РЕДКИЙ ЖУРНАЛ

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ О ЛЮДЯХ С РЕДКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

2019 №9

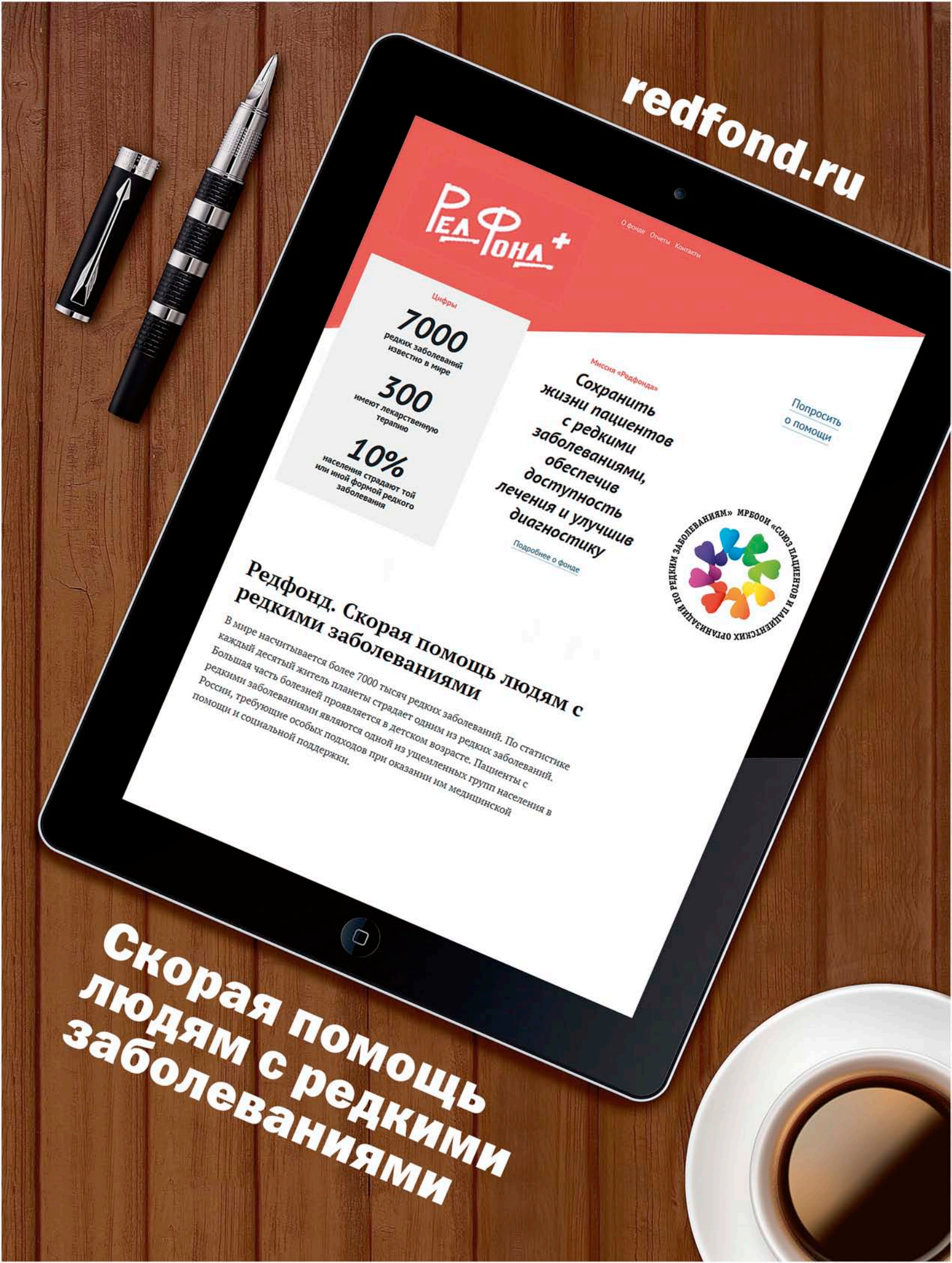
РЕДКИЙ ЖУРНАЛ | №9 | МАЙ | 2019

Война и мир орфанных пациентов
история Дженнет Базаровой с диагнозом несовершенный остеогенез
с. 8

Редкие, важные, равные

Органические ацидемии: терапия метаболического криза
с. 24

Фармакоэкономическое исследование болезни Фабри
с. 34


redfond.ru
РедФонд
О фонде Отчеты Контакты
Цифры
7000
редких заболеваний известно в мире
300
имеют лекарственную терапию
10%
населения страдают той или иной формой редкого заболевания
Миссия «Редфонда»
Сохранить жизни пациентов с редкими заболеваниями, обеспечив доступность лечения и улучшив диагностику
Подробнее о фонде
Попросить о помощи
Редфонд. Скорая помощь людям с редкими заболеваниями
В мире насчитывается более 7000 тысяч редких заболеваний. По статистике каждый десятый житель планеты страдает одним из редких заболеваний. Большая часть болезней проявляется в детском возрасте. Пациенты с редкими заболеваниями являются одной из ущемленных групп населения в России, требующие особых подходов при оказании им медицинской помощи и социальной поддержки.
Скорая помощь людям с редкими заболеваниями

МРБООИ «СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»

ПРОГРАММА
«ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ЛУЧШИЕ ЛАБОРАТОРИИ

ВЕДУЩИЕ КЛИНИЦИСТЫ

+7 495 7119581

SPIPORZ.RU

OFFICE@SPIPORZ.RU

ГДЕ ЕДИНЕНИЕ, ТАМ И ПОБЕДА

АЛЕКСАНДР КОСЕНКО, ПРЕЗИДЕНТ МРБООИ «СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»

ДОБИЛИСЬ ФЕДЕРАЛИЗАЦИИ!

— Дорогие друзья! Новый номер «Редкого журнала», который вы держите в руках, вновь полон историями из жизни пациентов, нашими общими победами и неудачами, а также, полезной медицинской информацией.

В 2019 год мы вместе с вами добились очень важной победы — федерализации орфанных заболеваний, правда, пока частичной, но начало положено! Пациенты с пятью редкими заболеваниями стали получать лекарства, закупленные через федеральный бюджет. До этого момента тысячи детей сталкивались с задержкой вначале терапии, перерывами в лечении. Иногда они и вовсе не имели возможности получить свое заветное лекарство. Благодаря инициативам спикера Совета Федерации Валентины Матвиенко и уполномоченного при президенте страны по правам детей Анны Кузнецовой, поддержанные президентом нашей страны Владимиром Путиным, премьер-министром Дмитрием Медведевым и депутатом ГосДумы Дмитрием Морозовым, наши редкие дети в 2019 году стали получать лечение вовремя и в полном объеме.

Сделан огромный шаг вперед в области осознания проблемы лечения пациентов с редким диагнозом. Решение позволит в дальнейшем формировать верную систему лекарственного возмещения лечения редких заболеваний в России.

Позвольте поблагодарить всех, кто доказывал, боролся и верил! Верил в правоту истины, разума и логики! Верил в детские слезы и родительские хлопоты! Верил в медицинские диагнозы и наших российских врачей! Спасибо вам!

> *Позвольте поблагодарить всех, кто доказывал, боролся и верил! Верил в правоту истины, разума и логики! Верил в детские слезы и родительские хлопоты! Верил в медицинские диагнозы и наших российских врачей! Спасибо Вам!*

РОССИЙСКИЕ АНАЛОГИ

Большим событием в нашей стране также стала разработка отечественных биоаналогов высокозатратных лекарственных препаратов. В России были зарегистрированы отечественные копии препаратов имиглюцеразы для лечения болезни Гоше и экулизумаба для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а также атипичного гемолитико-уремического синдрома.

В условиях современных реалий российские разработки повышают доступность лекарственной терапии для наших пациентов, снижают расходы государственного бюджета и открывают окно в мир возможностей для разработки новых терапий отечественными исследователями.

ЧТО МЫ ЖДЕМ В БЛИЖАЙШЕЕ ВРЕМЯ?

Мы надеемся на дальнейшую федерализацию орфанных лекарств, дальнейшее становление генетической службы России, развитие профессионального сообщества клиницистов — специалистов по редким заболеваниям. Ожидаем гармонизации законодательства в области использования и государственных закупок незарегистрированных лекарственных препаратов для пациентов с редкими диагнозами, появления государственной программы генетического обследования с бесплатной для пациентов лабораторной диагностикой.

С нетерпением ждем создания новых лекарств для борьбы с редкими заболеванями, которые сейчас еще не лечатся медикаментозно, или препаратов со значительными клиническими преимуществами, улучшающими состояние пациента или прогноз его жизни!

СОДЕРЖАНИЕ

«Редкая» История

В свои 17 лет Дженнет Базарова — признанный эксперт в Общественной палате России, лектор на TED, преподает Уроки доброты подросткам и взрослым. Мало кто знает, что при рождении шансов на жизнь ей давали от силы год-два. Никто не мог определить диагноз... *стр. 8*

Под счастливой звездой

Среди орфанных пациентов так много общественных деятелей, активных неравнодушных людей, которые даже при собственных сложностях находят силы и возможности помогать другим. Анна Носач — одна из таких. Причем, в ее семье это уже традиция
стр. 52

НОВОСТИ МИРА РЕДКИХ стр. 4

КУДА НУЖНО ДВИГАТЬСЯ ДАЛЬШЕ

Мультисекторальный подход в организации медпомощи пациентам с редкими заболеваниями **стр. 14**

МЕДИЦИНСКИЙ РАКУРС

Болезнь Гоше в цифрах. Опрос «Редкого журнала» среди пациентов **стр. 18**

Лечение гипераммониемического криза **стр. 20**

Органические ацидемии **стр. 24**

Нейрофиброматоз: отражение проблемы в глазах **стр. 28**

«Редкая» история в здравоохранении страны **стр. 31**

Фармакоэкономическое исследование болезни Фабри **стр. 34**

МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

Дмитрий Кудлай: «Орфанные препараты были и останутся в приоритете» **стр. 44**

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

О законодательных изменениях в сфере защиты прав пациентов с орфанными заболеваниями в 2019 году **стр. 48**

ЮНЫЕ ТАЛАНТЫ МИРА «РЕДКИХ» стр. 54

Информационная брошюра для внутреннего распространения среди сотрудников МРБООИ «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» «Первый российский журнал о людях с редкими болезнями «Редкий журнал». Распространяется бесплатно. Тираж 990 экз. Учредитель: Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям». Адрес: 105187, г. Москва, Измайловское шоссе, д. 71, корп. ГД оф. 4, т. +7 495 7119581, сайт: www.spiporz.ru. Исполнительный директор: Беляков Д. В. Дата выхода: 23 мая 2019 г. Отпечатано с готового оригинал-макета в ООО "Контур", 127299, г. Москва, проезд Студеный, д.4, корпус 1, помещение V, К 15. т.: (8332) 228-297, сайт: www.printtown.ru. Заказ № 486 от 8 мая 2019 г. Мнение редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикуемых материалов.

