



А.А. Соколов,

д.м.н., ведущий научный сотрудник Учреждения Российской академии медицинских наук, Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, председатель Совета экспертов Национальной ассоциации организаций больных редкими заболеваниями «Генетика», г. Санкт-Петербург, Россия

«ПРОБЛЕМА РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ» — РЕЗУЛЬТАТ И СТИМУЛ ПРОГРЕССА В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

УДК 614.2

Соколов А.А. «Проблема редких болезней» — результат и стимул прогресса в области биологии и медицины (Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Национальная ассоциация организаций больных редкими заболеваниями «Генетика», г. Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация: Показано, что увеличение числа редких болезней является естественным и неизбежным процессом, связанным с увеличением знаний в биологии и медицине и их практическим использованием. Дано определение основных составляющих новой парадигмы медицины — 4П Медицины и ключевых понятий новой модели здравоохранения, связанной с диагностикой и лечением редких болезней. Представлены примеры и первые результаты государственного регулирования в этой области в США и Европейском Союзе. Решение проблемы редких болезней требует изменения идеологии и методологии, серьезной реорганизации систем здравоохранения, систем стимулирования исследований и разработок в медицине и смежных областях.

Ключевые слова: редкие болезни, редкое заболевание, лекарство-сирота, орфанное лекарственное средство, 4П Медицина, болезнь Фабри

Одной из реалий настоящего времени является увеличение объема знаний. В области медицины они удваиваются каждые 6–8 лет. Одним из внешних проявлений этой тенденции являются улучшение диагностических возможностей и увеличение числа болезней.

Устойчивую динамику роста числа заболеваний хорошо видно на примере международной классификации болезней. В МКБ-1 в 1900 г. их было всего 179, в МКБ-6 — 50 лет спустя — 954, в утвержденной в 1993 г. МКБ-10 — уже 1967. МКБ-10 действует дольше всех — 18-й год. Уже заметны ее основные недостатки. Прежде всего это несоответствие числу вновь появившихся заболеваний. В 2015 г. планируется принятие МКБ-11. В составе Комитета по ревизии и обновлению МКБ работает группа по редким болезням, возглавляемая проф. Сеголен Эмме. Ожидается, что количество заболеваний в новой классификации существенно увеличится.

Практические результаты этого процесса наиболее заметны в онкогематологии. За полвека число болезней в этой области выросло почти в 20 раз. Разработка для каждой формы специфического (таргетного) лечения позволила повысить 5-летнюю выживаемость до 70% [1].

Новые заболевания появляются внутри частых (полиэтиологичных и полипатогенетичных). В качестве яркого примера можно привести

© А.А. Соколов, 2012 г.



болезнь Фабри¹. Сужение просвета сосуда и ишемические проблемы в кровоснабжаемом им регионе могут быть вызваны атеросклеротической бляшкой, содержащей в качестве ядра эфиры холестерина, а могут быть связаны с отложением в стенке сосуда гликофинголипидов при болезни Фабри.

Об этом заболевании пока мало кто знает. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, оно встречается примерно у 1 из 40–60 000 мужчин [5, 6]. Однако, как оказалось, такая частота свойственна только ярким типичным клиническим формам (классическому фенотипу) заболевания. Исследования последних лет (скрининг новорожденных на болезнь Фабри), проведенные в Италии [5] и на Тайване [6], показали, что частота мутаций и та или иная степень недостаточности фермента, ответственного за расщепление гликофинголипидов, встречаются у 1 из 3100–4600 новорожденных. А это значит, что стертые клинические формы заболевания с самыми различными клиническими проявлениями встречаются гораздо чаще.

Клинические маски болезни Фабри чрезвычайно разнообразны: ангиокератоз, гипогидроз, акропарастезии, сенсорные полинейропатии, периферическая вегетативная недостаточность, аритмии, артериальная гипертензия, миокардиты, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ранние инфаркты и инсульты, интерстициальные болезни легких, нефропатия, почечная недостаточность, нейросенсорная потеря слуха, характерные нарушения зрения и др. [2–4].

Если в основе данных клинических проявлений лежит дефицит α -галактозидазы, свойствен-

ный болезни Фабри, лечение должно принципиально отличаться от общепринятого [7].

Выявление таких новых болезней зависит от информированности и настороженности врача, а подтверждение диагноза — от возможностей лечебного учреждения.

