство на органах зрения у пациентов с аниридией имеет очень специфическую реакцию, вплоть до полной потери зрения из-за аниридийного фиброза, необходимо: максимально избежать хирургических методов лечения глаз (за исключением экстраокулярной хирургии) настолько долго, насколько это возможно; хирургические вмешательства на «аниридийном глазу» могут быть продиктованы только жесткой необходимостью; **в) Имплантация искусственной радужки** > В соответствии с международными стандартами ведения пациентов с врожденной аниридией, имплантация искусственной радужки у таких пациентов нецелесообразна, поскольку не дает существенного улучшения зрительных функций и создает риск развития аниридийного фиброза, вторичной глаукомы и поражения роговицы. К сожалению, сложившаяся практика ведения пациентов с аниридией в ведущих федеральных офтальмологических клиниках Российской Федерации, все еще позволяет проведение таких нецелесообразных вмешательств, что идет вразрез с международными рекомендациями ведения этого заболевания и может привести к тяжелым последствиям, грозящим пациентам полной слепотой; **г) Основные задачи офтальмолога при наблюдении пациентов с аниридией** > Основными задачами офтальмологов при наблюдении пациентов с аниридией должны стать: Частота осмотров пациентов с аниридией офтальмологом на первых двух годах жизни должна быть не реже, чем раз в 3-4 месяца, в возрасте от 2-х до 18 лет - каждые полгода, для взрослых пациентов - раз в год и чаще, в зависимости от глазных проблем; Измерять внутриглазное давление пациенту с аниридией каждые 3 месяца. В случае выявления повышенного внутриглазного давления, контроль должен осуществляться так часто, как это необходимо, но не реже чем раз в три месяца. Желательно избегать измерения внутриглазного давления тонометром Маклакова и другими видами аппланационной тонометрии, особенно у пациентов с кератопатией, так как они могут травмировать роговицу. В качестве альтернативы рекомендуется осуществлять контроль внутриглазного давления при помощи rebound - тонометрии (международный стандарт - тонометр Icare); Коррекция у пациентов с аниридией аномалии рефракции должна осуществляться с самого раннего возраста. При необходимости нужно использовать окклюзию; Не использовать инъекции антиоксидантов, витаминов и других препаратов пара и ретро - бульбарно; Не использовать различные виды «стимулирующего» лечения и физиотерапию для глаз; **д) Профилактика и лечение кератопатии у пациентов с врожденной аниридией** > Очень важно начать профилактику и лечение кератопатии на ранних стадиях, еще до того, как она начнет прогрессировать. Для этой цели можно использовать лубриканты, а также гели и мази (типа декспантенола), они должны быть без консервантов и фосфатов; В связи с высоким риском у пациентов с аниридией ранней кератопатии не рекомендуется выписывать таким пациентам контактные линзы. Исключение составляют жесткие склеральные терапевтические линзы; **е) Использование специальных очков** > В целях защиты роговицы от ультрафиолета, ветра и пыли, а также профилактики светобоязни выписывать пациентам с аниридией солнцезащитные очки с блокировкой ультрафиолетовых лучей и поляризацией для ношения на улице в солнечную погоду и очки с поляризацией и подобранными диоптриями для ношения внутри помещения; **ж) Необходимые средства реабилитации** > Большая часть пациентов с аниридией - пациенты с низким зрением, поэтому очень важно снабжение таких пациентов необходимыми средствами реабилитации с самого раннего возраста и регулярное консультирование их у специалистов - тифлопсихологов и тифлопедагогов; **з) Снабжение пациентов с аниридией необходимыми лекарственными препаратами** > В связи с тем, что любые капли и гели, используемые пациентами с аниридией, не должны содержать консервантов и фосфатов, есть необходимость в появлении на территории РФ некоторых медикаментов: CORNEREGEL EDO и БЕПАНТЕН АЙ / AUGEN.

РОССИЙСКОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ
ОБЩЕСТВО ПОМОЩИ И ПОДДЕРЖКИ
АНИРИДИЙНЫХ БОЛЬНЫХ
ANIRIDIA.RU

ОБЗОР ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ПО ПРИЗНАНИЮ ЛИЦА ИНВАЛИДОМ



текст: Глеб Дмитриев
Координатор проектов, юрист
МРБООИ «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»

Основные нормативно правовые акты по вопросу признания лица инвалидом которыми необходимо руководствоваться.

Федеральный закон от 24.11.1995 №181-ФЗ "О социальной защите инвалидов в Российской Федерации"; Закон Российской Федерации от 27.04.1993 №4866-1 "Об обжаловании в суд действий и решений, нарушающих права и свободы граждан"; Постановление Правительства Российской Федерации от 20.02.2006 №95 "О порядке признания лица инвалидом"; Приказ Минтруда России от 29.09.2014 № 664н.

Условиями для признания лица инвалидом являются: *Нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами; Ограничение жизнедеятельности - полная или частичная утрата гражданского способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью; Необходимость в мерах социальной защиты включая реабилитацию.*

Стойкость функциональных нарушений определяется разными факторами: *Клинической формой заболевания: врожденная патология (врожденные пороки развития, наследственная и хромосомная патология, последствия перинатальных повреждений) имеют стойкий характер нарушений различных функций организма; в этих случаях ориентируются также и на клинический прогноз; Длительностью течения заболевания: многие хронические заболевания у детей развиваются как результат перенесенных острых патологических состояний, и для оценки хронизации используется срок - 6 месяцев, который так же может быть использован в качестве ориентировочного критерия стойкости нарушения функций организма.*

В приказе Минздрава России от 30.12.2003 №621 отражена практика оценки состояния здоровья детей в виде градации уровня здоровья.

К 1 группе здоровья относят практически здоровых детей, ко 2 группе - детей с функциональными нарушениями без четко очерченной хронической патологии - состояние предболезни, например функциональное расстройство желудка, гипертрофия небных миндалин, часто болеющие дети и др., к 3 - дети с хронической патологией в стадии ремиссии и компенсации, к 4 - пациенты с хроническими вялотекущими заболеваниями с редкими обострениями и субкомпенсацией, к 5 - дети с хронической декомпенсированной патологией и частыми обострениями.

С 23 декабря 2014 года были введены новые классификации и критерии установления инвалидности, разработанные Минтрудом России с учетом положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

Самым важным в новых критериях является привязка заболеваний к международной классификации болезней (МКБ 10) и фиксация процента ограничения жизнедеятельности применительно к каждому заболеванию. Степень выраженности стойких нарушений функций организма, которые определяют группу инвалидности, оценивается в процентах.

Согласно этой классификации и критериям выделяются 4 степени стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

1 степень - стойкие незначительные нарушения функций организма человека (количественная система оценки 1 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, устанавливается в % в диапазоне от 10 до 30 %);

2 степень - стойкие незначительные нарушения функций организма человека (количественная система оценки 1 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, устанавливается в % в диапазоне от 40 до 60 %);

3 степень - стойкие незначительные нарушения функций организма человека (количественная система оценки 1 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, устанавливается в % в диапазоне от 70 до 80 %);

4 степень - стойкие незначительные нарушения функций организма человека (количественная система оценки 1 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, устанавливается в % в диапазоне от 90 до 100 %).

Обжалование решения МСЭ

Существует два способа обжалования решения МСЭ - внесудебный и судебный. Выбор способа обжалования зависит от вашего усмотрения и от типа бюро МСЭ, решение которого будет обжаловаться. Решение Федерального бюро МСЭ может быть обжаловано только в суд. Решение главного бюро МСЭ по субъекту РФ может быть обжаловано в Федеральное бюро МСЭ и (или) в суд. Решение бюро (является филиалом бюро МСЭ по субъекту РФ) может быть обжаловано в главное бюро МСЭ и (или) в суд (п. п. 42-46 Правил признания лица инвалидом, утв. Постановлением Правительства РФ от 20.02.2006 N 95).

Способ 1. Обжалование во внесудебном порядке

Для обжалования во внесудебном порядке решения бюро или главного бюро рекомендуем придерживаться следующего алгоритма.

Шаг 1. Составьте письменное заявление (жалобу).

Обратите внимание на то, что написать данное заявление вправе только лицо, в отношении которого проводилась МСЭ, либо его законный представитель (п. п. 1, 42, 45 Правил).

Жалоба должна содержать (п. 146 Административного регламента, утв. Приказом Минтруда России от 29.01.2014 N 59н): *наименование бюро либо главного бюро МСЭ, а также Ф.И.О. его специалистов, действия (бездействие) которых обжалуются; сведения о заявителе - Ф.И.О., место жительства, номер телефона, адрес электронной почты (при наличии) и почтовый адрес; сведения об обжалуемом решении бюро либо главного бюро; доводы, на основании которых заявитель не согласен с решением МСЭ или действиями его должностных лиц.*

Если жалобу подает представитель лица, в отношении которого проводилась МСЭ, к ней нужно приложить доверенность.

Шаг 2. Подайте заявление об обжаловании в соответствующее бюро.

Срок для обжалования решения бюро и главного бюро составляет месяц с момента принятия спорного решения (п. п. 42, 45 Правил). Заявление об обжаловании решения бюро подается либо в бюро, проводившее МСЭ, либо в главное бюро соответствующего субъекта РФ. Заявление об обжаловании решения главного бюро

Для обжалования решения соответствующего бюро в суде рекомендуем придерживаться следующего порядка действий.

Шаг 1. Составьте административное исковое заявление об оспаривании решения соответствующего бюро и подготовьте необходимые документы.



Независимо от того, предъявите ли вы дополнительно требования компенсации морального вреда или нет, судебный процесс будет проходить по правилам административного судопроизводства. Компенсация морального вреда может быть взыскана при условии удовлетворения основного требования административного искового заявления.

В административном исковом заявлении об оспаривании решений бюро (главного бюро или Федерального бюро) следует указать (ст. ст. 125, 126, 220 КАС РФ): *наименование суда, в который подается заявление; наименование административного истца, подающего административное исковое заявление, и его место жительства, наименование представителя и его адрес, если заявление подается представителем, с обязательным указанием сведений о наличии у него высшего юридического образования, а также номера телефонов, факсов и электронной почты истца и его представителя; наименование административного ответчика (бюро, главного бюро, Федерального бюро), его место нахождения; какие решения, действия (бездействие) должны быть признаны незаконными, какие права и свободы лица нарушены этими решениями, действиями (бездействием); обстоятельства, на которых основаны требования, и доказательства, подтверждающие эти обстоятельства; перечень прилагаемых к заявлению документов: К административному исковому заявлению нужно приложить (ст. 55, ч. 8 ст. 57, ст. 126, ч. 3 ст. 220 КАС РФ): копию ответа из вышестоящего органа (если имело место внесудебное обжалование); уведомления о вручении другим лицам, участвующим в деле, копий административного искового заявления со всеми приложениями или копии административного искового заявления по числу административных ответчиков, заинтересованных лиц и прокурора; копию заявления; документ, подтверждающий уплату госпошлины, размер которой в общем случае составляет 300 руб. (пп. 7 п. 1 ст. 333.19*

НК РФ); доверенность или иной документ, удостоверяющий полномочия представителя заявителя; сведения, подтверждающие факт принятия оспариваемых решений, совершение оспариваемых действий или бездействия.

Обратите внимание!

В силу пп. 2 п. 2 ст. 333.36 НК РФ и с учетом п. 3 ст. 333.36 НК РФ от уплаты госпошлины по данной категории дела освобождаются заявители, являющиеся инвалидами I и II групп.

При наличии требований о дополнительной компенсации вреда подается исковое заявление. В исковом заявлении должна быть указана, помимо вышеперечисленных сведений, цена иска - требуемая к взысканию сумма, а также ее расчет (ст. 131 ГПК РФ).

Шаг 2. Подайте административное исковое заявление вместе с комплектом документов в суд.

Для обращения в суд с жалобой на решения, действия (бездействие) бюро МСЭ установлен срок не более трех месяцев со дня, когда гражданину стало известно о нарушении его права (ст. 22, ч. 3 ст. 24, ст. 219 КАС РФ).

Данные дела подведомственны судам общей юрисдикции и подсудны районным судам. Вы вправе самостоятельно выбрать местонахождение соответствующего суда: *либо по месту нахождения ответчика; либо по месту своего жительства.*

Шаг 3. примите участие в судебном заседании.

Суд должен рассмотреть заявление в течение месяца (ч. 1 ст. 226 КАС РФ).

По результатам рассмотрения административного искового заявления может быть принято одно из двух решений (ст. 227 КАС РФ): *об удовлетворении полностью или в части заявленных требований и об обязанности административного ответчика устранить нарушение прав административного истца; об отказе в удовлетворении административных исковых требований.*

Иллюстрация Howard McWilliam



Мы - пациенты с болезнью ГОШЕ



текст: Юрий Карасев
Исполнительный директор общественной организации «Союз пациентов с болезнью Гоше»

Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также Приказом Минздрава №162н от 4 апреля 2008 года "О порядке ведения федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью гоше,

миелодисплазией, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей" закреплено понятие «редкие (орфанные) заболевания – это заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения».

Одним из таких редких заболеваний является болезнь Гоше – это наследственное заболевание, развивающееся в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, которая приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях, включая селезенку, печень, почки, лёгкие, мозг и костный мозг, что впоследствии в тяжелых случаях приводит к инвалидизации и ухудшению качества жизни.

Благодаря законодательным актам все пациенты с болезнью



СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

www.gaucher.su | www.lbn-disease.ru

Гоше в России обеспечиваются необходимыми лекарственными препаратами в полном объеме в течении многих лет (с 2008 года) за счет ежегодных федеральных закупок.

На базе Научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ Гематологического научного центра Министерства здравоохранения РФ под руководством д.м.н., проф. Лукиной Е. А. стало доступным получение высококвалифицированной медицинской помощи взрослым пациентам с болезнью Гоше. К сожалению квалифицированную медицинскую помощь пациенты с этим редким заболеванием не имеют возможности получить по месту жительства, так как в регионах, в силу редкости заболевания и наличия в регионе единичных пациентов с таким диагнозом, отсутствуют специалисты по данному заболеванию. В Гематологическом центре, благодаря грамотно выстроенной программе по обследованию, постановке диагноза, лечения и наблюдения, качество жизни и здоровья пациентов с болезнью Гоше значительно улучшается. Данный успешный опыт работы, хорошо отлаженная система лечения может являться примером для лечения других редких заболеваний. Для пациентов крайне важно иметь такой Центр и по-

лучать высококвалифицированную медицинскую помощь.

Дети с болезнью Гоше получают необходимую медицинскую помощь на базе ведущего федерального детского лечебного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ силами ведущего педиатра по болезни Гоше в России к.м.н., врача высшей категории Гундобинной Ольги Станиславовны.