ЛАУРЕАТЫ ПРЕМИИ «СИНЯЯ ПТИЦА» 2018 ГОДА

Кузнецова Анна Юрьевна

Уполномоченный при Президенте Российской Федерации по правам ребенка

Кудлай Дмитрий Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО «Генериум»

Семячкина Анна Николаевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Алексеева Екатерина Иосифовна

доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета, член-корреспондент РАН, специалист в области детской ревматологии

Печатникова Наталья Леонидовна

врач-невролог, руководитель Центра орфанных и других редких заболеваний

Амелина Елена Львовна

к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Рыкунов Алексей Васильевич

врач детский ортопед, травматолог

Чернова Наталья Геннадьевна

врач-гематолог, кандидат медицинских наук

Особая награда

5 декабря 2018 года в Государственной Думе прошло заседание Экспертного совета Комитета по охране здоровья по редким (орфанным) заболеваниям, на котором обсуждались итоги работы совета в уходящем году

ОСОБАЯ НАГРАДА

Председатель Комитета по охране здоровья Дмитрий Морозов сообщил, что экспертный совет по орфанным заболеваниям позволил выстроить диалог депутатов с пациентами. В завершении заседания руководителю Экспертного совета, председателю Комитета по охране здоровья Дмитрию Морозову была вручена премия «Синяя птица» за личный вклад в области оказания помощи людям с редкими заболеваниями. Премия – это благодарность от сотен семей, столкнувшихся с редким диагнозом.

«Благодарю всех присутствующих за совместную работу и заявляю, что эту награду я адресую всему Комитету по охране здоровья, который держит вопросы законодательного регулирования лечения орфанных заболеваний на особом контроле!» — подытожил лауреат премии.

Премия «Синяя птица» учреждена общественной организацией «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» в 2010 году и является общественным признанием заслуг в области оказания помощи людям с редкими заболеваниями и улучшения уровня осведомленности медицинского сообщества о редких заболеваниях. Лауреатами премии в предыдущие годы были известные политики, чиновники здравоохранения, врачи.

День Гоше

9 февраля 2019 года в Москве прошел «День пациента с болезнью Гоше». В нем приняли участие подростки с этим заболеванием, которые через несколько лет станут взрослыми и, соответственно, перейдут из детской системы здравоохранения во взрослую

Юные участники «Дня пациента с болезнью Гоше» вместе с сотрудниками Редкого фонда

НЕРЕДКИЕ ВСТРЕЧИ

Накануне мероприятия пациенты вместе с родителями смогли побывать на экскурсии в отделении орфанных заболеваний в Гематологическом Научном Центре. Здесь под руководством профессора Елены Лукиной сложился профессиональный коллектив врачей-экспертов в области редких заболеваний, имеющих большой опыт ведения пациентов, в том числе и с болезнью Гоше.

Ребята узнали, что Программа 7 нозологий, работающая в России более 10 лет, способствует обеспечению необходимыми лекарственными препаратами всех пациентов с болезнью Гоше. Сегодня для них доступны лекарства «Вприв» и «Церезим» иностранного производства. Пациенты через несколько лет после начала терапии возвращаются к обычному образу жизни.

За время встречи подростки из разных уголков России познакомились между собой, обсудили имеющиеся проблемы в области оказания медицинской помощи и социальной поддержки.

Затем волонтеры ГК «Про людей» и АНО «Добродеи» для них провели интеллектуальные игры. Они были ориентированы на поднятие духа и сближение между участниками мероприятия.

В «День пациента с болезнью Гоше» юные гости познакомились с Еленой Сысоевой, старшим научным сотрудником, кандидатом медицинских наук, врачом высшей категории НМИЦ гематологии, Юрием Карасевым, президентом общественной организации пациентов «Союз пациентов с болезнью Гоше», а также Денисом Беляковым, исполнительным директором «Союза пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям». Кроме того, перед собравшимися с интересными докладами выступили сотрудники Редкого фонда Наталья Колыханова и Александр Косенко.

Болезнь Фабри в фокусе

20 марта 2019 года в Общественной Палате страны обсудили федерализацию лекарственного обеспечения редких (орфанных) заболеваний»

Дмитрий Кудлай, профессор, генеральный директор ЗАО «Генериум»

ЗАДАЧА — СПАСТИ КАЖДУЮ ЖИЗНЬ!

Организаторами круглого стола выступили комиссия Общественной палаты по охране здоровья граждан и развитию здравоохранения, Редкий фонд, а также Центр изучения и анализа проблем народонаселения, демографии и здравоохранения Института ЕАЭС. К участнию в работе были приглашены представители Совета Федерации России, ГосДумы, Минздрава, уполномоченного по правам ребенка и т.д. Пациенты испытывают множество проблем, которые делают уязвимой их жизнь. Качество и доказательность безопасности и эффективности лекарств не всегда берется в расчет при проведении тендерных мероприятий по закупкам препаратов, заявили эксперты. Проблему представляет и длительность замены одного лекарства на другое в случае индивидуальных закупок, если выявилась непереносимость того или иного препарата.

Участники заседания подготовили рекомендации о возможностях дальнейшей федерализации лекарственного обеспечения редких заболеваний в рамках поручения председателя Правительства страны Дмитрия Медведева путем проведения открытых консультаций с врачами-экспертами федеральных клиник, представителями общественных организаций пациентов.

«СИНЯЯ ПТИЦА» — БОРЦАМ ЗА ЖИЗНЬ

В ходе мероприятия наградили лауреата Национальной общественной премии в области редких заболеваний «Синяя птица». В этом году первая статуэтка была вручена Дмитрию Кудлаю, доктору медицинских наук, профессору, генеральному директору ЗАО «Генериум», за вклад в разработку, производство и продвижение биотехнологических препаратов для людей с редкими заболеваниями.

Жизненно важная тема

22 марта 2019 года в Дагестане прошел круглый стол на тему «Диагностика и лечение пациентов с редкими заболеваниями в республике»

Выставка «Связанные одной целью», посвященная врачам-экспертам и пациентам с редкими заболеваниями

СВЯЗАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕЛЬЮ

Организаторами мероприятия выступили ГБУ РД «Республиканский Медико-генетический центр МЗ РД» и «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям».

Собравшиеся подняли тему комплексного подхода в лечении несовершенного остеогенеза. С докладом выступил Дмитрий Буклаев, детский травматолог-ортопед, зав. отделением клиники Артрогрипоза, к.м.н. ФГБУ «Научно-исследовательского детского ортопедического института им Г.И. Турнера», к.м.н. Министерства здравоохранения России.

На вопросы диагностики редких заболеваний (Болезнь Гоше, Мукополисахаридоз, Болезнь Фабри) ответил Михаил Карбовский, медицинский менеджер «Такеда — Шаер».

Зашла речь и про доступность медицинской помощи и лекарственной терапии. Законы, проблемы и практики, изложенные Денисом Беляковым, исполнительным директором Редкого фонда, членом экспертного комитета по редким заболеваниям Государственной Думы России, вызвали горячий интерес у участников.

В холле «Республиканского медико-генетического центра» прошла выставка «Связанные одной целью», посвященная врачам-экспертам и пациентам с редкими заболеваниями.

«Редкая елка» подарила детям сказку

14 декабря 2018 г. в Москве прошла традиционная «Редкая Елка»

Юные пациенты приняли поздравления и подарки от сказочных героев

ЗИМНЕЕ ЧУДО

Праздник собрал десятки семей в Общественной палате России. Предваряли торжества игры и конкурсы для детей с орфанными заболеваниями и их родителей. Волонтеры из АО «Генериум» подарили детям не только веселое настроение, но и самое большое праздничное лакомство — аппетитный торт.

Детей поздравляли сказочные герои, озорные скоморохи и персонажи любимых мультфильмов. Волонтеры Союза аниматоров и тренеров «Про людей» и АНО «Добродеи» подготовили для ребят развлекательное шоу с играми и танцами, а артисты из компании «Всегда праздник» сыграли добрый спектакль «Редкая сказка».

И, конечно же, дети получили подарки от Деда Мороза. Все, кто принимал участие в организации праздника создали теплую и волшебную атмосферу!