В последние годы XX века стал ощущаться разрыв между накопленным огромным объемом знаний в области генетики, био- и нанотехнологий и их практическим использованием в медицине. Стала понятна необходимость разработки и внедрения новой идеологии, новых методологических подходов и организационных форм. Результатом явилось появление новой парадигмы² медицины — 4П Медицины [8, 9]. Основные составляющие 4П Медицины: предиктивность, превентивность, персонализированный подход и партисипативность.

Предиктивность (предсказательность) предполагает предсказание особенностей здоровья (заболевания, возможные в будущем, особенности реагирования и др.) конкретного человека до появления первых симптомов заболевания, *превентивность (предупредительность)* — проведение профилактических мероприятий в отношении возможных, предсказанных заболеваний до появления первых симптомов, *персонализированный подход* — выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей конкретного человека, *партисипативность* — активное участие пациента в профилактике возможных заболеваний и их лечении.

Параллельно с возникновением новой парадигмы появилась и стала активно внедряться как в развитых, так и в развивающихся странах новая модель здравоохранения

¹ Болезнь Фабри — наследственное мультисистемное заболевание, обусловленное мутациями в гене X-Gal, кодирующем лизосомный фермент α -галактозидазу. Снижение активности фермента ведет к прогрессирующему накоплению глоботриаозилцерамида (GB-3) и родственных гликофинголипидов в лизосомах клеток эндотелия сосудов, нервных, миокардиальных, всех типов ренальных клеток [2, 3, 4].

² Парадигма (*paradeigma*, греч. — пример, образец) — совокупность убеждений, ценностей, методов, теоретических и методологических положений, принятых обществом на известном этапе его развития и используемых в качестве образца, модели, стандарта, интерпретации, оценки и систематизации данных, для осмысления гипотез и решения возникающих задач.





(Model List for Orphan Medicines). Возникшая в 80-е годы XX века в США, она получает все большее распространение в мире и сосуществует с общепринятой концепцией лечения социально значимых заболеваний с использованием жизненно необходимых лекарственных средств (Model List of Essential Medicines) [10].

Ключевыми понятиями новой модели здравоохранения являются **«редкое заболевание»** (rare disease) и **«лекарство-сирота»** (orphan drug).

Что же такое **редкое заболевание**? Это встречающееся с определенной частотой жизнеугрожающее или хроническое прогрессирующее заболевание, без лечения приводящее к смерти или инвалидизации больного.

Принципы определения порога отнесения заболевания к редким различаются в разных странах. В США и Японии за основу принимается абсолютная частота, что позволяет лучше прогнозировать затраты на лечение больных, в ЕС, Канаде, Австралии — относительная частота. В этом случае ситуация лучше адаптируется к изменению численности населения (например, к расширению ЕС). В США заболевание считается редким, если им страдают менее 200 000 американцев, в Японии — если им страдают менее 50 000 японцев, в Европейском Союзе — если оно встречается реже 5 : 10 000, в Канаде — реже 1 : 2000, в Австралии — реже 1 : 10 000 населения страны.

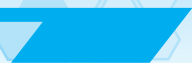
Также возможен ступенчатый подход: выделение среди редких ультра-редких заболеваний. Такое деление используется в Великобритании. Пациенты с ультра-редкими заболеваниями (встречаемость 1 : 50 000) являются ответственностью центральной власти, а с редкими (встречаемость 5 : 10 000) — регионов. Такой подход позволяет, с одной стороны, находиться в правовом поле ЕС и использовать все преимущества паневропейского сотрудничества и интеграции, а с другой стороны, делает возможным использование более жестких критериев редкости

заболевания. Ответственность распределяется между центром и регионами.

Опыт Великобритании идеально подходит к формирующейся в нашей стране системе здравоохранения, но, к сожалению, пока у нас не используется. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (статья 44, пункт 1) вводит только категорию редкого заболевания: «редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения».

Лекарство-сирота (orphan drug) — это медицинский продукт (*не только лекарственное средство*), предназначенный для диагностики, профилактики и лечения редкого заболевания, который не имеет коммерческих перспектив, но отвечает нуждам общественного здоровья. Компании, работающие в области медицины, при обычных рыночных условиях не заинтересованы в развитии таких продуктов, поскольку они не имеют в перспективе коммерческого успеха по экономическим причинам (прежде всего из-за высокой стоимости разработки и продвижения продукта на рынок и/или из-за низкого спроса на него в силу редкости заболевания).