В 2015 году пациентами с болезнью Гоше была создана некоммерческая организация «Союз пациентов с болезнью Гоше» с целью оказания информационной, психологической, правовой помощи и объединения пациентов с диагнозом «болезнь Гоше» для защиты и отстаивания наших общих интересов. Организаторами являются пациенты с данным заболеванием Карасев Юрий и Кольханов Алексей. У организации есть группа в социальной сети «вконтакте» vk.com/gaucherspiror2, где можно поделиться опытом решения проблем, связанных с данным заболеванием, и задать вопросы.

Также в России существует межрегиональная общественная организация «Содействие инвалидам с детства, страдающим болезнью Гоше, и их семьям» под руководством Марина Тереховой, которая стояла у истоков движения и внесла большой вклад в организацию помощи пациентам с болезнью Гоше в России.

По всем вопросам, связанным с проблемами организации лечения болезни Гоше обращайтесь по вышеуказанным контактам!

МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕВИДИМАЯ БОЛЕЗНЬ

1 часть: Введение в болезни цикла образования мочевины



текст: Полякова С.И.

Доктор медицинских наук, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник НИИ Неотложной Детской Хирургии и Травматологии

Нарушения обмена цикла мочевины - это врожденные ошибки метаболизма, при которых, из-за частичной или полной инактивации соответствующих ферментов, нарушается образование малотоксичной мочевины, что приводит к острой или хронической интоксикации аммиаком - гипераммониемии.

Гипераммониемия (ГА) - клиническая ситуация с повышением уровня аммиака (NH₃) и (аммония, NH₄⁺) в крови выше 100 мкмоль/л у новорожденных и выше 50 мкмоль/л у более старших детей и взрослых.

ГА возникает вследствие нарушения детоксикации аммония в паренхиме печени и гиперпродукции – вследствие дефектов ферментов орнитинового цикла (цикла образования мочевины, ЦОМ). При генетически детерминированной энзиматической недостаточности одного из ферментов ЦОМ формируется первичная гипераммониемия, при печеночной недостаточности как острой, хронической, так и декомпенсации цирроза возникает вторичная гипераммониемия с накоплением других токсичных метаболитов, кроме аммо-

ния, что клинически проявляется специфическим сладковато-гнилостным печеночным запахом.

Главным источником аммиака являются аминокислоты, белки, NH₄⁺ представляет собой бесцветный газ, катион, конечный продукт азотистого обмена у теплокровных.

В процессе онтогенеза и перехода из водной среды обитания повышение концентраций аммиака стало небезопасным и потребовались другие пути выведения азотистых шлаков (аммония и мочевой кислоты, преимущественно у рыб, рептилий и земноводных) из организма, а именно мочевины, креатина, креатинина. Мочевина - основной конечный продукт азотистого обмена, в составе которого из организма выделяется до 90% всего выводимого азота, экскреция мочевины в норме составляет ~25 г/сут.

Так как аммоний с легкостью проникает через тканевой барьер, и обычно концентрация в тканях в 10 раз превышает концентрацию в сыворотке крови, наиболее чувствительна к повреждению аммонием центральная нервная система, аммоний считается нейротоксином, действуя опосредованно через систему синтеза глутамина, накапливается и повреждает глиальные клетки, изменяет (повышает) осмолярность и осложняется отеком мозга. Патогенный эффект ГА зависит от продолжительности и тяжести интоксикации.

Представление об обмене аммиака, мочевины и других белковых метаболитах малоизвестно врачам по причине отсутствия доступной диагностики, лечения. Но по существу гипераммониемические состояния могут встретиться в практике врачей разных специальностей – от неонатологов, педиатров, неврологов, врачей скорой помощи, реани-



матологов, гастроэнтерологов, гепатологов, токсикологов и др. Определение уровня аммония не входит в повседневную практику, поиск лаборатории, где можно определить аммоний, даже в областных городах представляет значительные трудности.

После приёма пищи из кишечника в плазму крови поступает много аминокислот, причём преобладают аминокислоты с разветвлённой боковой цепью (до 20% от общего количества), которые затем поглощаются, в основном, печенью, мышцами и мозгом. В мышцах происходит усиленный катаболизм этих аминокислот, причём они выступают основными донорами аминокислот в синтезе аланина из пирувата.

В постабсорбтивном периоде основными источниками свободных аминокислот являются мышцы. Они поставляют в основном аланин и глутамин. Аланин поглощается печенью, глутамин - кишечником и почками. В кишечнике азот глутамина переносится в аланин или серин и в их составе транспортируется в печень, где активируется процесс глюконеогенеза. Таким образом, аланин и серин - основные гликогенные аминокислоты. Интенсивность глюконеогенеза из этих аминокислот намного выше, чем из всех других. На ограничении поступления с пищей аминокислот с разветвленной цепью основывается низкобелковая диета при БЦОМ.

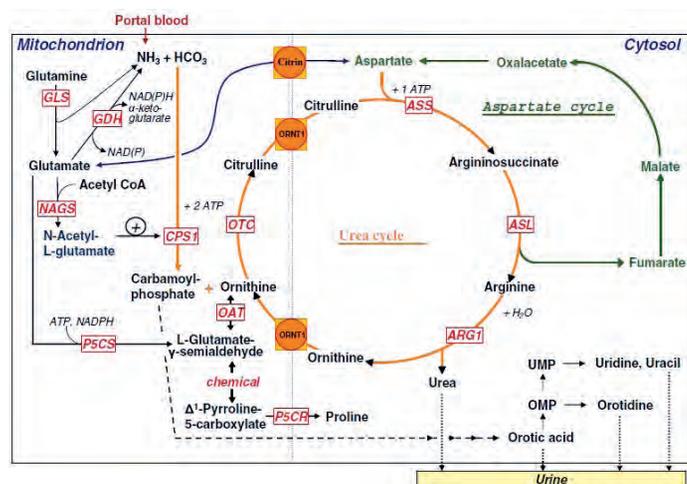


Рис.1. Болезни орнитинового цикла и место соответствующих ферментных дефектов (нестандартные аббревиатуры GDH глутаматдегидрогеназа, NAD(P) никотинамид аденин динуклеотид (фосфат), OAT орнитин аминотрансфераза, OMP оротидин монофосфат, PSCR пирролин-5-карбоксилат редуктаза, PSCS- Δ¹-пирролин -5-карбоксилат синтетеза, UMP- уридин монофосфат).

Основной реакцией обезвреживания аммиака в тканях является синтез глутамина, который затем используется в анаболических процессах и для обезвреживания веществ в печени. Ферменты глутаматдегидрогеназы и глутаминсинтетазы являются регуляторными и обуславливают скорость процессов образования и обезвреживания аммиака.

Таблица 1. Номенклатура болезней цикла образования мочевины

№	Название	Аббревиатура	Ген	Локализация мутации	Тип наследования	OMIM
1	N ацетил глутамат синтетазная недостаточность	NAGS дефицит	NAGS	17q21.31	AR	237210 608300
2	Карбомилфосфат-синтетазная недостаточность	CPS1 дефицит	CPS1	2q35	AR	237300 608307
3	Орнитин транскарбамиллазная недостаточность	OTC дефицит	OTC	Xp11.4	X- сцепленное	311250 300461
4	Цитруллинемия тип1	CTLN1, Аргинин-сукцинат синтетазная недостаточность	ASS1	9q34.11	AR	215700 603470

5	Аргининяктарная ацидурия	Аргинин сукцинат лиазная недостаточность	ASL дефицит	7q11.21	AR	207900 608310
6	Аргининемия	Дефицит аргиназы 1	ARG1 дефицит	6q23.2	AR	207800 608313
7	ННН синдром (гипераммониемия, гиперорнитинемия, гомоциструлинурия)	ORNT1 дефицит (митохондриальный дефицит орнитина, SLC25A15)	ORNT1	13q14.11	AR	238970
8	Цитруллинемия тип 2	Недостаточность цитрина, переносчик аспаргат-глутамат	CTLN2	7q21.3 SLC25A13	AR	605814 603471
9	Недостаточность глутамин синтетазы	GS недостаточность	GLUL	1q25.3	AR	610015
10	Транзиторная гипераммониемия новорожденных	THAN			AR	Ранняя инфантильная форма
11	Пирролин-5-карбоксилат синтетазная недостаточность	P5CS недостаточность	ALDH18A1	10q24.1	AR	219150

Различают две группы первичных гипераммониемий в зависимости от места энзиматического дефекта – проксимальную до включения в орнитиновый цикл (в митохондриях – CPS1, NAGS и OTC) и дистальную – непосредственно протекающие в цитоплазме гепатоцитов в ЦОМ, (ASS, ASL, ARG, ННН) и два трансмембранных транспортера орнитина и цитрулина, вызывающих ННН синдром и недостаточность цитрина (ORNT1, CIT 2). См. рис 1

В РФ частота не установлена, тем более учитывая вариативность течения болезней ЦОМ с дебютом в разные возрастные периоды от периода новорожденности (наиболее тяжелые, часто фатальные формы), младенчества, обычно связанные с введением белкового прикорма, у взрослых, обычно маскируются/проявляются неврологическими и психиатрическими симптомами.

Подавляющее большинство БЦОМ характеризуются аутомнорецессивным типом наследования, за исключением OTC – с X-сцепленным типом наследования.

Кроме ферментного дефицита существует еще две болезни, обусловленные нарушением переноса субстратов через митохондриальную мембрану - дефицит транспортера орнитина 1 (орнитинтранслоказа -ORNT1) и дефицит цитрина (транспортера глутамата-аспартата).

Общая распространенность болезней ЦОМ, 1:8 000. Из них: OTC 1:14 000, ASS 1:57 000, CPS 1:62 000, ASL 1:70 000, Дефицит аргиназы 1: 363 000. По данным Summar ML (2013), проанализированшем результаты скрининга более 6 миллионов новорожденных некоторых штатов в США за 2001-2012 гг. распространенность БЦОМ получилась следующая: NAGS дефицит <1 :2000000, CPS1 дефицит 1:1300000, OTC дефицит 1:56 500, ASS1 дефицит 1:250000, ASL дефицит 1:218750, ARG дефицит 1:950000.

Недостаточность CPS1, ASS1, ASL, NAGS, и ARG наследуются по аутомно-рецессивному образу. CPS1 дефицит и NAGS недостаточность являются наиболее тяжелыми из расстройств цикла мочевины. Лица, с полной недостаточностью CPS1 быстро развивают гипераммониемию в период новорожденности.

OTC дефицит типичен для мальчиков. Примерно 15% женщин-носителей мутации с лайонизацией второй X-хромосомы развивают гипераммониемию в течение жизни, и многие из них требуют лечения.

Клинические характеристики

Принципиальные отличия клинической симптоматики определяются не только генетическим дефектом, активностью фермента, но в большей степени уровнем аммония и незрелостью ЦНС. Неонатальный и младенческий дебют

протекает значимо тяжелее, чем у детей старше 3 лет и взрослых.

Для всех форм ГА типично нестабильность терморегуляции, склонность к гипотермии у новорожденных, у старших детей этот симптом не выявляется, типичны для всех форм кома и задержка в развитии, острые энцефалопатические кризы, судороги, атаксия, инсультоподобные эпизоды, рвота, тошнота, реакция на белковую пищу (у многих детей формируются пищевые предпочтения с отказом от белковой пищи)

Таблица 3. Основные причины гипераммониемии у новорожденных и соответствующие лабораторные отклонения (дифференциальный диагноз) - в электронной версии журнала.

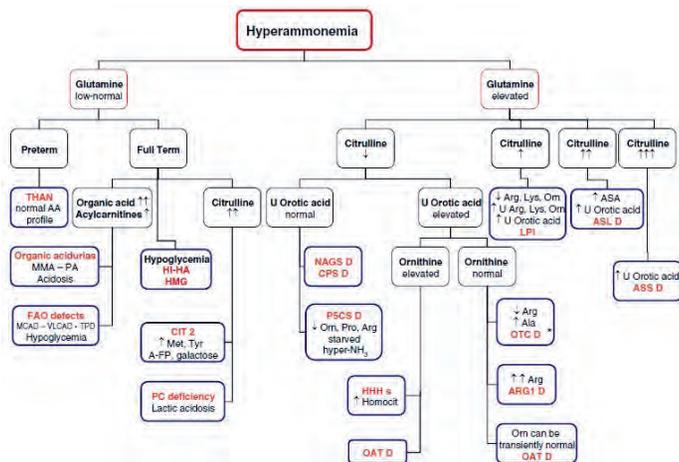


Рис.2. Диагностический алгоритм неонатальной гипераммониемии.

AFP – альфафетопротеин, CIT2 цитрулинемия 2 тип, CPS1-D- карбоамилфосфат синтетазная недостаточность, HI-NA – гипериинсулинизм-гипераммониемия, HMG – 3-гидрокси-3- метилглутарил-СоА лиазная недостаточность, LPI – лизинурическая непереносимость белка, OATD орнитин аминотрансферазная недостаточность, PA – пропионовая ацидемия, PC-пируват карбоксилаза, PSCSD –Δ1- пирролин-5-карбоксилатная недостаточность, THAN транзиторная ГА новорожденных, TPD недостаточность трифункционального белка, U – моча. Уровень доказательности D.

Krivitzky et al [2009] отметил снижение когнитивных функций и нарушение адаптивного поведения (IQ у всех больных не менее чем на 20ед), особенно перенесших первый криз в неонатальном периоде.

Как и большинство аутосомнорецессивных заболеваний имеют несколько клинических форм, зависящих от остаточной активности ферментов. Инфантильные формы протекают бурно, с тяжелым поражением мозга и как правило с плохим прогнозом. Младенческие и взрослые формы обычно маскируются заболеванием любой иной природы – интоксикацией, инфекцией, травмой головного мозга и т.п.

Клинический полиморфизм свойственный практически всем орфанным заболеваниям и обусловленный степенью угнетения активности фермента отражается на тяжести заболевания, возраста манифестации.

Лабораторные признаки

Таблица 5. Биохимический фенотип - в электронной версии журнала.

N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency (NAGS): NAGS недостаточность является самым тяжелым, но и самым редким дефектом ЦОМ. Проксимальная болезнь ЦОМ, нарушение образования NAG из глутамината приводит к повышению уровня последнего и тормозит весь ЦОМ. У больных с тяжелой недостаточностью быстро накапливаются высокие уровни аммиака в крови вскоре после рождения. Пациенты, которые были спасены от высоких уровней аммиака в крови, находятся в опасности для повторяющихся приступов гипераммониемии. Caldovic et al 2003.