Фото: Родкин Алексей

«Редкий фестиваль» юных талантов

15 марта 2019 года в Москве в «Измайлово ConcertHall» прошел детский Международный фестиваль-конкурс хореографического искусства «Редкий фестиваль»

Каждый ребенок окунулся в мир гармонии, добра и милосердия

ИСКУССТВО УДИВЛЯТЬ

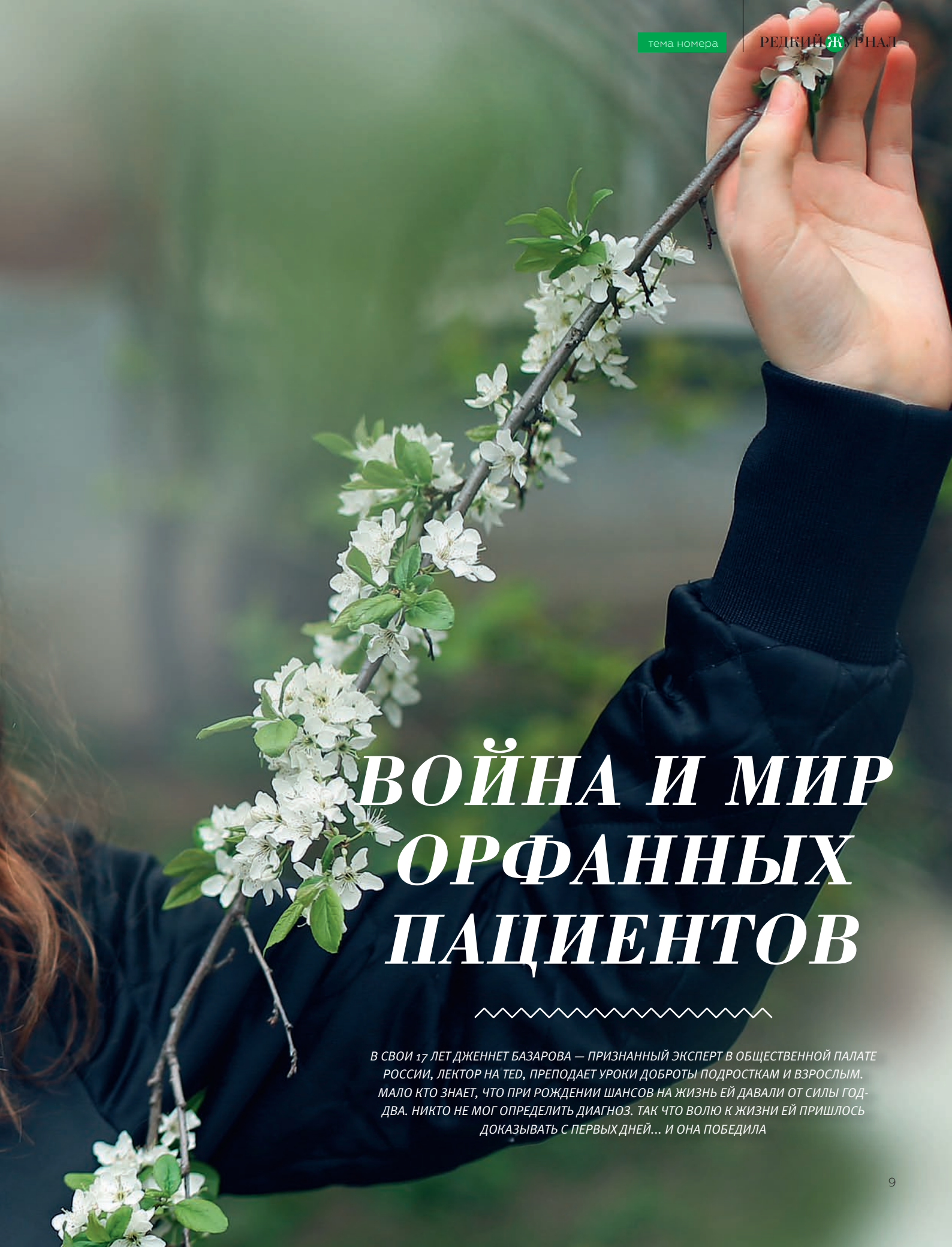
Фестиваль прошел под эгидой межрегиональной благотворительной общественной организации «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» при поддержке хореографического ансамбля «Аврора», «Детской школы искусств №17».

По мнению жюри, именно в это время важно проводить такие увлекательные мероприятия: у каждого ребенка будет возможность показать свои творческие способности и получить множество позитивных эмоций. Бесценно видеть улыбки детей и гордых за них родителей. Каждый ребенок окунулся в мир гармонии, добра и милосердия!

В фестивале принимали участие творческие и хореографические коллективы и дети с редкими заболеваниями.

НОМИНАЦИИ ДЛЯ РЕДКИХ ДЕТЕЙ:

- «Редкий талант» — литературное творчество для детей с редкими заболеваниями
- «Редкий талант» — Изобразительное искусство для детей с редкими заболеваниями.



ВОЙНА И МИР ОРФАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В СВОИ 17 ЛЕТ ДЖЕННЕТ БАЗАРОВА — ПРИЗНАННЫЙ ЭКСПЕРТ В ОБЩЕСТВЕННОЙ ПАЛАТЕ РОССИИ, ЛЕКТОР НА TED, ПРЕПОДАЕТ УРОКИ ДОБРОТЫ ПОДРОСТКАМ И ВЗРОСЛЫМ. МАЛО КТО ЗНАЕТ, ЧТО ПРИ РОЖДЕНИИ ШАНСОВ НА ЖИЗНЬ ЕЙ ДАВАЛИ ОТ СИЛЫ ГОД-ДВА. НИКТО НЕ МОГ ОПРЕДЕЛИТЬ ДИАГНОЗ. ТАК ЧТО ВОЛЮ К ЖИЗНИ ЕЙ ПРИШЛОСЬ ДОКАЗЫВАТЬ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ... И ОНА ПОБЕДИЛА

Текст: Светлана Петрова

НЕКОГДА БОЛЕТЬ

Стереотип о том, что пациенты с несовершенным остеогенезом ограничены в движении она сломала сразу — у нее очень плотный график. Чтобы застать ее дома и назначить интервью, надо четко договориться о времени и неукоснительно этому расписанию следовать. Мы записываемся в шесть вечера, а она только пришла из школы.

— Я учусь в художественном классе.Помимо общеобразовательных предметов, у нас идет очень большой курс предметов по искусству: это и живопись, и скульптура, и история искусств. Поэтому в школе я провожу много времени — 10-11 часов. Вечером прихожу домой и готовлюсь к занятиям на следующий день.

— Нынешней весной ты принимала участие в Редком фестивале. Расскажи пожалуйста подробнее.

— Да, «Союз пациентов и пациентских организаций» собрал в этом году редких детей: и маленьких, и постарше. У нас была возможность показать свои творческие работы. Я выбрала для фестиваля рисунок с названием «Лев». Эта работа мне очень дорога — она посвящена моему брату Арслану. Его имя в переводе с татарского означает «лев». Я написала картину, когда брат только родился. Это такое послание ему от меня — быть всегда сильным, побеждать и не пасовать ни перед какими трудностями. Думаю, в жизни ему это очень пригодится.

— А что для тебя важно в каждом прожитом дне?

— Отношение людей. Способность делать добро. Люблю общаться с людьми, узнавать новое. Живое общение для меня все!

ПОМОЩИ НЕ ПРИХОДИТСЯ ПРОСИТЬ

— Ты учишься в обычной московской школе?

— Да.

— Есть какие-то сложности, связанные с болезнью?

— Сложности, в первую очередь, связаны с передвижением. Несмотря на реконструкцию московских улиц и школ, все равно иногда мне бывает непросто. Например, пандусы не всегда доступны, подъемники не везде работают, хотя и расположены в общедоступных местах. В возникающих сложных ситуациях я не стесняюсь просить о помощи прохожих. Особенно в метро бывает трудно. Но часто люди и сами предлагают помощь еще до того, как я к ним обращусь.

— Кто твой любимый художник?

— Их двое — Рубенс и Ван Гог. Профильные предметы люблю больше, чем общеобразовательные. Стараюсь больше внимания уделять тому, что понадобится мне в жизни, в будущей профессии. Хочу поступить на практический дизайн или скульптуру, поэтому подробно изучаю историю искусств, живопись, композицию, рисунок. История искусств, например, дает представление о развитии мировой культуры на протяжении всей ее истории. Еще люблю литературу. Сейчас, вот читаю «Войну и мир».

— Но ведь Толстой писал 150 лет назад. Что нового он может нам сказать в XXI веке?

— Толстой сегодня актуален тем, что напоминает о вечных ценностях, таких как, например, отношения между людьми, выбор между добром и злом, размышляет о чести и достоинстве.

— А ты как будущий художник какое послание хочешь донести миру?

Денис Беляков, исполнительный директор «Союза пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»:

— В этом году мы впервые в истории России провели «Редкий фестиваль». Его цель — привлечь внимание общества к проблемам орфанных пациентов. Участники фестиваля — пациенты с орфанными заболеваниями. Яркие, талантливые, исполненные вдохновения дети соревнуются в разных хореографических номинациях. Несмотря на свой недуг, каждый из них совершает в этом участии свою маленькую личную победу. А наша задача (взрослых) — помнить о том, что орфанные пациенты нуждаются в помощи, в своевременном лекарственном обеспечении, в качественном лечении. И мы должны им это обеспечить.

— О том, что нужно оставаться собой. Мне кажется, сегодня именно эта мысль стала самой важной. Люди очень сильно подвержены стереотипам, все стремятся подстроиться под общество, следовать моде. И за всей этой гонкой мы забываем, что жизнь мимолетна. В погоне за мнимым успехом упускаем жизнь, а ведь будущее складывается из настоящего. Время — самое ценное, что у нас есть. Я и сама часто ловлю себя на том, что не всегда распределяю его рационально.

ЮНЫЙ УЧИТЕЛЬ ДОБРОТЫ

— Твои «Уроки доброты» стали уже настоящей легендой. Расскажи пожалуйста о них подробнее. С чего все начиналось?

— Идея уроков доброты принадлежит организации «Перспектива». Я занимаюсь этой темой с пятого класса.

— Как выглядит такой урок?

— Я просто рассказываю о себе. О том, что все люди равны в своих возможностях. Каждый человек уникален и индивидуален. В России большинство людей знают только про ДЦП и синдром Дауна. А на самом деле, если у человека есть инвалидность, это не значит, что он просто сидит в своем углу и ничего не делает. У инвалидов тоже есть жизнь, есть интересы. Вот я и рассказываю о своих занятиях. Одна из встреч у нас была в колледже для детей из неблагополучных семей. Я думаю, организаторы хотели вложить воспитательный момент в эту затею. Но я эту идею не разделяю. Я никого не воспитываю. Добро рождается в сердце. Это очень личный, сокровенный момент для каждого. Сейчас в проведении уроков я взяла небольшую паузу — готовлюсь к экзаменам в школе. Но как только этот ответственный этап будет пройден, обязательно вернусь к «Урокам доброты». Надо чуть изменить концепцию — делать разную подачу для старших и младших классов. Но главная мысль неизменна: надо верить в себя, и все получится.

— А вопросы тебе на этих уроках задают? Какой был самый интересный?

— Больше всего запомнился забавный вопрос о том, как я сплю. Отвечаю всем всегда. Со многими слушателями обмениваюсь контактами, потом мы переписываемся в соцсетях.