Правительства разных стран финансируют специальные программы, чтобы выпуск «невыгодных» или «сиротских» продуктов стал привлекательным, и компании, их производящие, не работали себе в убыток. Во многих странах приняты специальные законодательные акты, предоставляющие определенные льготы компаниям-разработчикам, стимулирующие интерес науки и бизнеса к инновационным разработкам в этой области. Стимулами могут быть: исключительные маркетинговые права на срок от 5 до 10 лет; полная или частичная оплата процедур получения официального разрешения для использования лекарства; возможность получения финансовой поддержки из государственных фондов для исследований в области редких болезней; информационная и организацион-





ная поддержка в составлении протоколов клинических испытаний и др.

Наличие таких преференций у компаний-разработчиков и производителей «сиротских» продуктов переводит определение критерия редкости заболевания из медицинской в экономическую плоскость. В странах, развивающих собственную фармацевтическую промышленность, порог отнесения заболевания к редким не превышает 1 : 3000 населения.

Пионерами государственного регулирования в области редких болезней были США. В 1982 г. при Агентстве США по лекарствам и продуктам питания (FDA) было создано специальное бюро (Office of Orphan Product Development), занимающееся развитием «редких продуктов». В 1983 г. был принят закон (Orphan Drug Act), регламентирующий статус редкого заболевания, препарата-сироты и утвердивший привилегии для фирм-разработчиков и производителей. Причем это касалось не только фармацевтических и биологических препаратов, но и медицинской техники и диетических продуктов питания. Согласно этому закону, около 1600 известных заболеваний и синдромов были признаны редкими, а 300 лекарств были отнесены к лекарствам-сиротам. В последующем подобные законодательные акты были приняты в других странах: в Сингапуре (1991), Японии (1993), Австралии (1997), Южной Корее, Канаде, на Тайване и, наконец, в Европейском Союзе (1999). Они явились мощным стимулом к развитию медицинской и смежных наук, генетики, биотехнологии. В настоящее время во многих странах лекарственные средства, относящиеся к категории редких, составляют целый сегмент лекарственного рынка со своими правилами производства, регистрации, государственной поддержки, патентной защиты и т.п.

Основополагающими документами в Европейском Союзе были Решение Европейского парламента № 1295/1999/ЕС от 29.04.1999 и Директива Европейского парламента № 141/2000 от 16.12.1999. В них

сформулированы понятия болезней-сирот и сиротских лекарств и определены перспективы в их изучении и лечении. В апреле 2000 г. в Лондоне во исполнение Европейской директивы создан Комитет по продуктам-сиротам (COMP — Committee for Orphan Medical Products), в который входят и представители соответствующих групп пациентов. Данный комитет в срок до 90 дней должен рассмотреть досье на лекарственное средство, а Европейская комиссия в 30-дневный период должна принять решение о его применении на всей территории ЕС. Постановлением Комиссии ЕС № 847/2000 от 27.04.2000 создан Реестр лекарственных средств для лечения редких болезней.

Десятилетие действия данных законодательных актов привело к существенному увеличению числа лекарственных средств и других продуктов для лечения РЗ (в настоящее время доступно 800 продуктов, в том числе 63 авторизованных лекарственных средства), стимулировало развитие небольших и средних фармкомпаний, повысило инновационную и предпринимательскую активность ученых и врачей, существенно упростило выход препаратов на рынок (27 различных административных процедур были заменены одной — централизованной подачей заявки на авторизацию на европейском рынке в Европейское Медицинское Агентство (ЕМА).

В настоящее время редкие заболевания, наряду с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и ожирением, остаются одним из приоритетных направлений Программы ЕС по общественному здравоохранению на 2007–2013 гг., в рамках которой созданы рабочие группы и специальные комиссии по важнейшим направлениям деятельности. Важной инициативой в ЕС было создание в ноябре 2009 г. Комитета экспертов ЕС по редким заболеваниям. В его состав входит по 1 представителю из каждой из 27 стран ЕС, 4 представителя пациентских организаций, 4 представителя фарминдустрии, 16 представителей проходящих в





настоящее время или завершившихся проектов ЕС в области редких болезней, 1 представитель Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваниями.