Carbamoylphosphate Synthetase I Deficiency (CPS-I Deficiency): CPSI также один из наиболее тяжелых типов

БЦОМ, первый фермент в цикле – кофактор N-ацетилглутамата, при тяжелых формах гипераммониемии начинается вскоре после рождения, пациенты успешно преодолевшие первый кризис длительно, пожизненно находятся в группе риска по рецидиву ГА. Пациенты с частичной CPSI недостаточностью (легкий тип) могут иметь скрытые симптомы всю жизнь или ГА провоцируется стрессовыми ситуациями и триггерами (инфекция, вирусы и т.п).

Диагноз верифицируется определением активности фермента в биоптате печени или обнаружением соответствующих мутаций при ДНК диагностике.

Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency: OTC один из тяжелых типов болезней, OTC превращает молекулу карбоамилфосфата с орнитином в цитруллин. высокие уровни аммония м.б. с рождения, пожизненно сохраняется риск повторных кризов. Причины ГА те же, стресс, болезни, белковая нагрузка. Ген OTC локализован на X-хромосоме, тип наследования рецессивный, болеют в большинстве своем мальчики, клиническая симптоматика у девочек может иметь место, и довольно тяжелая в случае инактивации второй хромосомы (эффект лайонизации).

Argininosuccinate Synthetase Deficiency (ASSD) (Citrullinemia I): аргинин-сукцинат синтетазы (синтетазы аргинин-янтарной кислоты, ASS) связывает цитруллин с аспаратом превращая его в аргининсукцинат. При отсутствии этой реакции концентрация цитрулина повышается в сотни раз и уровень аммония, соответственно, тоже. Пациенты с полным дефицитом ASS страдают от экстремально высокой ГА сразу после рождения. Назначение аргинина приводит к снижению аммония, лечение этой формы заболевания наиболее эффективное и простое по сравнению с другими БЦОМ.

В отличие от CPSI, NAGS, OTC, фермент ASS представлен во всем организме. Диагностируется исследованием фибробластов, фермент представлен в большом количестве в соединительной ткани и участвует в образовании коллагена. Пренатальная диагностика основана на исследовании клеток амниотической жидкости и хорионических ворсин в первом триместре беременности путем поиска патогенных мутаций в ДНК.

Citrin Deficiency (Citrullinemia II): Цитрин транспортный белок, обеспечивает поступление аспартата в цитозоль гепатоцитов для других реакций ЦОМ. Недостаточность цитрина чаще встречается у пациентов азиатского и японского происхождения. В отличие от других болезней ЦОМ пациенты имеют иные пищевые предпочтения и избегают приема сахаров, а не белка. Лечение то же. По нашему опыту перевод ребенка на безлактозные смеси привел к снижению аммония и купированию желтухи в течение недели, с положительной динамикой функциональных проб печени. В литературе рекомендуется безлактозные смеси с пониженным содержанием белка в связи с патогенетически сходным действием галактозола (как при галактоземии) на метаболизм в печени.

Argininosuccinate Lyase (AL) Deficiency (Argininosuccinic Aciduria): аргининсукцинат лиазная недостаточность может приводить к быстрому повышению аммония у новорожденных. Этот ферментный дефект приводит к нарушению включения аммония в ЦОМ – аргининсукцинат. Развивается хроническая печеночная недостаточность и повышение трансаминаз. Биопсия печени показывает увеличенные гепатоциты, которые могут с течением времени прогрессировать в фиброз, этиология которого неясна. У пациентов может развиваться такой симптом trichorrhexis nodosa – узелки на волосах, ломкость волос, симптом ликвидируется назначением аргинина [Summar 2001, Summar & Tuchman 2001]. Кома при ASLD редкий симптом, непродолжительна, но отмечается значимое нарушение развития. Диагноз ставится обнару-



жением высоких концентраций аргининянтарной кислоты в крови, энзимологическим анализом фибробластов. Пренатальная диагностика основана на ДНК диагностике хориональных ворсин и клеток амниотической жидкости. [Summer 2001, Nagamani др 2012].

Arginase Deficiency (Hyperargininemia): фермент аргиназа, последний фермент ЦОМ, превращает аминокислоту аргинин в мочевины и орнитин. Орнитин возвращается в ЦОМ. Клиническая симптоматика кроме ГА и нарушением интеллектуального и физического развития, характеризуется мышечным поражением, судорогами, отмечается прогрессирующая спастичность, а также развивается тремор, атаксия, и хореоатетоз, задержка роста, раздражительность, сниженный аппетит, тошнота и рвота. В анализах повышен уровень аргинина, ферментная активность может определяться в эритроцитах. Так же доступен ДНК анализ соответствующих мутаций.

Ornithine Translocase Deficiency (ННН Syndrome – гиперорнитинемия, гомоциструлинемия, гипераммониемия): дефицит транслоказы орнитина – дефект транспортера. ОАТ переносит (возвращает) орнитин в ЦОМ, при его дефекте концентрация орнитина повышается, сопровождается гипераммониемией, Клинически отмечается сонливость, в

тяжелых случаях кома, тошнота, интеллектуальная недостаточность с нарушением способности к обучению, низкорослость, нарушения поведения и психические расстройства, периодическая гипераммониемия приводит к мышечной слабости, судорогам. Легкий тип болезни может проявляться в старшем возрасте. Довольно типично формирование пищевых предпочтений с отказом от белковой пищи. Нормальный уровень аммония и орнитина на фоне безбелковой или низкобелковой диеты затрудняет диагноз, уточнение пищевых предпочтений и провокация белком с контролем аммония, орнитина в крови и гомоциструлина в моче позволяет уточнить этиологию болезни. ДНК диагностика подтверждает диагноз.

Диагноз расстройства цикла мочевины на основе клинического подозрения и биохимических отклонений, верифицируется молекулярно-генетическим тестированием.

Продолжение будет опубликовано в следующих выпусках журнала (дифференциальная диагностика и лечение)...

Полная версия статьи, таблицы и список используемой литературы доступны в электронной версии журнала по адресу на сайте: www.raremagazine.ru



УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ И ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК



текст: **Кирсанова Т.В.**
к.м.н., старший научный сотрудник
терапевтического отделения ФГБУ
«Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития РФ

соавторы: **Хорошкеева О.В., Шарашкина
Н.В., Тетруашвили Н.К., Рунихина Н.К.**

Представлено редкое в акушерской практике наблюдение за течением беременности у пациентки с болезнью Фабри. Продемонстрированное нами наблюдение иллюстрирует трудности диагностики, особенности клинических проявлений и течения болезни Фабри во время беременности, а также возможности благоприятного исхода этого тяжелого заболевания для матери и плода при условии своевременного установленного диагноза и эффективной заместительной ферментативной терапии

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой редкую X-сцепленную лизосомальную болезнь накопления, развивающуюся вследствие врожденного дефицита α-галактозидазы А,

в результате чего происходит системное отложение сфингогликолипидов и гликопротеида (в основном глоботриаозилцерамида (Gb3) в лизосомах клеток различных органов, в частности в сердце, эндотелии сосудов, почках (почечные клубочки и канальцы), глазах (эпителиальные клетки роговицы), ганглиях вегетативной нервной системы, приводящее к прогрессирующей ишемии органа за счет увеличения размеров перегруженных нейтральными гликолипидами клеток. БФ является одной из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления, наиболее часто встречается в США с частотой 1 на 40 000, реже - в других странах (1 на 45 000-470 000) и возникает во всех расовых группах [Desnick RJ, Ioannou YA, Eng SM Chapter 150: alpha-galactosidase a deficiency: fabry disease. the online metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw Hill, 2007:3733-74. , Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-54.]. На данный момент идентифицировано более 400 мутаций, которые приводят к БФ. Вероятно, что более распространенным является легкое, часто недиагностируемое, течение БФ с признаками поражения одного органа. Новые подходы к диагностике данной болезни, а также возможность инактивации одной из X-хромосом привели к тому, что заболевание, довольно тяжело протекающее у мужчин, стали диагностировать и у женщин. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клинико-патологическими изменениями. [Волгина С.Я Болезнь Фабри. Лекции для врачей. Практическая медицина №7, 2012]

Однако ряд исследований продемонстрировали тяжелое течение болезни и у женщин. Основной механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются симптомы, неизвестен, у большинства из них имеются почти нормальный уровень циркулирующего фермента, и случайный процесс инактивации X-хромосомы означает, что их ткани мозаичны, состоят как из нормальных, так и из дефицитных клеток. [Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher A, Muntau AC. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. Acta Paediatr 2006;451 (Supp 1):30-38]

Клиническая картина БФ отличается значительным полиморфизмом. По-видимому, не будет преувеличением ска-

зять, что нет двух одинаковых случаев течения, поскольку сочетание поражённых органов у каждого пациента своё. Международная база данных по болезни Фабри может помочь в изучении клинических проявлений заболевания и проведении катамнестических наблюдений. За последние 10 лет она значительно пополнилась и содержит информацию примерно о 1800 пациентах [Tol L, Smid B.E., Poorthuis B. et al A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance J. Med. Genet., Jan 2014; 51: 1 – 9].

В литературе последних лет сообщается о наступлении беременности у таких пациенток, причем успех возможен только при своевременном начале заместительной ферментной терапии [Dehout F, Roland D, Henry F, Langlois A, Van Maldergren L. Successful pregnancy in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy. Acta Paediatr 2006; 451:137–138. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Ko' lbi H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 144:92–96. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. J Inherit Metab Dis 2005;28:787–788.]. Приводим собственное наблюдение БФ, клинические проявления которой дебютировали во время первой беременности, закончившейся самопроизвольным выкидышем, однако своевременная диагностика, начало заместительной ферментативной терапии позволили прийти успешному исходу последующей беременности.

Пациентка Б., 27 лет, чеченка.

До 1ой беременности не обследовалась. В мае 2012 г. самопроизвольно наступила беременность, с ранних сроков была выявлена протеинурия (ПУ), достигающая субнефротического уровня (2,45 г/л), незначительное снижение уровня альбумина в крови (30 г/л), в связи с чем пациентка была направлена на консультацию в НЦАГиП. При амбулаторном обследовании данных за гипертензивный синдром не получено (при измерении и по дневнику АД не превышало 140 и 90 мм рт ст), выявлено умеренное снижение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин, Реберг) при нормальных показателях азотемии (сывороточный креатинин (Скр) 78 мкмоль/л), мочевого осадок-пустой. Заподозрен хронический гломерулонефрит. Учитывая отсутствие активного мочевого синдрома, артериальной гипертензии (АГ), преобладание протеинурии и умеренное снижение СКФ было решено пролонгировать беременность под контролем функции почек. В связи с выявлением явлений гиперкоагуляции были назначены низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах и рекомендовано динамическое наблюдение в амбулаторных условиях Центра. Однако, пациентка продолжила наблюдение за беременностью по месту жительства (Чеченская республика), от введения НМГ воздержалась. В сроке 19 недель произошел поздний самопроизвольный выкидыш (плод 450 г), осложнившийся кровотечением (1000 мл).

В конце 2012 г. пациентка была госпитализирована в отделение нефрологии и патологии трансплантированной почки ГКБ №52, произведена биопсия почки. На светоптическом уровне выявлен фокальный и сегментарный гломерулосклероз (ФСГС): в одном из 16-ти клубочков определяется крупный участок склероза капиллярных петель с адгезией к капсуле Боумена, оставшиеся клубочки увеличены в размерах, в большинстве из них отмечается гипертрофия и мелко-вакуолярная дистрофия висцерального эпителия, интерстиций, артерии и артериолы не изменены. При иммунофлюоресценции свечения Ig класса G,A,M, компонентов комплемента C3, C1q, а также λ и κ не выявлено, что позволило заподозрить лизосомальную болезнь накопления с формированием вторичного ФСГС. Пациентке проведено

генетическое обследование в лаборатории наследственных болезней ФГБУ «МГНЦ» РАМН – проведен полный анализ гена GLA, в 5 экзоне гена обнаружена гетерозиготная мутация 697 C>T. Учитывая морфологическое заключение и генетическое обследование установлен диагноз: Болезнь Фабри. Вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз. Рекомендован пожизненный прием заместительной ферментной терапии (ЗФТ) препаратами альфа-галактозидазы. В мае 2013 г. наступила 2ая беременность, предгравидарная подготовка не проводилась (временное отсутствие препарата). С ранних сроков беременность протекала с явлениями угрожающего выкидыша. По месту жительства получала амбулаторное лечение (дюфастон 60 мг/сутки, метипред 8 мг/сутки, фраксипарин 0,3 п/к).

На сроке 9-10 недель госпитализирована в НЦАГиП, при обследовании выявлены явления умеренной гиперкоагуляции (фибриноген 5,9 г/л; ИТП 16,6мм; РКМФ – сл. положит.; Д-димер 746 мкг/л), суточная ПУ (СПУ) 2, 7 г, мочевого осадок пустой, альбумин сыворотки 35,2 г/л, СКФ 58 мл/мин (хроническая болезнь почек 2 ст.). Пациентка была также обследована на возможное наличие антифосфолипидных антител- результат отрицательный. Диагностированы множественные аллельные полиморфизмы генов гемостаза (гомозиготные мутации в генах PAI-1 и MTRR, гетерозиготные-в MTHFR и MTR). Наличие мультигенной тромбофилии, по-видимому, вносило существенный вклад в прогрессирование ишемических проявлений БФ, в связи с чем доза НМГ под контролем гемостаза была увеличена до 0,6. Метипред отменен. Также выявлен субклинический гипотиреоз беременных (ТТГ 2,8), назначен L-тироксин в дозе 50 мкг в сочетании с йодидом калия.

Выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД): в суточном профиле при нормальных среднесуточных и средненочных значениях АД (132 и 81, 124 и 78 соответственно) выявлены эпизоды повышения АД максимально до 147 и 92 мм рт ст, что позволило диагностировать у пациентки хроническую артериальную гипертензию (ХАГ). По данным ЭХО-кардиографии полости сердца не расширены, гипертрофии левого желудочка не выявлено, глобальная сократимость левого желудочка в пределах нормы, диастолическая функция левого желудочка не нарушена, легочной гипертензии нет. ЭКГ-без существенных особенностей. К терапии добавлен допегит в суточной дозе 750 мг. Однако после начала приема допегита возник однократный эпизод удушья длительностью до 10 минут, выполнено исследование функции внешнего дыхания (ФВД)- данных за бронхообструктивный синдром не получено, допегит отменен, начата терапия ретардированным кордафлексом в суточной дозе 40 мг. Исследование ФВД не выявило отклонений от нормы, однако невозможность исследования функциональной остаточной емкости легких и диффузионной емкости оксида углерода во время беременности не позволило исключить возможное поражение органов дыхания в рамках основного заболевания. В связи с жалобами на частые эпизоды головокружения и головные боли, также дебютировавшие во время беременности на фоне нормальных значений АД, отсутствие патологии брахиоцефальных сосудов (по результатам ультразвукового доплерографического сканирования) выполнена МРТ головного мозга: выявлены умеренно выраженные перивентрикулярные зоны и единичные очаги глиоза в лобных долях, наиболее вероятно, ишемически-гипоксического (сосудистого) генеза, что, по-видимому, характерно для церебральной ангиопатии при БФ. Пациентка была обследована окулистом: на момент осмотра глазных проявлений общего заболевания - явлений транссудации, экссудативных очагов, кровоизлияний, «мутовчатого» помутнения роговицы и задней субкапсулярной катаракты - не выявлено. Были определены единичные микроскотомы, которые, по-видимому, являются проявлением сосудистой

патологии головного мозга.