Мама Дженнет, Светлана Базарова:
— Мы родом из Туркмении. В Москве с 2008 г. Сначала просто приезжали на лечение, а в 2011 г. перебрались насовсем. Дженнет больна с рождения. Долго не могли поставить диагноз. Предполагали онкологию. Были псевдоразрастания — они по снимкам похожи на саркому Юинга. Ездили в онкоцентр на Каширку. Там саркому исключили и сказали, что состояние похоже на хрупкость костей. Я нашла в интернете доктора Наталью Белову. У нее мы и лечимся с 2008 года. Курс лечения стоит 140-150 тысяч рублей. В приобретении лекарств помогают благотворительные фонды. Квартиру в Москве снимаем. Жилье было найти достаточно трудно. Во-первых, потому что мы — не россияне. Во-вторых, — ребенок-инвалид. Арендодатели боятся: есть закон, что если ребенок-инвалид, то хозяева не имеют права нас выселить. Поэтому все перестраховываются.

МУЛЬТИСЕКТОРАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ОРГАНИЗАЦИИ МЕДПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

РЕКОМЕНДАЦИИ ОБЩЕСТВЕННОЙ ПАЛАТЫ РОССИИ ПО ИТОГАМ КРУГЛОГО СТОЛА

г. Москва, 12 декабря 2018 года

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАВИТЕЛЬСТВУ РОССИИ

В рамках модернизации системы лекарственного обеспечения граждан рассмотреть возможность обеспечения разработки и утверждения в установленном порядке плана мероприятий («дорожной карты») по созданию комплексной системы оказания медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями, предусматривающего в том числе:

1. ***обеспечение внесения изменений в законодательство Российской Федерации***, предусматривающих:

а) создание единого общефедерального регистра граждан, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, который должен предоставлять пользователям информацию обо всех лицах, страдающих такими заболеваниями, в Российской Федерации (независимо от места жительства), и имеющих (или не имеющих) право на обеспечение лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания, медицинскими изделиями за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов России;

б) принятие мер (в том числе нормативно-правовых), направленных на ограничение права уполномоченных органов государственной власти субъектов России и медицинских организаций субъектов страны по пересмотру

КОНТРОЛЬ НА ВЫСОКОМ УРОВНЕ

В Общественной палате России прошел круглый стол на тему: «Решение проблем в организации медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями в Российской Федерации: мультисекторальный подход».
В мероприятии приняли участие члены Общественной палаты, представители медицинского и научного сообществ, социальной сферы, пациентских организаций, пациенты и родители детей с орфанными заболеваниями.
Вопросы, связанные с обеспечением эффективности оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих редкими заболеваниями, рассматриваются в Общественной палате на системной основе.

рекомендаций, сделанных в федеральных научно-медицинских центрах, а также по исключению пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, из региональных сегментов Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (далее — Федеральный регистр) (запись в регистре должна иметь пожизненный статус);

2. ***расширение неонатального скрининга на группу редких (орфанных) заболеваний***, лечение которых компенсируется за счет средств федерального бюджета или бюджетов субъектов Российской Федерации в рамках основных гарантий государства перед пациентом в целях улучшения здоровья нации, повышения уровня диагностики, качества жизни пациентов с редкими заболеваниями и оптимизации затрат на финансирование программ, направленных на обеспечение пациентов с редкими заболеваниями;

3. ***инициирование программы по субсидированию юридических лиц, занимающихся разработкой лекарственных средств*** для лечения редких (орфанных) заболеваний;

4. ***поручение Министерству промышленности и торговли Российской Федерации*** по:

а) разработке комплекса мер по созданию орфанной конкурентной среды для привлечения фармацевтических организаций, производящих лекарственные средства и допускающих нулевую ставку изменения стоимости лекарственных средств на ограниченный срок для препаратов-аналогов;

б) принятию мер, направленных на сокращение (исключение) выездных проверок производственных площадок производителя лекарственных средств (в рамках лицензионного контроля деятельности по производству лекарственных средств для медицинского применения) в случае сравнительно небольших групп пациентов с редким заболеванием — потребителей лекарственных препаратов в Российской Федерации и (или) в случае, если терапия является единственно возможной эффективной патогенетической (этиотропной) терапией для лечения конкретного редкого (орфанного) заболевания;

5. ***поддержке инициативы Министерства здравоохранения Российской Федерации о дальнейшей последовательной федерализации лекарственного обеспечения редких (орфанных) заболеваний*** и, соответственно, планирование и финансово-экономическое обоснование необходимого дополнительного объема бюджетных ассигнований федерального бюджета на указанные цели.

ПОРУЧЕНИЯ МИНЗДРАВУ СТРАНЫ

Рассмотреть возможность:

1. ***Инициирования создания единого общефедерального регистра граждан***, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, который должен предоставлять пользователям информацию обо всех лицах, страдающих такими заболеваниями, в Российской Федерации (независимо от места жительства), и имеющих или не имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания, медицинскими изделиями за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации.

2. Во избежание необоснованного прижизненного исключения уполномоченными органами государственной власти субъектов Российской Федерации пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, из региональных сегментов Федерального регистра, ***закрепления пожизненного статуса пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, и запрета на прижизненное исключение сведений о нем из регионального сегмента Федерального регистра*** в связи с достигнутым улучшением состояния в результате лечения или длительной ремиссией заболевания.

3. Во избежание необоснованного пересмотра лекарственной терапии пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, ***медицинскими организациями субъектов России закрепления верховенства статуса решений врачебных комиссий федеральных научно-медицинских центров над решениями региональных врачебных комиссий.***

4. В целях улучшения здоровья нации, повышения уровня диагностики, качества жизни пациентов с редкими заболеваниями и оптимизации затрат на финансирование программ, направленных на обеспечение пациентов с редкими заболеваниями, инициации ***расширения неонатального скрининга за счет группы редких (орфанных) заболеваний***, лечение которых компенсируется за счет средств федерального бюджета или бюджетов субъектов Российской Федерации в рамках основных гарантий государства перед пациентом.

5. ***Разработки нормативных правовых актов, устанавливающих полномочия федеральных научных медицинских организаций*** в качестве экспертных центров по определенным редким (орфанным) заболеваниям в рамках трехуровневой системы оказания медицинской помощи, в том числе таких полномочий, как:

- консультационная деятельность в рамках взаимодействия с региональными медико-генетическими консультациями (центрами), в том числе посредством использования телемедицинских технологий по вопросам диагностики и лечения пациентов;
- исследовательская деятельность в рамках выделенных нозологий на основе клинической практики;
- участие в международных исследовательских и наблюдательных проектах, обмен опытом с международными организациями в области редких заболеваний;
- образовательная деятельность;
- информационная деятельность (организация профессиональных и интернет-ресурсов по редким заболеваниям, проведение семинаров, круглых столов, конференций и других мероприятий, посвященных рассмотрению проблем оказания медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями;
- ведение регистров редких (орфанных) заболеваний, не включенных в программу «24 нозологии».

6. Разработки и обеспечения выделения на федеральном уровне новой клинико-

статистической группы (КСГ) заболеваний для лечения пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями.

7. Обеспечения включения в рубрикатор Министерства здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендаций по редким (орфанным) заболеваниям.

8. Осуществления комплекса мер по доработке и принятию клинических рекомендаций по заболеваниям (группам редких заболеваний), имеющим патогенетическое лечение.

9. Разработки системы финансового обеспечения или компенсации лечения пациента в рамках трехуровневой системы медицинской помощи, в том числе предусматривающей порядок и источники возмещения затрат на следующие виды расходов пациентов:

- транспортировка пациентов в федеральные научные медицинские центры как в целях уточнения диагноза, так и разработки тактики лечения;
- возмещение затрат на лекарственные препараты, получаемые пациентом при переводе для корректировки терапии или лечения в федеральные научные медицинские центры из медицинских организаций субъектов Российской Федерации, так и в медицинские организации субъектов Российской Федерации из федеральных научных медицинских центров;
- оказание медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями в рамках программы обязательного медицинского страхования, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, с учетом реальной стоимости тарифа, включающего стоимость препаратов для патогенетической терапии.

10. В целях оптимизации затрат программы обязательного медицинского страхования на федеральном и региональном уровнях за счет внедрения пациент-ориентированных услуг разработки проектов нормативных правовых актов, обеспечивающих организационно-правовую основу для ***внедрения стационарзамещающих технологий и организации медицинской помощи в условиях стационара на дому***, в том числе в части внесения изменений в Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» посредством дополнения части 3 статьи 32 новым пунктом 5 в следующей редакции: «стационара на дому (в условиях, обеспечивающих оказание медицинской помощи по месту жительства или месту пребывания больного).».

11. Разработки системы ведения электронных рецептов и электронных медицинских карт пациентов, обеспечивающей оперативный обмен данными между медицинскими организациями на всей территории Российской Федерации, в том числе для повышения качества работы проекта «Телемедицина», обеспечив при этом разработку соответствующих проектов нормативных правовых актов, регулирующих вопросы разработки, введения в эксплуатацию и использования указанной системы.

12. Разработки проектов нормативных правовых актов, устанавливающих единые критерии для формирования Перечня жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 года № 403, с последующим введением их в действие на всей территории Российской Федерации.

13. Разработки процедуры ежеквартального обновления единого перечня жизнеугрожающих и хронических прогрессирующие редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации, по аналогии с ежеквартальным обновлением перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечив при этом разработку соответствующих проектов нормативных правовых актов, устанавливающих порядок обновления указанного перечня.

14. Разработки методики лекарственного обеспечения лиц, страдающих заболеваниями, включенными в программу «24 нозологии», посредством включения соответствующего мероприятия в направление (подпрограмму 2) «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины» государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 года № 1640.

15. Разработки перечня редких (орфанных) заболеваний, требующих экстренного применения лекарственных средств по жизненным показаниям.

16. На основании перечня, указанного в пункте 14 настоящего блока рекомендаций, ***создания федерального банка жизненно важных орфанных экстренно доступных лекарственных средств***, которые может получить любой нуждающийся пациент из любого субъекта Российской Федерации (как вновь выявленные пациенты, сведения о которых не включены в регистр редких (орфанных) заболеваний, так и пациенты, включенные в список, но течение заболевания которых находится в стадии ремиссии) в случае угрозы жизни (например, обострение атипичного гемолитико-уремического синдрома во время беременности после длительной ремиссии, атаки острой перемежающейся порфирии, некоторых форм гемофилии и др.).