В последние годы многие страны разработали и приняли собственные национальные планы (программы) по редким болезням. Их основной целью является обеспечение справедливого доступа к диагностике, лечению и предоставлению помощи больным редкими заболеваниями. Одним из ярких примеров является французский национальный проект «Редкие заболевания» на 2005–2008 гг. и его продолжение на 2009–2014 гг. Принятие подобных документов — результат широкого консультационного процесса, в который вовлечены эксперты по редким заболеваниям, специалисты в области здравоохранения, представители организаций пациентов, законодательных и исполнительных органов власти. В настоящее время в рамках общеевропейской референтной сети редких заболеваний создаются центры экспертизы редких болезней.

О масштабах проведенной в Евросоюзе работы говорят данные Orphanet — Европейской базы данных по редким заболеваниям (www.orpha.net). На 1 ноября 2011 г. в ней было зарегистрировано 5954 редких заболевания и состояния (*за 6 месяцев их количество увеличилось на 170*); 5424 лаборатории, в которых возможна их диагностика; 4942 экспертных центра; более 1800 организаций пациентов; 15 019 медицинских специалистов; 527 медицинских субстанций, перспективных к использованию; 370 лекарственных средств, имеющих показания при редких болезнях.

Редкие заболевания есть в каждой области медицины. Примерно 80% из них имеют генетическую природу, остальные случаи относятся к новообразованиям или являются следствием инфекций, аллергических реакций, воздействия вредных факторов окружающей среды.

Парадокс редкости в том, что, хотя «болезни редки, пациенты с редкими заболеваниями многочисленны». Вероятно, такими заболеваниями затронуто 6–8% мировой популяции людей, поэтому «совершенно обычно иметь редкую болезнь». Среди редких болезней встречаются весьма экзотические недуги, вроде синдрома кабуки (в Европе — около 300 случаев), синдрома Паллистера-Киллиана (в Европе — 30 случаев), прогрессирующей костной гетероплазии, болезни Нимана-Пика, болезни Гоше. Но есть и более частые заболевания, такие как муковисцидоз, гемофилия, различные формы рака, миелома, болезнь Альцгеймера, амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и др. Но это не только экзотика. К редким заболеваниям относят также системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, ювенильный ревматоидный артрит, миастению, синдром Гийена-Барре, первичный билиарный цирроз печени, липопротеиновую гломерулопатию и другие более привычные для слуха болезни.

Редкими болезнями страдали композиторы Людвиг ван Бетховен и Фредерик Шопен, художник де Тулуз-Лотрек, президент США Дж. Кеннеди, сын Николая II царевич Алексей. Многие из людей, имеющих редкие заболевания, талантливы и могут принести большую пользу обществу.

Проблемы большинства пациентов с редкими болезнями схожи и не ограничиваются только их лекарственным обеспечением. Это недоступность правильной диагностики, запаздывание с постановкой диагноза, отсутствие качественной информации, а часто — и научных знаний о заболевании, тяжелые последствия для пациентов с социальной точки зрения, отсутствие соответствующего качественного оказания медицинской помощи, ошибки и трудности в получении лечения и ухода.

Сложность выявления редких заболеваний связана с тем, что большинство из них характеризуются широким спектром расстройств и



симптомов, которые варьируют не только при разных заболеваниях, но и у разных пациентов, страдающих одним и тем же заболеванием. Относительно часто встречающиеся симптомы могут маскировать лежащее в основе редкое заболевание. В этом случае больному, как правило, выставляется диагноз часто встречающегося заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, цирроз печени, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, рассеянный склероз, хронический рецидивирующий увеит, шизофрения и др.). Постановка неправильного диагноза (например, ишемическая болезнь сердца вместо болезни Фабри, рассеянный склероз вместо лейкоцистоза и т.п.) приводит к назначению неправильного, часто вредного лечения (пример: предположение о наличии у больного с метаболическим заболеванием аутоиммунного заболевания и лечение его с использованием гормональных и цитостатических препаратов).

Поиск редкого заболевания целесообразен у всех больных с «частыми» заболеваниями, когда имеющиеся симптомы не полностью укладываются в клиническую картину, когда клинические проявления возникают в нетипично молодом возрасте, когда не удается подобрать лечение, и заболевание прогрессирует, несмотря на проводимую терапию.