Кроме того, при тщательном расспросе пациентка предъявляла жалобы на метеоризм и вздутие живота, чередование диареи и запоров. После приема пищи часто возникали боли в эпигастральной области. Все эти симптомы были расценены как проявления БФ. К терапии добавлены спазмолитики, антациды по требованию. К тому же, при осмотре обращал на себя внимание выраженный гипергидроз ладоней, что, по-видимому, является признаком поражения не столько потовых желез, характерным для БФ, сколько периферической полинейропатии. При тщательном осмотре кожи ангиокератом и других возможных проявлений БФ выявлено не было.

На основании характера течения заболевания, его клинико-лабораторных особенностей был установлен диагноз: Беременность 12-13 недель. Болезнь Фабри с поражением почек (вторичный ФСГС, ХБП 2 стадии), головного мозга (церебральная ангиопатия), периферическая нейропатия, желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит), легких (bronхообструктивный синдром). Хроническая артериальная гипертензия. Дисциркуляторная энцефалопатия 1 степени. Субклинический гипотиреоз. Мультигенная тромбофилия (РАI-1 +/+; МТНFR +/-; МТRR +/+; МТR +/-). Истмико-цервикальная недостаточность.

В сроке 14 недель проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

Таким образом, учитывая крайне высокий риск экстрагенитальных осложнений, наличие признаков поражения почек, головного мозга, легких и желудочно-кишечного тракта, с 13-14 недель гестации начата ЗФТ препаратом РЕПЛАГАЛ (альфа-галактозидаза), согласно рекомендациям специалистов медико-генетического научного Центра, внутривенно капельно из расчета 0,2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 2 недели. Продолжены динамическое наблюдение за состоянием беременной и плода, коррекция в системе гемостаза и антигипертензивная терапия. Также произведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности на 14 неделе гестации.

На фоне проводимой ЗФТ в сочетании с антигипертензивными и антикоагулянтными препаратами удалось добиться снижения ПУ до 1-1,5 г/сут и улучшения функции

почек (СКФ 78-90 мл/мин). Развитие плода соответствовало срокам беременности. На протяжении всей беременности клиническое состояние пациентки оставалось стабильным. Больная дважды находилась на стационарном лечении в ФБГУ НЦАГиП в сроках 20 и 28 недель. Для исключения возможного наслоения преэклампсии на течение ХАГ с 20 недели беременности дважды с интервалом в 7 недель (в 20 и 27 недель соответственно) исследованы специфические маркеры sFlt-1 (тирозинкиназа 1ого типа, основной антиангиогенный фактор) и плацентарный фактор роста (PLGF) - оба показателя, а также уровень их нерастворимого комплекса (sFlt/PLGF) соответствовали нормальному течению беременности и низкому риску развития «ранней» преэклампсии. Раз в неделю мониторировались показатели пробы Реберга, СПУ, альбумин крови, гемостазиограмма. Регулярно проводились СМАД и ЭКГ. Продолжена заместительная терапия Реплагалом (1 раз в 2 недели), терапия 40 мг кордафлекса и НМГ в дозе 0,4-0,8 мг/сут.

На сроке гестации 35-36 недель впервые зарегистрировано снижение клубочковой фильтрации до 37 мл/мин при нарастании Скр до 104 мкмоль/л, появление умеренной анемии (Hb 91 г/л), эпизодов АГ до 154 и 94 мм рт ст, что было расценено как прогрессия почечной недостаточности, а также как возможное наслоение преэклампсии. в связи с чем, произведено досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик массой 2565 г, длиной 48 см. Оценка состояния по шкале Апгар 8/8 баллов. В послеоперационном периоде была продолжена ЗФТ Реплагалом по той же схеме. СПУ снизилась до 0,8-1 г/сут, СКФ увеличилась до 90 мл/мин. Лактация пациентке не подавлялась. Послеродовый и ранний неонатальный период протекали без осложнений. Родильница с новорожденным выписаны на 7-е сутки с рекомендацией продолжить антикоагулянтную терапию в течение 6 недель после родоразрешения, а также ЗФТ пожизненно. Ребенку запланировано обследование в лаборатории наследственных болезней ФГБУ «МГНЦ» РАМН в возрасте 1-1,5 месяцев жизни. В настоящее время ребенок растет и развивается соответственно своему возрасту, находится на грудном вскармливании.

Полная версия статьи доступна в электронной версии журнала по адресу на сайте: www.raremagazine.ru

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА (синдром Хантера): НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ



текст: **Васина Т.Н.**
Заслуж. врач РФ, к.м.н., доцент,
зав. кафедрой педиатрии медицинского
института Орловского ГУ, БУЗ ОО
«Детская областная клиническая
больница им. З.И. Круглой», г. Орёл

соавторы: **Зубцова Т.И., Сапрыкина Е.А.,
Ставцева С.Н., Горохова Е.В., Сотникова Н.И.**

В статье представлен материал по чрезвычайно актуальной проблеме педиатрии – мукополисахаридозам, генетически детерминированным редким заболеваниям. Обозначены существующие на сегодняшний день проблемы, в числе которых несвоевременная диагностика, обуславливающая позднее начало терапии и прогрессирование болезни, медико-социальные проблемы детей, страдающих мукополисахаридозами. Приведен клинический случай успешной ферментозаместительной терапии у ребёнка с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера).

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных нарушением обмена гликозаминогликанов (кислых мукополисахаридов) в результате генетической неполноценности лизосомных ферментов, участвующих в их расщеплении. Вследствие ферментативной недостаточности последние накапливаются в большом количестве в органах и тканях, что даёт основание отнести их к болезням накопления. В педиатрической практике среди всех болезней накопления мукополисахаридозы и среди них мукополисахаридоз II типа или синдром Хантера (СХ) встречаются с наибольшей частотой. Впервые описан Charles A. Hunter в 1917 году. Это тяжелое, X-сцепленное рецессивное заболевание, связанное с дефицитом или отсутствием лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, осуществляющего гидролиз дерматан и гепаран сульфата в соединительной ткани. Болеют в основном мальчики, девочки являются носительницами патологического гена. Частота встречаемости в мире колеблется в пределах 1:70 000 - 1:200 000.

Накопление гликозаминогликанов в лизосомах вызывает тяжелые нарушения функций клеток, органов и систем, определяя широкий диапазон клинических проявлений. Клиническая гетерогенность вызвана, в том числе, и многообразием происходящих мутаций патологического гена.

Возможны 2 варианта течения заболевания: с быстрым прогрессированием (раннее появление симптомов, задержка интеллектуального развития, ранняя смерть в первые десять лет жизни) и - медленным, когда первые симптомы болезни по-

являются в 5-15 лет. При этом интеллектуальный регресс минимален и наступает во взрослом возрасте.

Обычно фенотипический «манifest» наступает в 2-4 года, до этого периода никаких признаков болезни не прослеживается. Первые признаки заболевания проявляются в виде дисморфических черт лица (утолщение губ, ноздрей, широкая переносица, увеличение лобных бугров, густые брови). Затем появляется макроглоссия, аномалии зубов, макроцефалия, скафоцефалия, изменения скелета, короткая шея, низкий рост, толстая кожа с узелками, папулами, гируситизмом, паховые, пупочные грыжи, тугоподвижность и деформации мелких и средних суставов, увеличенный живот за счёт спленомегалии. Изменения со стороны центральной и периферической нервной системы включают задержку психоречевого развития, нарушение поведения (упрямство, агрессию, гиперактивность), нарушение сна, псевдобульбарный синдром, симптоматическую эпилепсию, спастический тетрапарез, атрофическую гидроцефалию, нейросенсорную тугоухость, поражение зрительных нервов. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются аритмии, лёгочная гипертензия, гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия, поражения клапанного аппарата сердца, вторичная застойная сердечная недостаточность. С раннего возраста отмечается увеличение глоточных и небных миндалин, хроническая ринорея, обструкции верхних дыхательных путей, трахеобронхомалия, происходит утолщение голосовых связок с изменением тембра голоса. Возможны жизнеугрожающие апноэ. Ребенок часто болеет респираторными инфекциями, отитами, пневмониями.

Поражения глаз представлены атипичным пигментным ретинитом, разрушением сетчатки, атрофией зрительного нерва. Прогрессирующая потеря слуха обуславливает поведенческие нарушения, трудности в обучении. С возрастом эти изменения становятся более выраженными. Молекулярной основой дефекта соединительной ткани является **нарушенный обмен гликозамингликанов**.

Диагностика СХ основана на совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных. Постановка диагноза СХ базируется на определении активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах крови, сыворотке крови, культуре фибробластов кожи, уровня гликозамингликанов в моче, ДНК-тестировании. Пренатальная диагностика основана на измерении активности фермента I2S в амниотической жидкости, амниоцитах, тканях, ворсинках хориона.

Реальные возможности помощи детям с СХ в нашей стране появились с момента регистрации в РФ в 2008 году рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазы, препарата «элапраза» (Idursulfatase), Shire (США), основного патогенетического лекарственного средства в лечении такой категории пациентов. Необходимы еженедельные инфузии препарата в дозе 0,5 мг/кг.

Поскольку в прогрессирующий патологический процесс вовлекаются все органы и системы оказания медицинской помощи пациентам с МПС должно строиться с позиций междисциплинарного, комплексного подхода.

Однако, на сегодняшний день, организацию медицинской помощи детям с МПС в целом в РФ нельзя оценивать положительно. Отсутствие опыта и знаний у врачей по данному разделу патологии, стандартов лечения данной болезни диктуют необходимость организации системы мероприятий по информированию «узкопрофильных» специалистов и педиатров общей практики об особенностях дебюта и течения МПС.

Проблемы большинства пациентов с редкими заболеваниями схожи – это поздние сроки диагностики, а следовательно – и начала лечения, трудности в получении дорогостоящих лекарственных препаратов, стоимость которых в год составляет около 400 тысяч евро для одного пациента, в РФ средний возраст начала единственно необходимой ферментозаместительной терапии среди детей с МПС – 6,8 года, когда патологические изменения приобретают уже необратимый характер.

Требуют решения вопросы социальной, юридической, паллиативной помощи, в чём не просто нуждаются, а остро нуждаются эти пациенты и семьи, в которых они воспитываются.

Прогноз: При быстром прогрессировании болезни с вовлечением ЦНС больные обычно погибают в возрасте 10-15 лет,

при «мягких» формах МПС 11 типа – продолжительность жизни может составить 50 лет и более при соответствующем лечении [3].

Приводим собственное клиническое наблюдение мальчика П. с синдромом Хантера.

Ребенок родился у молодых здоровых родителей, от 1-ой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, гестоза отечной формы. Роды первые, срочные. Масса тела при рождении 3430,0, длина 52 см, окружность груди 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, ранняя неонатальная желтуха. Темпы физического и психомоторного развития на первом году жизни соответствовали эпикризным срокам. Профилактические прививки осуществлялись в соответствии с национальным календарём прививок, осложнений не отмечалось. В раннем возрасте переносил частые респираторные инфекции, бронхиты, пневмонию. В 3-х летнем возрасте диагностированы аденоиды III степени. С 3,5 лет появилась тугоподвижность и ограничение объёма движений в суставах, тугоухость, задержка роста, с 5 лет – лицевые дисморфии и другие фенотипические особенности: широкая переносица, толстые губы, редкие зубы, короткие и толстые пальцы, короткая шея, шумное дыхание, увеличение живота за счет гепатоспленомегалии.

В 5 лет выполнена аденотомия, в 5,5 лет – оперативное вмешательство по поводу паховой и пупочной грыжи. При ультразвуковом исследовании выявлена единственная, правая почка.

В 6 лет 4 месяца госпитализирован в кардиоревматологическое отделение ДОКБ г. Орла с жалобами на боли и скованность в лучезапястных, коленных, голеностопных, межфаланговых суставах. По результатам клинико-лабораторно-инструментальных исследований, консультаций специалистов выставлен диагноз: Вторичная артропатия. Двухстворчатый аортальный клапан с недостаточностью 2-3 степени. Нейросенсорная тугоухость. гиперметропический астигматизм. Мукополисахаридоз VI тип?

При дообследовании в медико-генетическом центре г. Москвы, выявлена повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, значительное снижение идуронат-сульфатазы в плазме, до 3,18 nmol/4h/ml (норма 297-705), что позволило уточнить тип мукополисахаридоза – II тип (синдром Хантера).

В 6 лет 11 месяцев – лечение в психоневротическом отделении НЦЗД г. Москвы с клиническим диагнозом: Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Вторичная кардиомиопатия. Темновая задержка психо-речевого развития. Рецидивирующий бронхит. Контрактуры крупных и мелких суставов конечностей 1-2 степени. Гиперметропический астигматизм. Единственная правая почка. Нейросенсорная тугоухость 2 степени.

С сентября 2011 года в возрасте 7 лет 11 месяцев в условиях педиатрического отделения ДОКБ г. Орла ребёнку проводится ферментозаместительная терапия – еженедельные инфузии препаратом «Элапраза» (Idursulfatase), Shire (США). Пропусков введений не было. Осложнений не отмечалось. На 01.06.2012 года мальчик вырос на 4см (рост 125см), 1,5 кг прибавил в весе (масса 28,5кг), улучшилась переносимость физических нагрузок, сократились размеры печени, селезёнки, увеличился объём движений в суставах.

Таким образом, представленный клинический случай имеет большой практический интерес для врачей-педиатров, генетиков и других специалистов в связи с редкостью данного наследственного заболевания. Заслуживает внимания появление новых возможностей в терапии таких пациентов, а именно, внедрение единственно эффективного патогенетического средства идуронат-2-сульфатазы (элапраза), открывающего новые реалии в прогнозе данного заболевания.

Своевременная диагностика мукополисахаридозов, правильное ведение данного контингента больных, раннее назначение ферментозаместительной терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, снижению инвалидизации детей, более адекватной интеграции их в общество.