17. ***Разработки комплексной системы клинических исследований для каждого редкого (орфанного) заболевания***, направленной на выявление воздействия на пациента лекарственной терапии при замене оригинального препарата на аналогичный неоригинальный препарат в случаях, когда терапия оригинальным препаратом проводилась более 12 месяцев по жизненным показаниям в связи с рекомендацией сертифицированного специалиста (лечащий врач и иной медицинский работник).

18. В целях скорейшего обеспечения пациентов с редкими заболеваниями современными эффективными методиками лечения, ***разработки комплекса мер для осуществления регистрации орфанных лекарственных средств*** с условием, позволяющим предоставлять доступ к лекарственным средствам, находящимся на второй стадии клинических исследований.

19. В интересах российских пациентов с редкими (орфанными)

заболеваниями, в том числе детей-инвалидов, ***инициации разработки проектов нормативных правовых актов, регулирующих вопросы принудительной регистрации незарегистрированных орфанных лекарственных препаратов*** и регистрации цены на них в случае, если такая терапия является единственно возможной эффективной патогенетической (этиотропной) терапией для лечения конкретного редкого (орфанного) заболевания.

20. Продолжения инициации передачи полномочий по лекарственному обеспечению пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, с регионального на федеральный уровень (например, болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), болезнь Помпе, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, лёгочная артериальная гипертензия), в том числе в части их финансового обеспечения.

21. Формирования критериев расширения программы «24 нозологии» и обеспечения ее расширения за счет заболеваний, финансируемых за счет регионального бюджета и не попавших ни в один из списков возмещения (например, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), болезнь Помпе, дефицит альфа 1 антитрипсина, ассоциированные формы легочной гипертензии, хроническая тромбоэмболитическая легочная гипертензия).

22. В целях обеспечения равного доступа к лечению, ***разработки механизма финансирования и осуществления закупок не зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных средств***, являющихся единственно возможной патогенетичечкой (этиотропной) терапией, используемой при лечении пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями.

23. В рамках оптимизации федеральных программ обеспечения пациентов высокозатратными лекарственными средствами за счет средств федерального бюджета, в целях оптимизации расходов для структурного расширения программы за счет оптимизации внутренних средств, ***разработки и внедрения процедуры учета выдаваемых пациентам лекарственных средств на основании пофлаконного учета в течение одного квартала***, предусматривающего сдачу и учет использованной тары, оставшейся после введения препарата, для оценки количества следующей выдачи и перераспределения товарных остатков в медицинских и аптечных организациях в интересах вновь выявленных пациентов, без выделения дополнительных средств из федерального бюджета.

24. ***Разработки методики планирования закупок лекарственных препаратов для государственных и муниципальных нужд***, которая позволит обеспечить пациенту беспрерывное лечение препаратами, закупаемыми на федеральном и региональном уровнях, с момента выявления заболевания и до момента осуществления закупки. При этом в целях обеспечения беспрерывности лечения нуждающимся пациентам могут быть переданы временно не используемые лекарственные препараты или препараты, закупленные для других пациентов с более длительными сроками применения, с последующим возмещением пациентам, из запаса лекарственных препаратов которых произведено лечение, а также в случае переквалификации диагноза либо смерти пациентов.

25. ***Обеспечения лекарственными препаратами граждан, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета или бюджетов субъектов Российской Федерации***, при оказании им медицинской помощи в амбулаторных условиях, в объёме не менее чем это предусмотрено перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

26. В целях бесперебойного обеспечения лечением пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, ***разработки процедуры перехода таких пациентов из детского сегмента во взрослый без прерывания процесса обеспечения лекарственными средствами***.

27. ***Разработки комплекса мер по обеспечению пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, лекарственными препаратами без предъявления условия присвоения статуса инвалида*** (например, при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и ассоциированных формах легочной артериальной гипертензии лечение возможно только препаратами из списка обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), что, как следствие, ведет к вынужденной инвалидизации пациента, а установление инвалидности является условием начала лечения).

28. Инициирования разработки программы обеспечения пациентов, страдающих муковисцидозом, ингаляторами и тренажерами, необходимыми для доставки в организм лекарств и вывода мокроты, а также такими аппаратами, как кислородогенераторы и небулайзеры, за счет средств федерального бюджета и внесения в установленном порядке на рассмотрение в Правительство Российской Федерации.

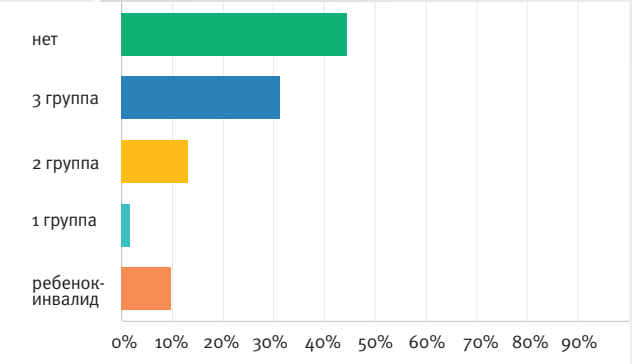
29. Обеспечения анализа и практики организации закупок орфанных лекарственных препаратов в рамках региональных программ с последующим распространением лучших практик в качестве рекомендации по организации закупок всем субъектам Российской Федерации, осуществляющим закупки для пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями.

Министерству здравоохранения Российской Федерации совместно с Министерством финансов Российской Федерации и высшими должностными лицами субъектов Российской Федерации (руководителями высших исполнительных органов государственной власти субъектов России) в целях обеспечения беспрепятственного перемещения граждан, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, по территории России, рассмотреть возможность разработки механизма передачи закупленных за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации лекарственных препаратов на баланс другого субъекта Российской Федерации (в случае переезда пациента) до конца текущего календарного года с последующей компенсацией из бюджета субъекта страны — реципиента понесенных расходов бюджету субъекта Российской Федерации — донора.

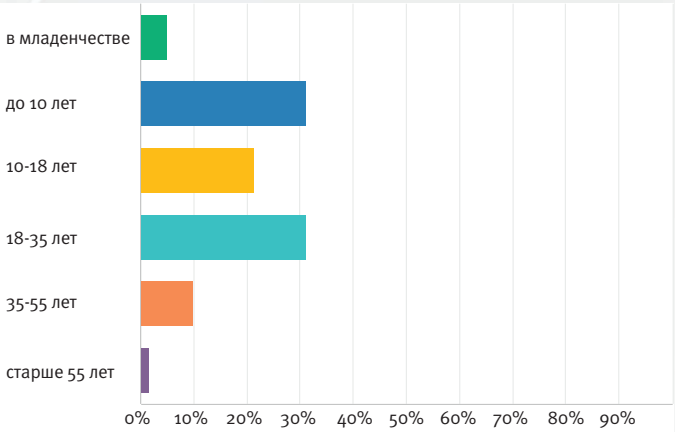
БОЛЕЗНЬ ГОШЕ В ЦИФРАХ

«РЕДКИЙ ЖУРНАЛ» ПУБЛИКУЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА НА ТЕМУ «ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017-2018 ГГ.

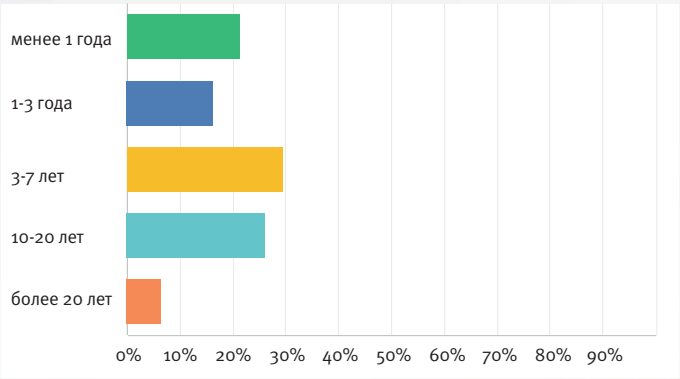
ЕСТЬ ЛИ ИНВАЛИДНОСТЬ?



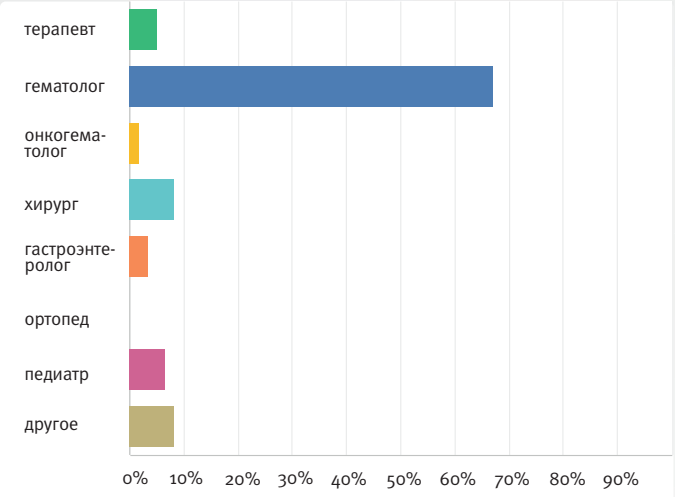
УКАЖИТЕ В КАКОМ ВОЗРАСТЕ У ВАС БЫЛА ДИАГНОСТИРОВАНА БОЛЕЗНЬ ГОШЕ?