Вовремя поставленный диагноз и своевременно начатое лечение часто позволяют полностью исключить возникновение клинических симптомов заболевания (пример: больные с гепатоцеребральной дистрофией, гемохроматозом, болезнью Гоше), и человек остается полноценным членом общества.

Решение проблемы редких болезней не должно ограничиваться только организацией обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами. Необходима отработка модели оказания медицинской помощи пациенту с редкой болезнью.

Понятие о редкости заболевания не должно маскировать важность проблемы, которую представляют редкие заболевания для общественного здоровья. Она касается не только жизни и здоровья конкретного человека, она напрямую связана с развитием рынка инновационных технологий в медицине и смежных областях (генетике, био- и нанотехнологии и др.) и со скоростью внедрения инноваций. Решение проблемы «редких болезней» требует изменения идеологии и методологии, серьезной реорганизации систем здравоохранения, систем стимулирования исследований и разработок в медицине и смежных областях.

Современная медицина — это не только инновационные (как правило, дорогостоящие) медицинские технологии, это инновационные технологии менеджмента, позволяющие минимизировать затраты государства и общества и повысить отдачу от использования новых технологий. Только государство, включив регулирующие механизмы, способно снизить затраты на лечение больных редкими заболеваниями и повысить эффективность вложения средств. Без формирования государственной политики в этой области невозможно преодоление отставания и инновационное развитие отечественной медицины, быстрое и эффективное внедрение в практику современных инновационных технологий, рациональное использование выделяемых ресурсов.

Решение проблемы редких болезней в России будет способствовать:

- реализации государственной политики по охране здоровья граждан;
- внедрению в медицинскую практику эффективных методов профилактики, раннего выявления и диагностики редких заболеваний, лечения и реабилитации больных;
- сокращению уровня смертности и инвалидизации;
- снижению показателей заболеваемости;
- обеспечению адекватного и равноправного доступа к оказанию медицинской помощи всех граждан Российской Федерации.





ЛИТЕРАТУРА

1. *Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, based on Nov 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005.
2. *Hoffmann B.* Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring//Orphanet J. Rare Dis. — 2009. — Vol. 4. — № 1. — P. 21–29.
3. *Благова О.В., Заплязьминская Е.В., Недоступ А.В. и соавт.* Случай болезни Фабри у взрослого глазами кардиолога//Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — № 5. — С. 4–8.
4. *Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M. et al.* Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement//Genet. Med. — 2006. — Vol. 8. — № 9. — P. 539–548.
5. *Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al.* High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening//Am. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 79. — P. 31–40.
6. *Hsiang-Yu Lin, Kah-Wai Chong, Ju-Hui Hsu et al.* High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population//Circ. Cardiovasc. Genet. — 2009. — Vol. 2. — P. 450–456.
7. *Eng C.M., Guffon N., Wilcox W. et al.* Safety and efficacy of recombinant human A-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease//N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — № 1. — P. 9–16.
8. *Hood L.* Systems Biology and Medicine: from reactive to predictive, personalized, preventative and participatory medicine/The UK Focus for Biomedical Engineering Annual Lecture and Dinner//The Royal Society of Medicine. — London, 2007.
9. *Hood L., Galas D.J.* P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory. A Change of View that Changes Everything//www.cra.org/cc/initiatives.
10. *Stolk P., Willemsen M. J.C., Leufkens G.M.* «Rare essentials»: drugs for rare diseases as essential medicines//Bulletin of the World Health Organization. — 2006. — Vol. 86. — № 9. — P. 746–751.

UDC 614.2

Sokolov A.A. «The problem of rare diseases» — is a result and incentive progress in the field of biology and medicine (Scientific-research institute of experimental medicine of North-West diseases «Genetics», St.-Petersburg, Russia)

Annotation: It is shown that increase of rare diseases cases — is a natural and unavoidable process, related to increase of knowledge in biology and medicine and its practical use.

There is given a definition of main components of medical new paradigm — 4P Medicine and clue concepts of new health care model, related to diagnostics and treatment of rare diseases. There are presented results of state regulation in this filed in USA and European Union.

Solution of the «rare diseases» problem requires a change in ideology and methodology, serious re-organization of health care system, incentive system of research and developments in medicine and related fields.

Keywords: rare disease, orphan drug, orphan medicines, 4P Medicine, Fabry disease