Литература: 1. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения // П.В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. №2. С. 4-8; 2. Баранов А.А.1,2, Л.С. Намазова-Баранова1,2, А.К.Говоркян1, В.М. Краснов1, Л.М. Кузнецова1,2, Г.А. Каркашадзе1, Н.Д. Вашакмадзе1, Т.В. Подклетнова1 // Педиатрическая фармакология. 2011. Т.8, № 5, С.; 3. Воскобоева Е.Ю. ДНК – диагностика наследственных мукополисахаридов / Е.Ю. Воскобоева // Мед. генетика. 2006. Т. 5, № 10. С. 33 – 37.

Клинические наблюдения пациентов с болезнью Фабри, которые перешли от agalsidase-β к agalsidase-α

соавторы: Tsuboi K., Yamamoto H.

Исходные данные: В период с 2009 г. по 2012 г. во всем мире наблюдалась нехватка препарата agalsidase-β для лечения болезни Фабри. Таким образом, были необходимы альтернативные методы лечения, в том числе переход на другую фермент-заместительную терапию.

Цель: Постоянное обсервационное исследование для оценки последствий перехода от agalsidase-β (1,0 мг/кг каждые две недели) к agalsidase-α (0,2 мг/кг каждые две недели) у 11 пациентов с болезнью Фабри.

Методы: Клинические данные собирались в течение 5 лет (2 года до перехода и 3 года после).

Результаты: Функции почек по расчетной скорости клубочковой фильтрации оставались стабильными в течение 3 лет после перехода на agalsidase-α. Улучшение массы сердца было отмечено у мужчин и женщин спустя 12 месяцев после перехода на agalsidase-α, с сохранением показателей в течение 36 месяцев наблюдения. Согласно исследованиям, не было никакой существенной разницы в интенсивности боли, испытываемой пациентами до и после изменения фермент-заместительной терапии, также не изменилось качество их жизни. Agalsidase-α хорошо переносится: ни один пациент не испытывал аллергии, антитела к agalsidase-α не вырабатывались.

Вывод: Данное обсервационное исследование демонстрирует безопасность перехода от agalsidase-β к agalsidase-α в утвержденных дозах и без потери эффективности. Предполагается, что пациенты с аллергией к препарату agalsidase-β могут перейти к терапии с agalsidase-α.

Источник: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651606

Влияние фермент-заместительной терапии на болевые ощущения и качество жизни пациентов с болезнью Фабри: данные FOS

соавторы: Hoffmann B., Garcia de Lorenzo A., Mehta A., Beck M., Widmer U., Ricci R.; FOS European Investigators

Справочные материалы: Болезнь Фабри является X-сцепленной лизосомной болезнью накопления, вызванная дефицитом фермента альфа-галактозидазы А. Это приводит к накоплению глоботриаозилцерамидов почти во всех тканях организма, в том числе в кровеносных сосудах, почках, миокарде и в нервной системе. Симптомы часто начинаются в детстве и включают акропарестезии, чувство жжения или покалывания, которые распространяются от конечностей к проксимальным участкам тела.

Методы: Данные были получены путем итогового исследования Фабри. Боль измерялась с помощью VPI, а связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) было проанализировано с помощью Европейского опросника качества жизни (EQ-5D).

Результаты: До начала терапии в среднем тяжелая степень боли составляла 5,1 (2,7) по VPI. Через год после начала терапии данное значение улучшилось на 0,5, спустя два года было улучшено еще на 0,6 (p < 0,05). Похожие статистически значимые улучшения были замечены в пунктах "боль в среднем" и "боль в настоящее время», после 2-х лет ФЗТ. Средняя

оценка КЖ до терапии составила 0,66 (0,32). После 12 месяцев лечения агалсидазой альфа данное значение улучшилось до 0,74 (0,26; p < 0,05), причем сохранилось спустя 2 года.

Выводы: Терапия агалсидазой альфа значительно уменьшает интенсивность боли и улучшает качество жизни пациентов с болезнью Фабри.

Источник: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744039

Фермент-заместительная терапия у пациента с болезнью Фабри: развитие IgE антител против агалсидазы Бета и их отсутствие против агалсидазы Альфа

соавторы: Tanaka A., Takeda T., Hoshina T., Fukai K., Yamano T.

В данное время эффективным методом лечения болезни Фабри является фермент-заместительная терапия (ФЗТ) препаратами агалсидаза Альфа и агалсидаза Бета. Ранее наблюдалась перекрестная реактивность иммуноглобулина G (IgG) антител с агалсидазой Альфа и Бета, но для IgE антител такой реакции зарегистрировано еще не было.

В данной статье описывается случай с пациентом с Фабри, у которого выработались антитела IgE к агалсидазе Бета, но без перекрестной реактивности к агалсидазе Альфа.

17-летний мальчик с болезнью Фабри страдал тяжелым атопическим дерматитом с детства, также жаловался в течение нескольких лет на периферические боли в жаркое время и при физических нагрузках. Болезнь Фабри была подтверждена историей семьи и анализами на содержание фермента в организме, после этого была начата ФЗТ. После инфузий агалсидазы Бета (1,0 мг/кг) пациент жаловался на высокую температуру в своих руках и ногах, также начала развиваться гнойная экзема. Доза препарата была уменьшена до 0,2 мг/кг, но гипертермия не изменилась, хотя продолжительность несколько уменьшилась. После трех инфузий развилась эозинофилия (9,4%; 573 клеток/мкл крови), после четырех инфузий агалсидазы Бета проблема решена не была. Лечение агалсидазой Бета прекратили, перейдя на агалсидазу Альфа (0,2 мг/кг). Это положительно отразилось на пациенте, количество эозинофилов в течение периода наблюдения постепенно уменьшилось.

Заключение: У пациента с Фабри выработались антитела IgE к агалсидазе Бета, которые не продемонстрировали перекрестную реактивность к агалсидазе Альфа. Эти данные подчеркивают важность анализа на антитела IgE к обоим ферментам, если у пациентов проявляются серьезные симптомы.

Источник: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567910

Эффективность фермент-заместительной терапии при кардиомиопатии у пациентов с болезнью Фабри: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание агалсидазы Альфа

соавторы: Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta A.B.

Исходные данные: Болезнь Фабри является лизосомной болезнью накопления, вызывается нарушением в X-хромо-

сое, отражаясь на недостаточной активности фермента альфа-галактозидазы А. Это приводит к прогрессивному накоплению глоботриаозилцерамидов Gb(3) в лизосомах клеток по всему телу, что в конечном итоге приводит к преждевременной смерти от почечных, сердечных или цереброваскулярных осложнений. До недавнего времени не было эффективного лечения данного заболевания. Настоящее исследование было разработано для оценки безопасности и эффективности фермент-заместительной терапии агалсидазой Альфа при заболеваниях сердца у пациентов с Фабри.

Методы: Эффективность лечения агалсидазой Альфа и влияние на структуру и функции сердца оценивались в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 15 взрослых пациентов мужского пола с болезнью Фабри. На протяжении 6 месяцев в качестве базовых измерялись следующие показатели: масса левого желудочка, длительность QRS и уровень Gb(3) в ткани сердца, осадок мочи и плазмы. После 6 месяцев рандомизированных испытаний пациенты были переведены в группу для открытого, расширенного исследования в течение двух лет.

Результаты: Масса левого желудочка, которую измеряли с помощью МРТ, была существенно снижена после 6 месяцев лечения Агалсидазой Альфа по сравнению с пациентами с плацебо ($p = 0,041$). Среднее снижение Gb(3) в миокарде на 20%, отмеченное после серии трансвенозной эндомиокардиальной биопсии было зафиксировано через 6 месяцев лечения. Для сравнения, данный показатель у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,42$), увеличился на 10%.

Вывод: Лечение агалсидазой Альфа привело к регрессии гипертрофической кардиомиопатии, связанной с болезнью Фабри.

Источник: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17483124

Функции почек и суточная протеинурия у пациентов с болезнью Фабри при лечении агалсидазой Альфа в течение 3 лет: бразильский опыт

соавторы: Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brustolin S., Nunes A.C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Barros E.J.

Исходные данные: До появления фермент-заместительной терапии (ФЗТ), лечение болезни Фабри состояло из симптоматических и паллиативных мер. ФЗТ стала доступна несколько лет назад, для этого используется рекомбинантный человеческий фермент альфа агалсидаза, аналог альфа-галактозидазы А (GALA). Тем не менее, ограниченность условий для исследований не позволяла выяснить влияние ФЗТ на функцию почек. Данное исследование направлено на изучение безопасности и терапевтического эффекта с точки зрения функции почек и снижения суточной протеинурии.

Методы: С 1 января 2002 года по 1 августа 2005 года девять пациентов с Фабри (7 мужчин, 2 женщины) находились под протокольным наблюдением, получая 0,2 мг/кг агалсидазы Альфа каждые две недели. Функция почек оценивалась путем измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), используя очищенный хромэтилендиаминатетра-ацетат ((51) Кр-ЭДТА мл / мин / 1,73 м (2)) в начале исследования, затем спустя 12, 24 и 36 месяцев. Суточная протеинурия была измерена вначале, затем через 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев ФЗТ. Заболевания почек были классифицированы в соответствии с критериями NKF/DOQI при Консультативном совете, которые определяют стадии хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от СКФ.

I стадия – если СКФ больше или равна 90 мл / мин / 1,73 м²;
II стадия при 60-89 мл / мин / 1,73 м²;
III стадия при 30-59 мл / мин / 1,73 м²;
IV стадия при 15-29 мл / мин / 1,73 м²;
V стадия, если СКФ менее 15 мл / мин / 1,73 м².

Результаты: Шесть пациентов наблюдались в течение 36 месяцев терапии, 2 пациента - 18 месяцев, а 1 пациент - 12 месяцев. Средний возраст пациентов в начале исследования составил 34,6 +/- 11,3 лет. За исследуемый период функции почек оставались стабильными у пациентов с ХБП I, II, III стадии. У одного пациента была ХБП IV стадии, она прогрессировала до терминальной, спустя 7 месяцев начали проводить гемодиализ. Через 12 месяцев ФЗТ ему пересадили почку. У больных с патологической протеинурией анализы также оставались стабильными. Агалсидаза Альфа хорошо переносится в 99,5% случаев.

Выводы: В течение 36 месяцев лечения не было замечено никаких функциональных изменений почек и суточной протеинурии. Это говорит о том, что лечение агалсидазой Альфа может замедлить или остановить прогрессирование заболевания почек, если терапия началась прежде, чем произошло необратимое ухудшение почек. В течение всего исследования никаких существенных побочных эффектов не наблюдалось.

Источник: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925283

Психические и психосоциальные аспекты болезни Фабри

соавторы: Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brustolin S., Nunes A.C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Barros E.J.

Болезнь Фабри поражает различные органы и системы, включая центральную нервную систему. Многие пациенты подвергаются опасности развития нейропсихиатрических заболеваний, среди которых преобладают депрессии и нейропсихологические нарушения. Из-за соматических и психологических нарушений качество жизни (КЖ) у таких людей значительно снижено. Несмотря на то, что патофизиологические механизмы болезни Фабри выяснены не полностью, предполагается, что отложения сфинголипидов в эндотелии мелких сосудов головного мозга приводят к местной церебральной ишемии, которая может сопровождаться нервно-психическими симптомами. Кроме того, пациенты с болезнью Фабри постоянно испытывают приступы боли наряду с дополнительными соматическими и психосоциальными нарушениями. В этой главе рассматриваются психиатрические и нейропсихологические заключения, а также психологическая перестройка и КЖ в ходе естественного течения болезни Фабри у взрослых. Психиатрические симптомы, особенно депрессии, являются весьма распространенными у мужчин и женщин с болезнью Фабри. При этом нужно отметить, что по-прежнему необходимы достоверные данные о нейропсихологических нарушениях, возникших из-за болезни Фабри; требуются убедительные доказательства и того, что практически все составляющие КЖ у пациентов ухудшились. Поскольку нейропсихиатрические симптомы и низкая социальная адаптация ухудшают КЖ пациентов с болезнью Фабри, настоятельно рекомендуется начинать профилактические программы с детства или подросткового возраста.

Пациенты с болезнью Фабри испытывают болевые приступы, акропарестезии, также у них наблюдаются ангиокератомы, помутнение роговицы, почечная и сердечная недостаточность, гипогидроз и ангидроз, симптомы желудочно-кишечных заболеваний, цереброваскулярные дис-



функции - головокружение, головные боли и церебральная ишемия. И хотя точные данные пока что отсутствуют, клинические наблюдения и некоторые опубликованные отчеты показали, что немало пациентов с болезнью Фабри также подвержены риску развития нервно-психических симптомов, таких как депрессия, суицидальные тенденции и нейропсихологические нарушения. Не так давно было выяснено, что такие симптомы, как боль и неврологические отклонения у пациентов с Фабри проявляются чаще, чем это предполагалось ранее. Таким образом, их обследование заслуживает пристального научного внимания.

Результаты: Существует мало данных относительно возникновения психических расстройств у пациентов с болезнью Фабри. В ретроспективном анализе графиков исследования видно, что у 6 из 33 пациентов мужского пола развились тяжелые психические состояния; все эти пациенты также страдали от приступов болей или болезненной нейропатии.

В ходе предварительного анализа проводимого исследования (М. Дж. Мюллер и К.М. Мюллер, неопубликованные данные), у 55% пациентов была обнаружена острая депрессия в группе из 36 пациентов с Фабри, что подтверждает ранее высказанные замечания. Кроме того, около трети мужчин и более чем у двух третей пациенток с болезнью Фабри постоянно испытывали сильную депрессию в соответствии с международными установленными диагностическими критериями (диагностическое и статистическое Руководство по психическим расстройствам четвертого издания, DSM-IV вв.). Кроме того, была опубликована серия материалов о четырех женщинах с болезнью Фабри, которые испытывали тяжелые депрессии. Для количественной оценки тяжести депрессии в исследованиях и опубликованных данных была использована стандартизированная шкала оценки депрессии (рейтинговая шкала Гамильтона).

Таким образом, у мужчин и женщин с болезнью Фабри часто возникают психиатрические расстройства, признаки и симптомы. Наиболее распространенными являются депрессии, психотические синдромы были зарегистрированы лишь в исключительных случаях.

Нейропсихологические данные: Независимо от психологических и психиатрических симптомов, у значительной части пациентов с Фабри дополнительно развивается церебральная ишемия, которая клинически проявляется когнитивными нарушениями. Больные, подверженные нейропсихологическим отклонениям, вдобавок имеют неврологические нарушения или значительные повреждения мозга, что было отдельно задокументировано.

В настоящее время, наиболее полной базой данных по пациентам с Фабри является FOS, которая включает в себя исходные данные до начала ФЗТ по более чем 750 пациентам мужского и женского пола, со средним возрастом в 35 лет из 11 стран. Частота цереброваскулярных событий (инсульт или транзиторные ишемические атаки) и симптомов по базе FOS составляет примерно 18% у мужчин (средний возраст 36 лет) и 13% у женщин (средний возраст 50 лет), что указывает на ухудшение центральной нервной системы и является важным компонентом естественной истории болезни (см. главы 22 и 23). По состоянию на март 2005 г., 14% женщин и 7% мужчин, данные о которых были доступны в FOS, сообщили, что они принимали антидепрессанты. Кроме того, 1% мужчин и 2% женщин сообщили, что они совершили попытку самоубийства.