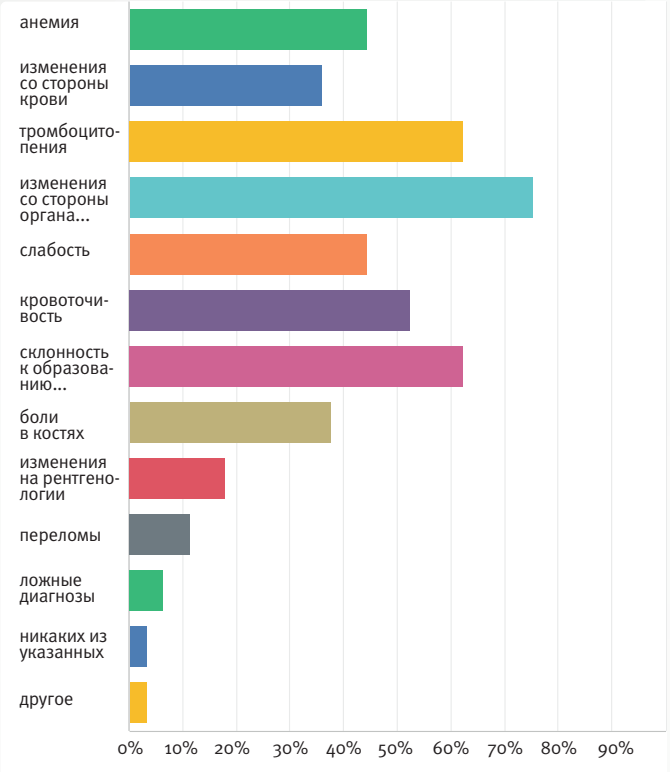
СКОЛЬКО ВРЕМЕНИ ПРОШЛО С МОМЕНТА ПОЯВЛЕНИЯ ПЕРВЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ДО ПОСТАВЛЕННОГО ДИАГНОЗА БОЛЕЗНЬ ГОШЕ?



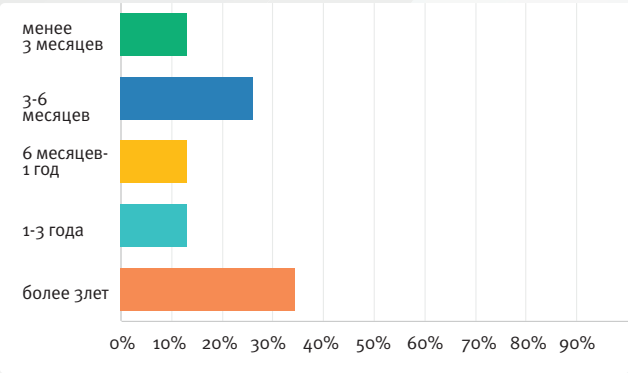
ВРАЧ КАКОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ ДИАГНОСТИРОВАЛ У ВАС / ВАШЕГО РЕБЕНКА БОЛЕЗНЬ ГОШЕ?



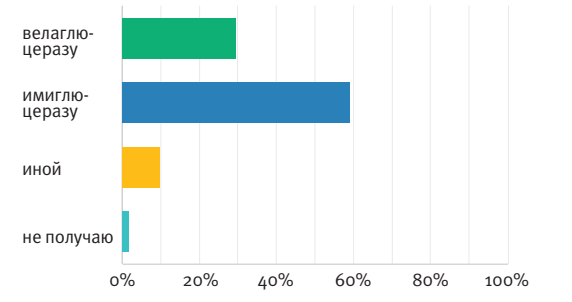
КАКИЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ВАС ПРИСУТСТВОВАЛИ НА МОМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ?



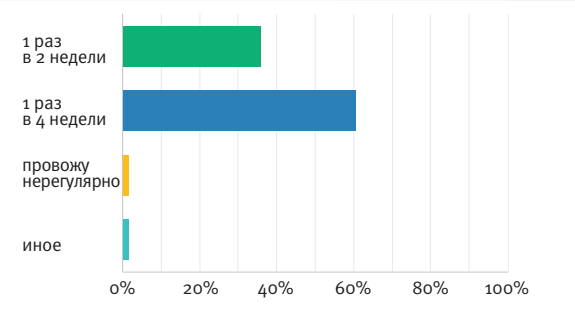
СКОЛЬКО ВРЕМЕНИ ПРОШЛО С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДО НАЧАЛА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ?



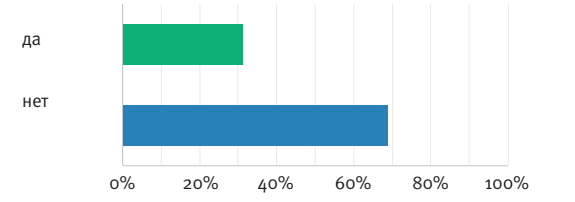
КАКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ ВЫ ПОЛУЧАЕТЕ?



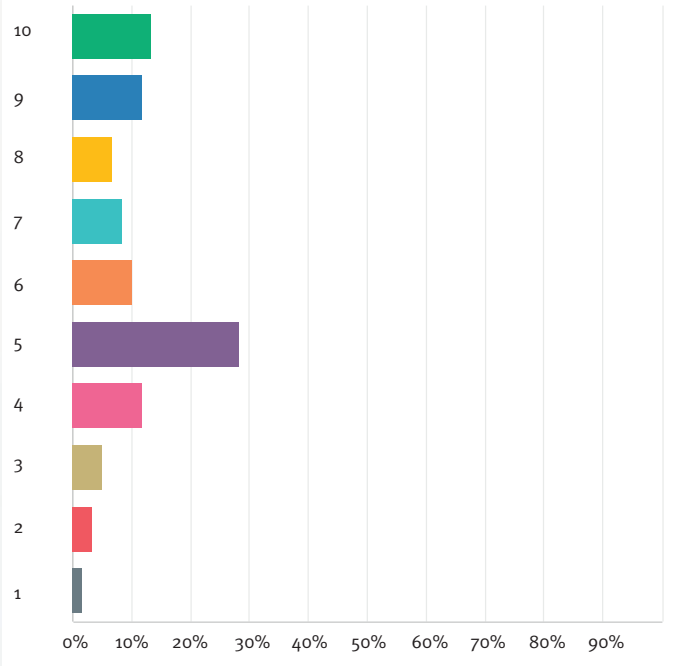
КАКОВА ФАКТИЧЕСКАЯ ПЕРИОДИЧНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФУЗИЙ?



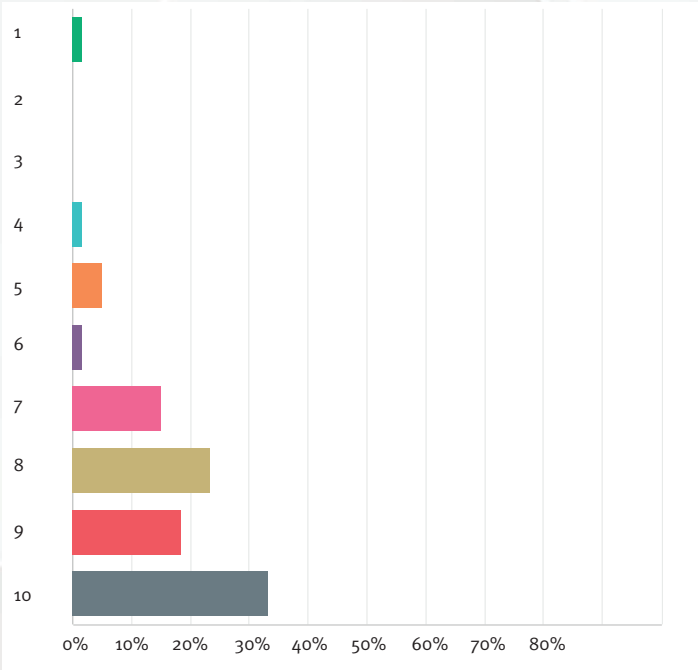
СЛУЧАЮТСЯ ЛИ ПЕРЕРЫВЫ ВО ВРЕМЯ ФЕРМЕНТ-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?



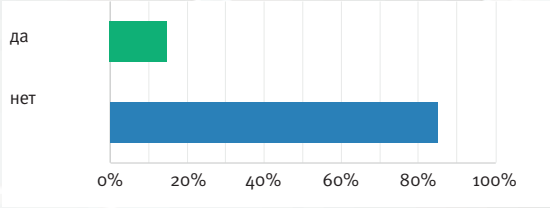
ОЦЕНИТЕ КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ?



ОЦЕНИТЕ КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?



НАБЛЮДАЛИСЬ ЛИ У ВАС НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФУЗИИ?



ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИЧЕСКОГО КРИЗА

БАЗИСНАЯ И УРГЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЦИКЛАОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Часть 3
(первые 2 части были опубликованы в предыдущих номерах журнала)

ГРАМОТНАЯ ТЕРАПИЯ

Гипераммониемия (ГА) выше 1 000 мкМоль/л 1 700 мкг/дл) — прогноз серьезный, является основанием для интенсивной терапии с проведением экстракорпоральной детоксикации.

Независимо от возраста, интенсивная детоксикационная терапия должна начинаться при уровне аммония выше 200 мкМоль/л 350 мкг/дл) и основана на следующих принципах:

Принципы терапии и методы достижения цели

Основные принципы	Методы
Максимально раннее начало детоксикационной терапии	Начало терапии сразу после определения аммония или даже при подозрении на ГА, предварительно взяв образцы крови и мочи для дальнейшей диагностики
Регидратация и форсированный диурез	Контроль баланса жидкости, лечение и профилактика отека мозга
Удаление азотистых шлаков и азота	Ограничение поступления пищевого и парентерального белка и аминокислот минимум на 2 дня
Лекарственная терапия	Назначение скавенджеров, субстратов (дефицитных аминокислот) и коферментов
Гемодиализ или гемофильтрация	При уровне аммония выше 400 мкМоль/л 700 мкг/дл)
Заменные переливания крови и перитонеальный диализ	Малоэффективны
Уменьшить катаболизм	Избегать глюкокортикоидов, стероидов, вальпроатов — ингибирует ЦОМ
Стимулировать анаболизм и утилизацию азота	Высококалорийная инфузионная терапия на основании глюкозы и инсулина (›120 ккал/кг/сут) (за исключением цитруллинемии II типа, при которой инфузии глюкозы могут ухудшить ситуацию)

Зависимость терапии от уровня аммония, различают легкую, среднюю и тяжелую гипераммониемию.

Различия в терапии заключаются в дозировках препаратов и длительности терапии, снижение уровня аммония в течение первых часов терапии и регресс неврологической симптоматики во многом определяет дальнейший прогноз.

Эксперт

Светлана Игоревна Полякова — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом ревматологии Педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета (Первого МГМУ) им. И.М. Сеченова г. Москва

Аммоний мкМ/л	Недиагностированные ГА	Ds БЦОМ установлен	Комментарии
Повышено или верх гр. нормы	Безбелковая диета ВВ глюкоза+инсулин Мониторирование аммония каждые 3 ч	Безбелковая диета ВВ глюкоза+инсулин Мониторирование аммония каждые 3 ч	• Остановить инфузии и любое поступление белка и аминокислот, не прибегать к заменным переливаниям крови и ее компонентов – во избежание катаболизма • Избегать гипергликемии (гиперосмолярности) • При гипергликемии с лактатом ›3 ммоль\л уменьшить скорость инфузии глюкозы лучше, чем увеличить инсулин • Избегать гипотониических растворов • В расчет натрия включать натрия бензоат и фенилбутират[1] • При ARG1D аргинин противопоказан • Натрия бензоат может быть показан при органических ациуриях • Болюсные инфузии только в начале терапии, далее чере 24 ч не повторять • Контроль фосфатов и их коррекция на диализе
›100 ‹ 250	ВВ L-аргинин и натрия бензоат Карбамилглютамат, карнитин, вит В12, биотин	ВВ L-аргинин и натрия бензоат, L-цитруллин, натрия фенилбутират, фенилацетат, Карбамилглютамат, карнитин, вит В12, биотин	
›250 ‹ 500	Тоже + гемодиафильрация, если аммоний не снижается в течение 3-6 ч инфузий	То же, но все введения лекарств через вену, гемодиафильрация, если аммоний не снижается в течение 3-6 ч инфузий	
›500 ‹ 1000	То же, гемодиафильтрация немедленная	То же, гемодиафильтрация немедленная	
›1000	Продолжать или паллиативная терапия	Продолжать или паллиативная терапия	

[1] 1 г натрия бензоата и натрия фенилбутирата/ацетата содержит 7 ммоль натрия и 5,4 ммоль Na, соответственно

ОГРАНИЧИТЬ ПОСТУПЛЕНИЕ БЕЛКА

Безбелковая диета не менее чем на 48 часов, в том числе белки и аминокислоты не вводят парентерально. Не проводят заменные переливания крови и компонентов в связи с риском усиления белкового катаболизма!

На протяжении первых двух суток аминокислоты и белки не вводят, затем не более 0,5 г/кг массы тела смесь незаменимых аминокислот, парентерально, затем эквивалентную дозу пищевого белка 0,8 г /кг массы внутрь.

ФОРСИРОВАННЫЙ ДИУРЕЗ

1-2 мг/кг фуросемид («Лазикс») каждые 6 часов парентерально (можно внутрь при отсутствии рвоты).

ДЕТОКСИКАЦИЯ

Включает в себя назначение скавенджеров: натрия бензоата и натрия фенилацетата /натрия фенилбутирата, а также коферментов и дефицитных субстратов для стимуляции реакций орнитинового цикла — L-аргинина (кроме гипераргининемии), цель которого — стимуляция N-ацетилглютамат синтетазы (NAGS). NAGS форсирует весь орнитиновый цикл и выведение мочевины.

Аргинина гидрохлорид. Внутривенно при экстренной помощи Arginine hydrochloride, при весе пациента

Расчет растворов в чрезвычайной ситуации для безбелкового питания (адаптировано UCD GUIDELINE — AWMF-Leitlinien-Registernummer (Dixon 2007)

Age	Глюкоза полимер, концентрация %	Энергия, Кал /100ml	Предполагаемый объем жидкости в сутки	Частота питания
up to 6 m	10	40 167	150 мл/кг	2 -3 раза в час внутрь болюсно или по зонду С применением
7-12 m	10-15	48 202	120 мл/кг	
1 y	15	60 250	1200 мл	
2-9 y	20	80 334	*	
›10 y	25\	100 418	*	

* для детей весом › 10 kg нормальный объем жидкости ограничивается по формуле :
11-20 кг : 100 мл/кг на первые 10 кг, плюс 50 мл /кг каждые следующие 10 кг
Свыше 20 кг : 100 мл/кг на первые 10 кг, плюс 50 мл /кг каждые следующие 10 кг, плюс 25 мл/кг вплоть до максимума 2500 мл/день

Дозы инфузионных растворов в зависимости от уровня аммония

Аммоний	Глюкоза 20-40% в сутки	Жировые эмульсии*	Инсулин
До 300 мкМоль/л (525мкг/дл)	10 г/кг с р-рами электролитов	0,5-1 г/кг /сутки	0,05-0,5 Ед/кг
Более 300 мкМоль/л (525мкг/дл)	20-30 г/кг	1-3 г/кг /сутки	

*только после исключения болезней бета-окисления жирных кислот путем исследования ацилкарнитинов методом ТМС и под контролем триглицеридов.

<20 кг 600 мг/кг в 10% р-ре глюкозы 25-35 мл/кг в течение 90 минут.

>20 кг – из расчета 12 г/м2, в том же количестве глюкозы.

Поддерживающая доза <20 кг 200 мг/кг за сутки, >20 кг - 4 г/м2 .

Для ASS и ASL недостаточности доза аргинина 600 мг/кг , для активации образования цитруллина и аргининянтарной кислоты.

L-карнитин. Назначение L- карнитина возможно, если в каждом конкретном случае доказано его гипоаммониемическое действие (доза от 100 до 250 мг/кг в сутки, в том числе ВВ), в 3-4 приема (уменьшить при подтверждении дефекта цикла мочевины).

Цитруллин. Для лечения OTC и CPS недостаточности. Пероральная доза цитруллина <20 кг 150-250 мг/кг в сутки, > 20 кг 4 г/м2 в сутки.

СКАВЕНДЖЕРЫ

Связывание аминогрупп (азота) скавенджерами (фенилбутиратом и фенилацетатом, бензоатом натрия) — основной метод патогенетической

терапии, направленной на удаление избытка азота. Образовано от англ. Scavenger (мусорщик).

Принцип действия скавенджеров заключается в связывании 1-2 атомов азота из аминокислот и превращение их в гиппуровую кислоту или фенилацетил глютамин, растворимые в воде соединения, которые легко выводятся с мочой.

В настоящее время в мире существуют следующие препараты скавенджеров:

1. ***Ammonul***, зарегистрирован в США (sodium phenylacetate/sodium benzoate) — используется для парентерального введения.

<20 кг массы тела пациента 500 мг/кг в 10% декстрозе (глюкозе)25-35 мл/кг за 90 мин.

>20 кг массы тела 11 г /м²

Поддерживающая инфузия продолжается до появления возможности перорального приема (500 мг/кг/сутки < 20 кг, и 11 г/м² > 20 кг).

2. ***Ammonaps (SOBI, Швеция)*** — Na фенилбутират, ПРИНИМАЕТСЯ ВНУТРЬ, есть представительство в РФ и опыт в лекарственном обеспечении незарегистрированными препаратами.

3. ***Carbaglue (карглюмовая кислота) (Orphan Europe)*** — показания NAGS недостаточность, карглюмовая кислота аналогична по структуре NAGS, и выступает в качестве химического аналога в реакции превращения глютамина в ацетилглютамат, соответственно этот проксимальный дефект компенсируется и дает возможность для дальнейших реакций ЦОМ. Карбаглу дается внутрь 100 мг/кг болюсно или через назогастральный зонд 25-62.5 мг/кг каждые 6 часов. Есть представительство в РФ.

4. ***Ravicti (Horizon pharma)*** (глицерол фенилбутират, жидкая форма для приема внутрь для детей старше 2 мес.) одобрен FDA в 2013 г. Показания: OTC, ASS или цитруллинемия 1, ASL или аргининянтарная ацидурия, CPS1, ARG или аргининемия , 0RNT1 (ННН синдром). Информация cdsupport.com

5. ***Buphenyl (Horizon pharma)*** — натрия фенилбутират, таблетки и порошок 450-600 мг/кг/день <20 кг, или >10 кг 13.0 г/м²/день. Информация www.ucdsupport.com

ВАЖНО

Существующий в РФ кофеин-бензоат натрия, не может быть рекомендован для лечения ГА, так как, по сути, является препаратом кофеина. Максимальная разовая доза для взрослых 300 мг, суточная 1 г (10 таб.по 100 мг). Бензоат натрия это пищевой консервант, известный под маркировкой Е211. Представляет собой белый порошок, растворимый в воде. Натриевая соль бензойной кислоты или бензоат натрия был открыт в конце 18 века, а уже в начале 20 века был разрешен к употреблению сначала в США, а потом и в остальных странах. Продается по 30 г (Нидерланды) в магазинах для производства косметики, или как пищевой консервант.

Консенсус по дозированию лекарственных средств при острой гипераммониемии и декомпенсации

	Натрия бензоат ВВ на 10% глюкозе	**Натрия фенилбутират и натрия фенилацетат** ВВ на 10% глюкозе	**L-Аргинина гидрохлорид,** ВВ на 10% глюкозе	**N- карбамил-глютамат,** внутрь
Недиагностированный тип БЦОМ	250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250-500 мг/кг/день, при массе больше 20 кг 55 г/м2/день	250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250-500 мг/кг/день, при массе больше 20 кг 55 г/м2/день	250(-450) мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250мг/кг/день	100 мг/кг болюсно через назогастр. Зонд, затем 25-62,5 мг/кг каждые 6 часов
NAGS D		-	250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., поддерживающая доза 250мг/кг/день	То же
CPS1D OTCD		250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250-500 мг/кг/день, при массе больше 20 кг 55 г/м2/день	То же	-
ASSD		То же	То же	-
ARG1D		250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250 мг/кг/день, при массе больше 20 кг 55 г/м2/день	ИЗБЕГАТЬ	-
ННН синдром		250 мг/кг Болюсно за 90-120 мин., далее 250-500 мг/кг/день, при массе больше 20 кг 55 г/м2/день	-	-

КОНТРОЛЬ И МОНИТОРИРОВАНИЕ

Контроль уровня аммония в острый период осуществляется каждые 3 часа до снижения до 80 мкМоль/л, каждые 6 часов, если аммоний <80 мкМоль/л в течение суток, и 48 часов безбелковой диеты, и затем еще в течение 24 ч.

В Российской Федерации ни один из скавенджеров не зарегистрирован, но разрешен ввоз жизненно необходимых лекарственных препаратов для конкретного пациента (см. приложение 1).

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Показаны кардиотоники, вазопрессоры для поддержания АД, предотвращения гипергидратации.