В докладах, рассмотренных здесь, не содержится никакой информации о нейропсихологических функциях у пациентов, с нечеткими структурными поражениями головного мозга.

При исследовании 36 умеренно пораженных пациентов (18 мужчин, 18 женщин; у одного пациента в истории церебральная ишемия) и 22-х человек в соответствующих гендерно-контрольных группах с сопоставимым уровнем образования (11.5 лет в среднем), не было выявлено достоверных различий в общем коэффициенте интеллекта. Тестирование

проводилось по немецкой шкале оценки интеллекта у взрослых (Hamburg Wechsler Intelligence Test for Adults, HAWIE) (Рис. 1; Мюллер и соавт., неопубликованные данные).

Качество жизни: Несколько исследований было направлено на изучение исключительно КЖ у мужчин и женщин с болезнью Фабри. Из клинической практики хорошо известно, что многие пациенты с болезнью Фабри должны бороться с симптомами, связанными с соматическими и психическими отклонениями, которые могут серьезно ухудшить КЖ.

Эти исследования показывают, что Фабри оказывает влияние почти на все области повседневной жизни. В предварительном анализе в рамках проводимого исследования 22-х пациентов с болезнью Фабри и 11 человек из контрольной группы, подобранных с учетом возраста и пола, у 50% больных по крайней мере был один случай аффективного расстройства в течение жизни, а 45% имели дополнительный соматический диагноз. Пациенты с болезнью Фабри значительно чаще сообщали о психосоциальных стрессах и отмечали снижение КЖ во всех пунктах опросника SF-36.

Социальная поддержка: В дополнительном анализе 36 пациентов с болезнью Фабри и 22-х в контрольной группе (М. Дж. Мюллер и К.М. Мюллер, неопубликованные данные), получаемая социальная поддержка, согласно анкетным данным, была существенно ниже ($p < 0.0005$) у пациентов с болезнью Фабри. Кроме того, депрессия и уровень боли были связаны с уровнем воспринимаемой социальной поддержки у пациентов с болезнью Фабри; то есть низкая социальная поддержка была связана с более интенсивной болью и высокими баллами депрессии.

Обсуждение: Текущий обзор литературы по нервно-психическим и психосоциальным аспектам болезни Фабри показывает скудность достоверных данных. По имеющимся данным, депрессивные симптомы и расстройства часто наблюдаются у мужчин и женщин с болезнью Фабри. Депрессия повышает риски суицида и связана с повышенной смертностью, нарушением психосоциальной функции и снижением КЖ. Это согласуется с отчетами о депрессии, наблюдаемой в условиях соматической болезни, из-за которой около 20-50% больных испытывают депрессивные эпизоды, например, после инфаркта миокарда, инсульта, рака и сахарного диабета. Из этих исследований мы пришли к выводу, что сопутствующая невылеченная депрессия может ухудшить прогноз соматического заболевания и КЖ пациента.

Депрессия в большинстве случаев ассоциируется с чувством безнадежности, пассивности и пессимизма, что может привести к неэффективности лечения и повысить риски злоупотребления психоактивными веществами.

Около 10-25% людей испытывало хотя бы один эпизод сильной депрессии или тревожного расстройства в течение своей жизни. Из-за этого становится трудно заметить грань между депрессией, связанной с болезнью Фабри и сопутствующими психическими расстройствами. Тем не менее, очень важно диагностировать психопатологические синдромы у пациентов с болезнью Фабри, так как это влияет на принимаемые терапевтические решения.

В свете этих, хотя и ограниченных данных и доступных материалов FOS, видно, что приблизительно 10% пациентов принимают антидепрессанты, однако тревожное состояние и депрессия у пациентов Фабри по-прежнему будут проявляться.

В то время как предварительные данные не выявили существенных различий в общих интеллектуальных функциях между пациентами с болезнью Фабри и контрольной группой, клинические наблюдения описанных случаев зафиксировали, что нейропсихологические отклонения часто возникают, когда неврологические симптомы являются клиническими. Структурные аномалии мозга, особенно поражения белого вещества, часто встречаются у сравнительно молодых мужчин и женщин с Фабри. Последующие исследования должны сосредоточиться на поисках тонких нейропсихологических отклонений на ранних стадиях заболевания и на влиянии ФЗТ на когнитивные и аффективные



функции.

Почти все аспекты КЖ значительно снижены у пациентов с болезнью Фабри, что приравнивается к тяжелым и опасным для жизни заболеваниям.

Причиной снижения КЖ при болезни Фабри являются, в частности, сердечная, почечная и цереброваскулярная дисфункция, а также выраженный болевой синдром и изнурительный ангидроз. У пациентов с Фабри была отмечена тесная взаимосвязь между плохим самочувствием и болью, а также между ухудшением психического здоровья (СФ-36) и нейропсихическими симптомами, особенно депрессиями. Эти выводы хорошо согласуются с результатами у детей и подростков с болезнью Фабри. В последнем исследовании использовались разные оценки КЖ и инструменты (детские опросники). Результаты данных девяти мальчиков младше 10 лет с болезнью Фабри сравнивались с эталонными значениями для здоровых детей. Фабри болезнь часто диагностируется у пациентов возрастом от 5 до 15 лет после появления первых характерных симптомов; то есть, диагностика часто происходит только в зрелом возрасте. Это может способствовать тяжелым психосоциальным нарушениям у пациентов с болезнью Фабри. Даже после того, как болезнь Фабри была диагностирована, психиатрические симптомы часто остаются неизлеченными.

Био-психосоциальная модель нервно-психических симптомов: Гипотетическое развитие депрессии, психологического дискомфорта и снижения КЖ у пациентов с болезнью Фабри изложено ниже в био-психосоциальной модели.

Стресс и копинг-модели: Психологические копинг-попытки и стратегии в ходе хронической болезни могут быть интерпретированы в рамках стресс-копинг-моделей. Такие модели являются прагматически полезными в отношении возможных вмешательств, в частности, психосоциальной терапии. Помимо объективных факторов стресса (например, соматические дисфункции и инвалидность), должны быть приняты во внимание субъективные аспекты оценки, и, возможно, промежуточные переменные, такие как объем воспринимаемой социальной поддержки. В текущей стрессовой модели, психосоциальные исходы, в том числе обострение психических нарушений (стрессовые расстройства, расстройства адаптации, депрессии) рассматриваются как следствие взаимодействия между отдельными копинг-ресурсами и особенностями болезни.

В плане долговременных результатов важны не только

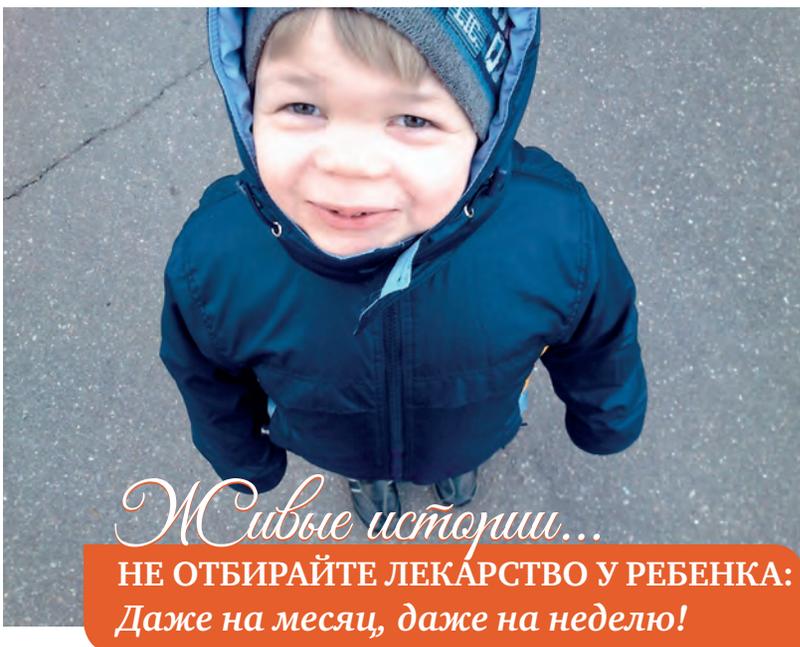
число и тяжесть объективных или мнимых стресс-факторов, но и от наличие и устойчивость соответствующих копинг-стратегий и воспринимаемой социальной поддержки (т. е. быть принятым другими людьми, иметь возможность поговорить о проблемах, получить помощь и поддержку, и т. д.). Социальная поддержка является хорошо известным инструментом, который смягчает влияние стресса на психологическое благополучие и психиатрические расстройства.

Социальная поддержка, по-видимому, имеет особое значение при взаимодействии между психосоциальными факторами, депрессией и КЖ. В ходе предварительного анализа (М. Дж. Мюллер и К.М Мюллер, неопубликованные данные), мужчины и женщины с Фабри имели более низкий уровень получаемой социальной поддержки, чем у контрольной группы. У пациентов проявления депрессии и интенсивность более коррелируют с уровнем воспринимаемой социальной поддержки. Во-первых, пациенты с болезнью Фабри более склонны к ощущению депрессии и других психиатрических симптомов, ведущих к социальной изоляции и снижению поддержки. Кроме того, трудности, связанные с Фабри, могут вынудить пациентов чувствовать себя одинокими, брошенными или изолированными даже в подростковом возрасте. Низкая социальная поддержка связана с повышенным риском депрессии, особенно у женщин и более высоким уровнем боли. Таким образом, у пациентов с болезнью Фабри может развиться замкнутый круг усиливающих друг друга негативных факторов (депрессия/боль и потеря социальной поддержки).

Выводы: Имеющаяся литература и клинические наблюдения доказывают, что психиатрические симптомы и нейропсихологические отклонения не являются редкостью при болезни Фабри. В частности, тяжелая депрессия может способствовать повышению смертности у пациентов. Включение психиатрической и психосоциальной оценки в обследование пациентов с болезнью Фабри может принести пользу пациентам, поскольку перспективное психотерапевтическое и психофармакологическое лечение уже доступно. Основным направлением должна быть ранняя профилактика психических расстройств и суицидальных наклонностей, а также долгосрочное улучшение КЖ у пациентов с болезнью Фабри.

Полная версия статьи и таблицы доступны в электронном виде по адресу: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11618

СОЦИАЛЬНЫЙ РАКУРС



Живые истории...

**НЕ ОТБИРАЙТЕ ЛЕКАРСТВО У РЕБЕНКА:
Даже на месяц, даже на неделю!**

Илька поставили диагноз (МПС II) летом 2013г., а зимой, этого же года, ребенок начал получать ЭЛАПРАЗУ (недостающий фермент).

Нельзя сказать, что все пошло «как по-маслу», были аллергические реакции..., но мы справились (спасибо врачам!)

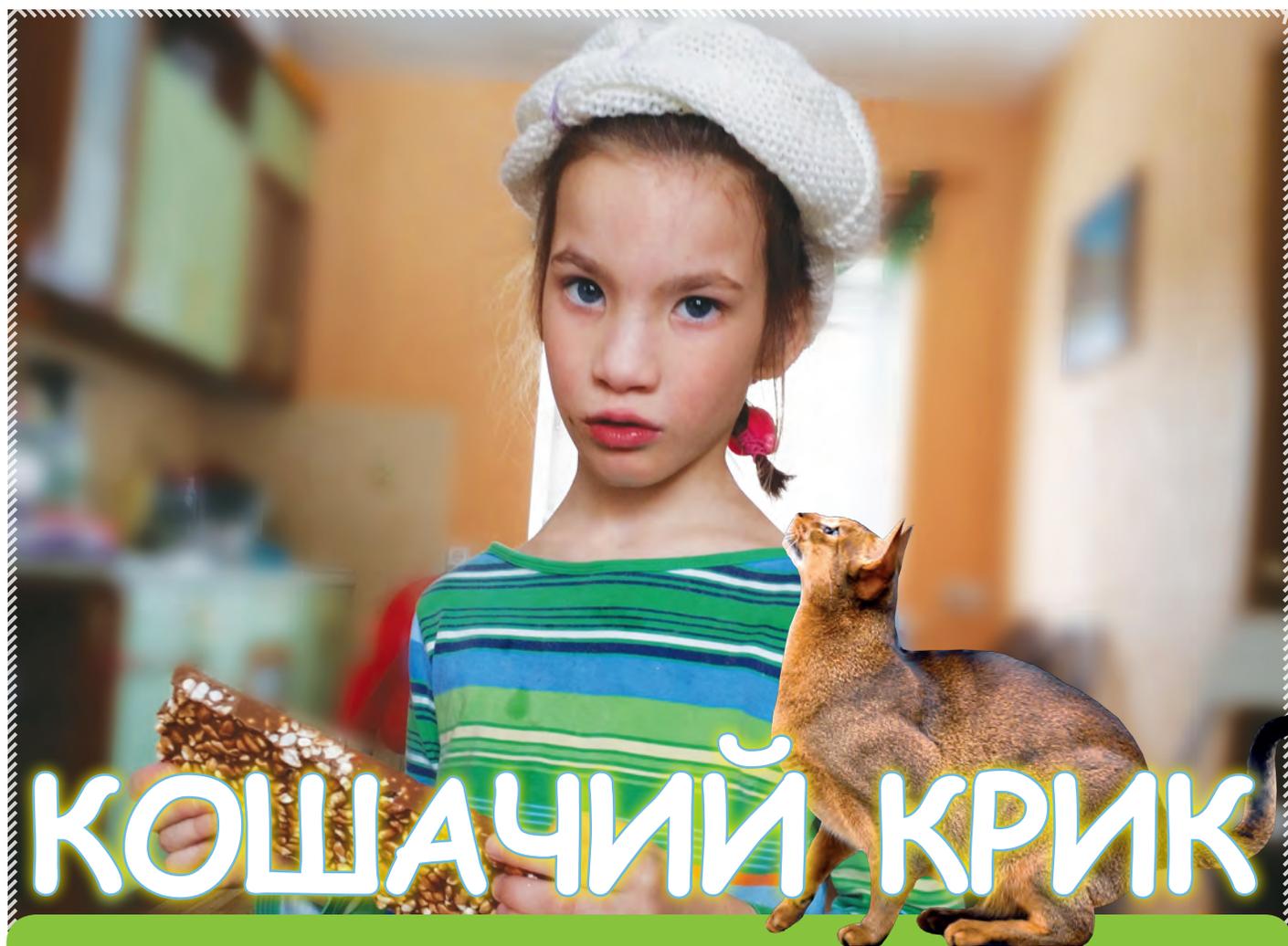
Илюша рос, еженедельно получая свое лекарство. И мы не знали, точнее не были уверены, что именно с помощью ЭЛАПРАЗЫ наш мальчик такой какой он есть: добрый, ласковый, веселый...

Пока не произошел вынужденный перерыв между инфузиями. Три недели Илька не капался.

Сначала ребенок стал агрессивным, появились истерики, в ход пошли кулаки. Оказалось, что утратилось чувство пресыщения, постоянно хотелось кушать, от этого злость и агрессия. Потом утратились навыки опрятности, Илька стал забывать как садиться на горшочек. Дальше - больше, с трудом давались лестницы. Мальчик отказывался идти, если дистанция была больше 100 метров.

Страшно представить, чем бы все это закончилось...

Инфузии возобновились, и к нам вернулся наш малыш Илюшка - добрый, веселый, ласковый...



КОШАЧИЙ КРИК

История редкой девочки с синдромом Лежёна

текст: Елена Рожкова (мама пациента)

В солнечный июньский день, 2007 года, родилась наша долгожданная Настенька.

Родилась раньше срока, с маленьким весом. Малышку сразу увезли в реанимацию и сказали мне: «Мамаша, вы сами виноваты. Не видишь ребенок инфицированный».

Это сейчас я знаю, что детки с нашим синдромом рождаются часто раньше срока и маловесными, но тогда пребывала в состоянии шока. Никто из врачей, конечно, не обратил внимания на явные стигмы, на характерный плач, зачем, если можно обвинить мать. Да и потом, когда лежали в институте педиатрии, ни один специалист не заподозрил именно нашего синдрома, т.к. не видели таких деток раньше.

Для справки: Синдром кошачьего крика (также известен под названиями: синдром делеции короткого плеча 5 хромосомы, 5p синдром или синдром Лежена) - редкое генетическое заболевание, связанное с отсутствием части 5 хромосомы. У больных детей с этим заболеванием (преимущественно, но нельзя сказать, что у всех) проявляется плач, который похож на кошачий крик, именно поэтому этот синдром получил название Cri-Du-Chat Syndrome, что происходит от французских слов (плач кошки или крик kota). Впервые болезнь описал Жером Лежен в 1963 году.

Частота возникновения синдрома - 1 ребенок на 50 000 родившихся, встречается во всех этнических группах и чаще ею болеют женщины, соотношение мужской и женской стати составляет 4:3.

Признаки и симптомы: Как уже было отмечено, син-

дром получил свое название из-за характерного плача детей (он аналогичен мявканью котенка, крика кошки), страдающих этим заболеванием. Это крик происходит из-за проблем с гортанью и нервной системой. Около 1/3 детей теряют эту особую характерную черту до 2 лет. Другими симптомами, которые указывают на заболевания синдромом кошачьего крика являются: проблемы с питанием в связи с трудностями при глотании и сосании; низкий вес ребенка при рождении и низкие темпы развития (в первую очередь физического); существенная задержка развития когнитивных, речевых функций и функций движения; проблемы с поведением, такие как: гиперактивность, агрессия, истерики и однообразные движения, постоянно повторяются; нетипичные черты лица, которые могут со временем исчезнуть или усилиться; чрезмерное, неконтролируемое слюноотделение; запоры.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

На консультации мне как-то весело сказали, что это синдром крика кошки. И ничего не рассказали о нем, я даже подумала, что это не серьезно, а весело, раз так смешно. А сказать генетикам было просто нечего, они сами толком не знают, как будет развиваться такой ребенок. В Филатовской больнице, спросила у профессора генетика - а выго сами видели наших взрослых деток? Он честно ответил, что нет, т.к. к ним привозят на диагностику только совсем малышкой, а потом, когда диагностировать уже ничего не надо, такие



этого не надо биться головой и громко вокализовать! Это наши огромные победы! Хотя речи у нас почти нет. Иногда, на яркое в ее жизни событие, сразу произносит и запоминает новые даже сложные слова. Но такие простые как пить и есть слова не скажет. Если на морозе у нее свалится валенок, так и будет идти, пока кто-то не заметит. А если сестренка потеряет башмак, заметит, побежит, принесет самая первая. Вот такая она наша Настя.

Любит передачи про животных, все увиденное переносит в жизнь. Лечит собак, ловит змей, дрессирует львов. Любит «читать» книги, только этим можно удержаться на месте и спасти дом от разрушений. С моторикой у нас не очень, поэтому она даже при своем малом весе и хрупкости, как «слон в посудной лавке». По шуму падающих вещей всегда можно определить, где Настасья находится в данный момент.

О грустном. Себя особенной она не ощущает. Хочет общаться с другими детками, но они ее отвергают. Даже дети близких друзей, бывает, смеются над ней. А младшие брат (5 лет) и сестра (1.5года) считают себя старшими.

Сложно в общественных местах. Т.к. вместо речи она иногда громко вокализирует. Такие места, как театры, музеи и тому подобные места, где любят тишину, нам пока не доступны.

А если говорить про лечение, которое нам необходимо, оно есть! Называется эмоции. Без них ребенок уходит все глубже и глубже в себя. Сама себе она подарить их не может, не умеет. Ей нужны люди, с которыми можно общаться, которые будут воспринимать ее как Человека, а не диковинку. Поездки в красивые места. Общение с лошадками, собачками, дельфинами. Это можно сравнить с жизненным диализом или лекарством! Без этого она сразу откатывается назад и нет прогресса. Но увы, такое лечение слишком накладно получается для нашей семьи. Стараемся справляться своими силами, много путешествуем, приглашаем гостей, гуляем по магазинам... но я понимаю, что в нашей стране, у нас нет пока таких возможностей по реабилитации и социализации, как например у деток с синдромом крика кошки в Германии или Америке. Где от таких деток не отворачиваются, как отвернулись от нас.

пациенты уже не интересны. Ведь поменять уже ничего нельзя. Так что найти полезную информацию о развитии, а тем более специалиста, занимающегося нашим синдромом, оказалось невозможным. По крупиночкам я собирала хоть какую информацию, искала людей с похожей проблемой, хваталась за соломинку, стучалась во многие двери.... Постепенно осознание того что мы никому не нужны с нашей бедой охладило мой пыл. Вот так мы и стали «вариться в собственном соку». Везде приходится вымаливать положенное, доказывать, что несмотря на то что ребенок не лежит постоянно в больницах, ему требуется помощь. А вот последняя веха нашего мытарства в попытке получить лечение. В центре реабилитации нам не назначают некоторые занятия и специалистов, которых находят, видимо для более перспективных, детей с ДЦП. Получается, чтобы получить реабилитацию по нашему редкому заболеванию, обязательно нужно иметь еще и ДЦП.

Нет сил бороться с системой, ходить с взятками, шоколадками, просить что-то, требовать. Каждый раз объяснять врачам, что же за синдром у нас такой.

А живем мы дружно, активно, весело. Когда не надо никому доказывать какое мой ребенок "чудо-юдо", забываю обо всем. К семи годам, пережив самое тяжелое, уже почти перестали реагировать на ее странности, а воспринимаем ее такой какая она есть. Со своими потребностями.

Настена лентяйка, она по знаку зодиака рак и как маленький рачок вылезает из раковины, только если вокруг творится что-то интересное. Если нет, уходит в себя и из этого состояния ее сложно извлечь. Выполнять рутинную работу не хочет. Но все же нам удалось научиться ходить, кушать самостоятельно, обходиться без памперса и главное осознать, что можно выражать свои желания словами, что для

Редкие стихи...

*Алексей Тегай
наш маленький, редкий пациент*

ПОЛАГАТЬСЯ И ЖДАТЬ ПОМОЩИ ОТ ДРУГИХ

Я устал быть таким, какой я есть,
Стараясь не потерять свою честь.
Я такой же ранимый, как любое создание...
Я просто хочу не много вашего внимания.

Я устал говорить, что все хорошо.
В моей жизни никогда все легко не шло.
Даже эти строки с трудом я пишу...
Эти слезы из глаз я еле сдерживаю.

Я устал каждый раз делать все не так,
И вернуть все назад я не в силах никак.
Не желал на свете никому я зла,
Если так получилось, извините меня.

Я устал докучать всех проблемой своей,
Я устал смотреть, как везет всем с ней...
Возможно, вам жилось бы лучше без меня,
Вы уж простите, что родился я.



Здравствуйте! Меня зовут Таисия, мне 35 лет, и я мама очаровательной девочки по имени Лета. Дочка родилась в 2003 году и ее состояние при рождении было крайне тяжелым (она не закричала, не показала почти никаких рефлексов и дышала с большим трудом). Сразу после рождения дочку перевели в реанимацию и там она пробыла 3 месяца, без особых улучшений. Лета не глотала, питалась по зонду, не шевелилась. В реанимации случилось 3 остановки дыхания и в итоге 25 суток дочка не дышала и провела на искусственной вентиляции легких. В 4 месяца мы выписались домой и впереди нас ждали годы занятий, как с телом, так и с интеллектом. И каждый этап завершался победой! Нам очень повезло со специалистом по реабилитации. Но хотелось большего! Так мы оказались в ведущей московской клинике, где после долгих исследований и консультаций нам был поставлен генетический диагноз - синдром «Мебиуса» - это редкий генетический синдром. Лицо дочки больше походило на маску, к мышце лица не работали, она с трудом глотала и с трудом говорила. В 4 годика у нас (по рекомендации врачей и с их разрешения) родился сын. Но у него было то же состояние сразу после рождения, что у дочки! Это было очень тяжело понять и принять! Врачи нас уверяли в том, что наше заболевание (синдром Мебиуса) спорадическое (т.е. Случайное) и оно в нашем случае не наследуется, но все повторилось вновь! Два разнополых ребенка с одинаковой клинической картиной-это не укладывалось ни в какие рамки на тот момент! И все повторилось сначала-реанимация, зонд, остановка дыхания! Но длилось всего 2 месяца!

Первый в реанимации, а второй в отделении!

И домой! А потом снова в Москву за пониманием - что с нашими детьми и с нами?! И в 2008 году был поставлен новый диагноз: врожденная структурная миопатия с фенотипом синдрома Мебиуса и П. Робена (CFZ-syndrome). 6 случаев на планете со слов врача! Но ген заболевания не известен и доказать анализами ничего нельзя!

Мы прошли всех лучших врачей Нижнего Новгорода, Москвы и Санкт-Петербурга. Но мы настолько редкие и хоть очень интересные, но по сути никому не нужные, к очень редкие! Мы почти одни и никто не знает, что с нами делать! Немецкий ученый из Тюбингене Анре Дюфке (нашла сама через интернет, т.к. он писал статью по-нашему CFZ-syndrome, я написала ему, и он ответил!!!) направил нас искать ответов в Америке, т.к. их исследования в этой области возможно лучше наших и европейских. Он дал нам e-mail 2 клиник - Бостонской детской больницы и госпиталя в Нью-Йорке. И там нам были очень рады! Ведь еще один ребенок (наш сын умер когда ему было 2 года и 2 недели и у нас осталась только дочь)-это очень важно для исследования, это повышает шансы найти ген заболевания и возможно это может помочь ребенку вылечиться, хотя бы частично! В то время (весна 2013 года) в Детской Бостонской больнице лаборатория доктор Энгл занималась изучением всех синдромов и состояний связанных с наружной офтальмоплегией (это когда сами глазные яблоки не двигаются совсем) и они очень хотели видеть нас у себя, но все уперлось



в деньги. И пока мы искали, думали, собирали, обращались в фонды -они сами выслали нам 3 пробирки и попросили собрать по несколько миллилитров слюны от каждого из нас (я, дочь, муж). Так начался финальный и самый счастливый этап в постановке правильного диагноза! Забегая вперед скажу, что уже весной 2015 года мы будем жить в другой реальности! В нашей настоящей! А пока мы искали из всех сил! Вам может показаться что я не соглашалась с диагнозами, которые были нам поставлены ранее?! Возможно да, но внутренне! Мне хотелось доказательств и четкого понимания что и как делать?! Я лечила ребенка в соответствии с рекомендациями, которые давали нам врачи исходя из текущего диагноза, но мне так хотелось, чтоб диагноз был подтвержден анализом! Поэтому мы сдавали все что могли, если вдруг появлялся какой-то новый анализ! Но все анализы говорили, что все в норме и мы продолжали искать!

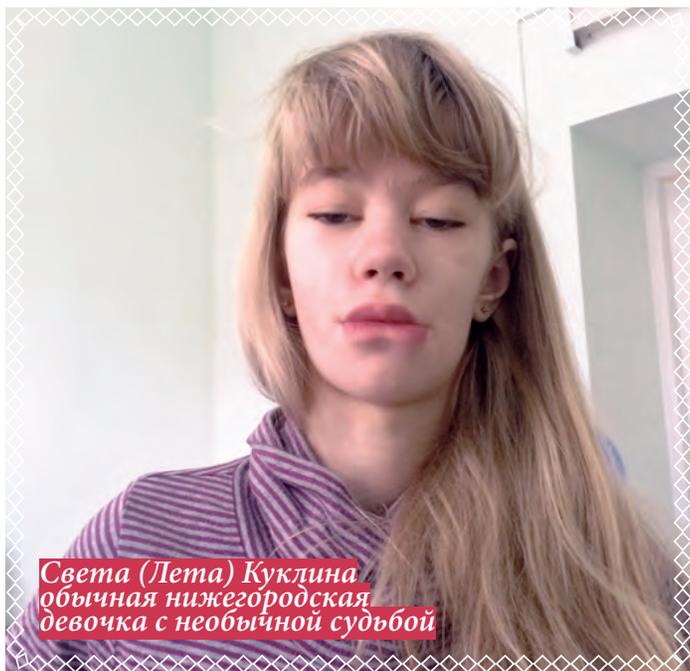
После смерти сына, мы конечно сильно сдали свои позиции (я имею ввиду активность поисков лечения и выхода из ситуации, мы погрузились в депрессию), но при этом через полгода мы рискнули отдать Свету в обычную школу, т.к. нашли хорошего и смелого преподавателя. И все как-то случилось благополучно. Свету приняли в классе, а я заняла очень активную позицию в школе (это помогало мне переживать горе). И мы настолько увлеклись "обычной" жизнью, что просто позабыли что Света нездорово (ну или почти позабыли). Мы как-то смирились с ее состоянием. И учеба в обычной школе имела серьезный терапевтический эффект! Общение, дружба, успехи в учебе -это все бесценно! Все вникли в нашу проблему и в школе были созданы все условия для успешной социализации Леты. Как итог-дочка отлично учится, пишет

рассказы и участвует с ними в разнообразных конкурсах и фестивалях. Этот год был особенно богатим на победы. Это и «Голос ребенка» и «Путь к успеху» и проект «Хочу читать!».

А еще мы побывали в Казани, где Света победила в международном конкурсе «Открытие» в номинации «Юный писатель». Кстати, в этом году вышла ее вторая книга (это конечно громко сказано, но тем не менее). В нее вошли сочинения-размышления на тему дружбы, школы, прошлого, будущего и судьбы нашей страны! А рассказ «Многовато!» получил положительный отзыв Дениса Викторовича Драгунского, того самого Дениски Кораблева из «Денискиных рассказов». Света его просто обожает! А еще в прошлом году она научилась плавать под водой, а в этом рисовать собственные мультфильмы и ездить на двухколесном велосипеде!

Правда мы ничего такого и подумать не могли, когда Лета (Света) находилась в реанимации, тогда, сразу после рождения!

Учеба вышла на первый план, а вот медицинские проблемы ушли на второй. Врачи постоянно нам объясняли, что исправить ничего нельзя и ген заболевания не найден, поэтому диагностировать невозможно. Но есть вариант что у нас все же не структурная миопатия, а состояние, связанное с изменением в ядерной митохондриальной ДНК. В мед. литературе описаны случаи, когда заболевание распространялось по горизонтали на разнополых детей (т.е. не от родителей к детям, а в нашей семье ничего подобного ранее не случалось, а только на детей одного поколения, как в нашем случае). И вот тут, если это подтвердится, возможно лечение. Дело в том, что мышцы наших детей просто очень-очень тонкие! И я точно



Света (Лета) Куклина
обычная нижегородская
девочка с необычной судьбой

должна знать, что сделала все от меня зависящее, воспользовалась всеми возможностями чтобы максимально помочь дочке и понять в чем суть нашего состояния и в чем проблема?! Диагноз в итоге был найден! И это было грандиозно по своей значимости! В тот день я написала на Летиной страничке в соц. сетях вот такое сообщение: «Сегодня самый лучший день! Назовем его 3-Д-"Долгожданный День Диагноза"! Звучит он так: врожденная миастения синдром "быстрого канала"! Все подтверждено и документ, соответствующий имеется! Я не знаю, как вам объяснить мои чувства! Это когда ищешь что-то долго и упорно и не получается долгие годы и есть вроде бы даже замена этому всему и достаточно правдоподобная, но ты чувствуешь, что нужно искать все-равно! И в итоге ты это находишь! Бинго! Это финал! Финал 11 лет поиска! И одновременно начало новой игры! И это будоражит сознание! Я не знаю, что там впереди, насколько близко, доступно и возможно лечение и каким будет его результат?! Но том 1 нашей повести завершен и можно поставить его на полку! И садиться за том 2! Спасибо что Вы вместе с нами все это время и теперь разделили с нами эту радость!!!" Нас очень сильно поддерживали все, кто про нас знал, и я убеждена, что только благодаря такой безусловной поддержке мы смогли победить в этой битве под названием «Диагноз». Это полный восторг! Не синдром Мэбиуса, не миопатия, а миастения! Врожденная миастения синдром "быстрого канала"! Наш нервный импульс не успевает выйти на мышцу, к нашему каналу, через который сигнал должен пройти, очень быстро закрывается! И всего-то! Возможно я очень примитивно это трактую, но суть именно в этом! А мы с мужем имеем одинаковые половинки в одном гене, и причина кроется именно в этом! Мы просто очень "удачно" встретились, и мы настоящие "вторые половинки" друг друга. При норме от 2 до 8 сломанных половинок нас оказалось по одной половинке в одном и том же гене! Вот так бывает! Теперь я знаю, что за заболевание отвечает ген CHRND, моя половинка в 9 экзоне, половинка мужа в 3-м! А у дочки обе эти половинки и у сына тоже видимо их было 2! Все подтверждено анализами и неопровержимо доказано. Это так важно! Это самое важное что с нами произошло. Перед нами четкий путь и ясные задачи и мы идем вперед! Вместе с диагнозом мы получили медикаментозное лечение (частичная компенсация состояния уже произошла, и я уверена, что возможно еще большее) и перинатальную диагностику! Риск рождения ребенка с данным заболеванием 25%. Это на тот случай если я решу испытать радость обычного материнства! Но пока я переполнена радостью необычного, но такого счастливого материнства! Ищите и найдете! Не сдавайтесь! Удачи!

Творчество..

Согинения-размышления Светы Куклиной

СТИРКА ИЛИ КАША В МАШИНЕ

Однажды Коля и Федя остались дома одни. Утром Федя спал, а Коля решил постирать. Напихал он порошка в машинку 1 кг, положил бельё, поставил на «МЕГА» и пошёл в комнату.

- Я бельё стираю, - сказал Коля, войдя к брату (Фёдор всё ещё спал).

- Ах-а-ха, - зевнул Федя и принялся к воздуху.

- Пахнет лимоном!!!

- Как? - забеспокоился Коля.

- А так! - сказал Фёдр и побежал, как гепард. В коридоре было много-много пены. Тут вошёл папа, а за ним я.

Папа как увидел море пены, удивился. А я стала ходить в пене. Только я надела маску, чтоб пена в глаза не попала.

- Что творится? - спросил папа Колю и Федю.

- Я хотел постирать, но я-я-яяяяя не смоо-ооооооо-ооооогг, - заревел Коля.

- Сын мой, не расстраивайся! - утешил Колю папа.

- Да, - сказала я - не горюй! Видишь как весело! Ааааа!!!

- Света права, - сказал Федя, - так весело стало!!!

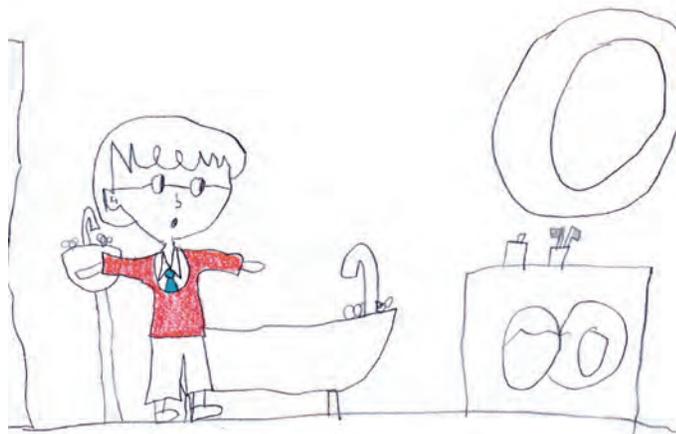
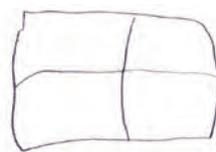
- Все правы,- сказал папа, - Ну-ка дети, давай веселей, берите швабры!!!

- Так точно! - сказал Федя.

- Да папа, - робко сказал Коля.

- Ураааааааа, папа! - закричала я.

И мы стали убирать пену все вместе.



«СТИРКА или
КАША В МАШИНЕ»

ДРУЖБА - ЭТО ЧУДО!

У меня есть мой самый лучший друг - Алёна. Она очень добрая, весёлая, смелая и умная. И само главное - она очень хороший друг! Она рыженькая, зеленоглазая и у нее много веснушек - значит ее любит солнце, а вместе с солнцем и я ее люблю. Мы с ней очень дружны. Она всегда мне помогает, делится чем-нибудь и поддерживает меня. Я стараюсь делать для нее то же самое. Мы всегда вместе - вместе играем, рисуем, учимся и растем. Вообще просто дружим.

Наша дружба крепка и верна, мы не предаем друг друга. Могу вам сказать, что наша дружба - это чудо!

МНОГОВАТО!

Витя пришел из школы и сел делать уроки. - «Вот сейчас сделаю и играть!» - сказал он. Мама ушла по делам до половины восьмого, и Витя остался один.

- «Так-с, что тут у нас?!» - сказал он, открыв учебник. «Мама купила сыр, масло и молоко за 236 рублей.... Сыр стоил....»

- «Ой!» - вдруг воскликнул он - «что-то ничего не понимаю! Пойду, погуляю, и голова отдохнет!»

И он пошел во двор играть с друзьями, но так заигрался, что пришел домой в 5 часов! И снова сел за уроки.

Только он стал читать задачу, как вдруг очень захотел есть и пошел на кухню. Ну вот, он поел и продолжил.

«Мама купила сыр, масло.....» И тут позвонил Коля, и Витя проболтал с ним целый час!

А потом только сел, как вдруг вспомнил, что он с ребятами договорился запускать змея и побежал во двор!

Вернулся. Снова сел за уроки и вдруг говорит: - «Я уже над задачей сижу 6 часов! Да..... многовато задают!!!»

С ЧЕГО НАЧИНАЕТСЯ РОДИНА?

Моя Родина - это Россия! А Родина - это, то место где мы родились. Мы не выбираем Родину, а рождаемся там, где предпочитает нужным Бог. Но даже если наша Родина это маленькая деревня, мы должны ее любить и гордиться ею, ведь это наш дом. Твоя Родина - это самое лучшее место на земле!

Но кроме того что Родину нужно любить ее нужно защищать. Помните, как на нас напали фашисты? Люди того времени не испугались и не отдали свою Родину, а защитили ее, отвое-



вали и выиграли. Но и обычный человек нынешнего времени должен ее защищать.

Сейчас фашистов нет и задача человека защищать свою Родину от плохих дел. Например, кинет кто-то бумажку или мусор, а за ним еще, еще и еще. Или сломает кто-то ветку, а за ним еще и еще.

У нас сейчас жизнь такая, что в будущем все могут облениться, и не будут ухаживать за Родиной и станет она не плодотворная. А как говорят - «Родина- мать», а мать это мама. И вот представьте себе, что мама у вас всегда грязная, то сердитая, то грустная и не дает вам еды. Хоть это и мама, но с такой мамой жить тяжело.

Я считаю, что Родина - это наполовину место рождения и наполовину ваша мама, которую вам дал Бог. И поэтому ее надо любить, уважать, защищать и радоваться тому, что она у вас есть, какая бы она не была! Родина начинается с вашего отношения к ней!

ПЯТЬ ЧУВСТВ

Петя нашел грушу и стал использовать все пять чувств.

Глаза. Они видят, какая она спелая.

Нос. Он чувствует, какая она ароматная.

Рот. Он ощутит вкус груши, когда он ее съест.

Кожа. Она чувствует, какая она гладкая.

Уши. Они слышат, нет ли кого-нибудь рядом, чтоб отобрать её!

ДОЖДЬ

Однажды Коля пошел гулять. Но вернулся быстро.

- А почему так быстро? - спросила Света.

- Там дождь - сказал он, не своим голосом.

- А..., ясно! Заходи!

Коля стоял весь мокрый. Вода стекала с его волос.

Вошел Федя.

- Что тут происходит? - спросил он, потираясь.

Он только что вышел из спальни (там было холодно).

- На улице дождь! - сказала Света — и это здорово!!!

- Нет!!! Сыро и холодно!

- буркнул Коля.

- Идем прыгать по лужам!

- крикнула Света, одеваясь.

- Нееет!!! Там сыро!

И холодно! - сказал Федор.

Света побежала играть на улицу, Федя пошел спать, а Коля пригрелся у печки.

Им было хорошо.



ПРИКЛЮЧЕНИЕ

Однажды мы все вместе решили отправиться ночью в поход. Мы взяли еду, спички, воду и одеяло. Я взяла баранку. И мы пошли.

Мы шли, шли, шли, и вдруг мы упали в яму! Мы стали карабкаться вверх, но было бесполезно!

- Надо копать! — додумался Коля.

И он стал копать руками. Света присоединилась к нему. Федя вздохнул, глядя на нас, и тоже стал копать. Скоро мы докопались до какого-то зала с лестницей, ко-торая вела наружу. Мы вылезли и стали осматривать местность. Вдруг Федя закричал: «ВОЛКИ!»!

И правда, прямо перед нами было три волка! Мы быстро залезли на сосну!

- Бросим им головки?!

- сказала Света.

- НАШИ? — испугался Коля.

- Нет! СЫРА! — сказала Света.

Мы бросили им головки сыра, но они не стали их есть.

- Ладно, пожертвую, - сказала Света. И бросила им баранку!



Из обращения Светы Куклиной к главе Администрации города Н.Новгорода на открытом совещании по проблемам людей с ОВЗ (особыми возможностями здоровья) 20.11.2014 года: «И я считаю что надо не просто « а на им вот,живите», а надо помогать им развивать в себе хорошие качества,помогать им чтоб их болезнь уходила, чтоб им стало легче,чтоб они могли проявить себя и чтоб могли доказать, что инвалиды не хуже других людей!»

Тематика журнала - Первый
Российский журнал о людях с
редкими болезнями [№ 7]

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ



АДРЕС РЕДАКЦИИ

107031, Россия, Москва,
Кисельный тупик, д. 1, офис 11

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Беляков Д.В.

КРЕАТИВНАЯ ДИЗАЙН-ВЕРСТКА

Павел Кочунов

e-mail: editor@raremagazine.ru;

info@spiporz.ru

Сайты: www.raremagazine.ru

www.spiporz.ru

Распространяется БЕСПЛАТНО
по всей территории России

Фотография с обложки -

Павел Ланцов - фотопроект
«СВЯЗАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕЛЬЮ»
www.photoproject.spiporz.ru

При подготовке номера использовались авторские материалы и материалы из открытых источников. Мнение авторов может не совпадать с мнением редакции. Использование материалов из данного номера возможно только со ссылкой на «РЕДКИЙ ЖУРНАЛ» или с письменного разрешения редакции.

Тираж 10 000 шт.

© 2012-2016



WWW.ORPHA.NET

– ИНФОРМАТИВНО, ПРОСТО, УДОБНО!

Орфанет (www.orpha.net) - международный портал о редких заболеваниях и орфанных лекарствах.

- Полный каталог и энциклопедия о более 4500 редких заболеваний, описанных всемирно известными учеными и экспертами;
- Каталог орфанных препаратов;
- Каталог специализированных медицинских центров, лабораторий, научно-исследовательских проектов, профессиональных общественных и пациентских организации;
- Помощь практикующему врачу при постановке «редкого» диагноза по введенным симптомам и признакам;

- Информационная рассылка, охватывающая научные, медицинские и общественные новости;

- Регулярные отчеты;

- Доступ к профессиональным статьям, опубликованным в научных журналах;

Орфанет - это результат совместной работы врачей, ученых, администраторов системы здравоохранения и пациентов из 38 стран мира.

Координатором проекта в России является попечительский совет МРБООИ «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям».

[Энциклопедия по редким заболеваниям теперь на компьютере, планшете, телефоне.](#)



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ
«СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ
ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНВАЛИДОВ
«СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ
ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»

WWW.SPIPORZ.RU

WWW.ORPHNA.NET

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПОРТАЛ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