Профилактика метаболических судорог на фоне токсической энцефалопатии, в том числе субклинической, проводится глубокой седацией (предпочтительно фенобарбитал), см. лекарственные гипераммониемии, в частности вальпроевая кислота не показана.

Применение гипотермии для профилактики отека головного мозга изучается.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ АМИНОКИСЛОТНЫЕ ФОРМУЛЫ

Назначение смеси незаменимых аминокислот (EAA, эссенциальных аминокислот) необходимо для компенсации белкового дефицита при всех типах БЦОМ.

ЭАК должны составлять 1/3 часть потребности в белке при поддерживающей терапии, и 50% после оконча-

Референсные значения значимых метаболитов

	Плазма (мкМоль/л)		
Возраст	<1 мес	1 мес-12 лет	>12 лет
Аммоний (натощак)	<100	<50	<50
Аргинин	37-71	32-142	28-96
Аргининосукцинат	<1	<1	<1
Цитруллин	8-47	8-47	19-47
Орнитин	66-116	27-96	55-135
Лизин	154-246	85-218	135-243
Глютамин	475-746	475-746	466-798
Аланин	274-384	148-475	146-494

	Моча(мМоль/Моль креатинина)		
Возраст	<1 мес	1мес-12 лет	>12 лет
Аргинин	0,2-14	0,2-14	0,2-14
Аргининосукцинат	<0,5	<0,5	<0,5
Цитруллин	0,2-11	0,2-11	0,2-11
Орнитин	0,2-26	0,2-26	0,2-26
Лизин	15-199	15-199	13-80
Глютамин	52-205	52-205	45-133
Аланин	75-244	72-206	41-130
Оротат	<3,4	<2,35	<1,44
Оротидин	<5,0	<1,3	<0,6
Урацил	10-50	10-50	10-50

Гомоцитруллин (мМоль/Моль креатинина) до 7 дней <135; 8 дней-4 мес. < 15; 5 мес.-2 года < 4; 3-10 лет < 11; старше 10 лет < 8

ния рестриктивной (безбелковой) диеты. ЭАК даются равномерно в течение дня с 3-4 основными приемами пищи.

ARGD1 (аргининемия) требует назначения ЭАК в объеме 50% белковой потребности постоянно, и в период прекращения рестриктивной диеты, и в поддерживающий период (базисной терапии).

Витамины и минералы. На фоне низкобелковой диеты у всех пациентов развиваются дефицитные состояния, в частности недостаток железа, цинка, меди, кальция и кобаламина. Кроме того, формируется дефицит полиненасыщенных/длинноцепочечных жирных кислот, рекомендуется назначение рапсового масла, подсолнечного, орехов, или даже в виде докозагексаеновой арахидоновой кислот, относящихся к классам Омега-3 и Омега-6, соответственно.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ: ДИАЛИЗ И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ

Показаниями к диализу и гемофильтрации у новорожденных и младенцев является отсутствие эффекта от медикаментозной терапии в течение 4 часов.

У взрослых экстракопоральная детоксикация может начинаться сразу после подтверждения декомпенсированной ГА.

Гемодиафильтрация является высокоэффективным методом детоксикации, но после прекращения ее у некоторых пациентов может быть острый рецидив гипераммониемии.

У новорожденных удаление аммиака может быть ниже, чем у младенцев, в связи с гемодинамическими осложнениями, а вот продолжительный вено-венозный гемодиализ обеспечивает непрерывную экстракцию аммиака, и его можно рассматривать как терапию первой линии (Hiroma et al. 2002; Picca et al. 2001; Schaefer et al. 1999). Степень доказательности С.

КЛЕТОЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Метод введения отмытых донорских гепатоцитов (Cytonet), которые вводят в воротную вену с целью обеспечения замещения дефицитных ферментов, эффективно способствует детоксикации, позволяет выиграть время для полноценной трансплантации ◖ процедура обеспечивает стабильный метаболизм на 2-3 месяца) после достижения ребенком 5-летнего возраста. [Perito E,2014]. В России не применяется.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Трансплантация печени проводится при всех типах БЦОМ кроме ННН синдрома и NAGS недостаточности (Whitington et al. 1998). Предоперационная подготовка должна быть направлена на профилактику катаболизма (не голодать, избегать препаратов).

У пациентов с тяжелыми формами БЦОМ, трансплантация печени остается наиболее эффективным средством предотвращения дальнейших гипераммониемических кризисов. Факторы, влияющие на решения для трансплантации печени включают степень неврологического повреждения и степень повреждения печени (при недостаточности ASL) (Perito et al 2014). Наиболее трудный вопрос о времени принятия решения для трансплантации, согласно литературным данным ее следует проводить до появления необратимых неврологических осложнений. Но до их появления обычно родители надеются на лучшее.

После трансплантации печени больных с дефицитом ASS или дефицитом ASL, выраженность ГА и устойчивость к пищевому белку улучшилась. Степень доказательности С.

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Интеллектуальная недостаточность детей, перенесших в период новорожденности гипераммониемический криз, не вызывает сомнения, из 26 выживших новорожденных 79% имели задержку интеллектуального развития и средний IQ 43. При позднем дебюте 25% (из 59) пациентов имели среднетяжелую или легкую умственную недостаточность. Наибольшее повреждающее действие отмечено при длительной ГА выше 300 мкМоль/л. В то же время кратковременные пиковые концентрации до 450 мкМоль/л могут не отразиться на интеллектуальном развитии.

ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ

ЭТО ГРУППА РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА, КОТОРЫЕ В ТИПИЧНЫХ СЛУЧАЯХ ПРОЯВЛЯЮТСЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ В ФОРМЕ ОСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА, УГРОЖАЮЩЕГО ЖИЗНИ РЕБЕНКА, ПОСЛЕ БЕССИМПТОМНОГО ПЕРИОДА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ НЕСКОЛЬКО ДНЕЙ

Häberle и соавт. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018

СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ

Повышение уровня аммония в плазме до токсичного уровня часто является основным проявлением метаболического криза, может привести к жизнеугрожающим неврологическим осложнениям и поэтому требует интенсивных лечебных мероприятий.

Своевременная постановка диагноза и проведение лечебных мероприятий являются сложной задачей для педиатров без глубоких знаний в области метаболических нарушений. В статье представлены практические рекомендации, которые могут помочь в выборе тактики лечения гипераммониемии в ранний период метаболического криза у новорожденных и детей грудного возраста с ОА.

Описано более 65 различных ОА, с общей частотой 1 на 3 000 новорожденных. Начальные признаки и симптомы метаболической декомпенсации — отказ от еды, рвота, обезвоживание и заторможенность — являются неспецифичными и могут имитировать другие заболевания, в частности бактериальный сепсис, создавая дополнительные трудности в условиях, ког-

да требуется быстрая диагностика и вмешательство с целью предотвратить развитие необратимых неврологических осложнений. Повышение уровня аммиака в крови непосредственно влияет на неврологические исходы, а гипераммониемия выше 200 мкмоль/л, как правило, сопровождается сонливостью и летаргией (нарушением сознания).

Три ОА, для которых наиболее характерны метаболические кризы с гипераммониемией: пропионовая ацидемия (ПА), метилмалоновая ацидемия (ММА) и изовалериановая ацидемия (ИВА) вместе с болезнью «кленового сиропа» часто обозначаются как «классические» ОА.

Гипераммониемия — важное клиническое проявление ПА, ММА и ИВА, однако необходимо также принимать во внимание другие метаболические нарушения, в частности, ацидоз, появление кетоновых тел и лактат-ацидоз. Гипераммониемия не всегда сопутствует дебюту ПА, ММА или ИВА, но у большинства детей она возникает в периоде новорожденности и в дальнейшем рецидивирует при метаболических кризах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОРГАНИЧЕСКИХ АЦИДЕМИЙ

Внезапное развитие жизнеугрожающего состояния у ранее здорового новорожденного — основной признак наследственной болезни обмена веществ.

При дебюте в период новорожденности, грудное вскармливание или смесь на фоне процесса катаболизма после родов приводят к возникновению метаболического криза. У более старших детей провоцирующими факторами метаболических кризов, как правило, являются состояния с повышенным катаболизмом — голодание, рвота или инфекции с фебрильной лихорадкой. На 2-7 сутки после рождения у новорожденных нарушается аппетит, возникает рвота, обезвоживание, заторможенность, тахикардия и гипотермия, которые при отсутствии лечения могут быстро прогрессировать до дыхательной недостаточности, коматозного состояния и смерти.

Следует учитывать, что эти симптомы также наблюдаются при более распространенных состояниях, например, инфекциях, о чем врачу также следует помнить. При наличии неврологических расстройств, лабораторная диагностика для исключения ОА (биохимические показатели, уровень аммиака в крови) и сепсиса должна проводиться одновременно.

После периода новорожденности, у детей с ОА могут наблюдаться: задержка развития, низкая прибавка массы тела, нарушения сознания, мышечная дистония, судороги и двигательные нарушения. Могут присутствовать другие признаки и симптомы острой или хронической декомпенсации: потеря массы (часто наблюдается у новорожденных), угнетение кроветворения в костном мозге при ПА и ММА, а также характерный запах «потных ног» у пациентов с ИВА.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для предотвращения неврологических осложнений, лечение следует начинать незамедлительно, как только возникло подозрение на ОА. Следует в экстренном порядке проконсультироваться со специалистом в области обменных нарушений, чтобы обеспечить параллельное проведение диагностических и начальных лечебных мероприятий.

При стандартном лабораторном обследовании часто выявляются метаболический ацидоз, увеличение анионной разницы, гипераммониемия, кетоз и лактат-ацидоз. Диагноз ОА ставится по результатам биохимических анализов: уровня органических кислот в моче, ацилкарнитинового профиля и аминокислотного профиля в плазме (это исследование необходимо для исключения нарушений цикла мочевины). Длительность гипераммониемии, нарушение кислотно-щелочного баланса в виде метаболического ацидоза (снижение pH и бикарбоната при увеличенной анионной разнице), а также длительность пребывания в коме коррелируют с плохим неврологическим исходом. У детей грудного возраста эти нарушения должны быть скорректированы максимально быстро.

После периода новорожденности, у детей с ОА могут наблюдаться задержка развития, низкая прибавка массы тела, нарушения сознания, мышечная дистония, судороги и двигательные нарушения

Клинические проявления и осложнения

Задержка развития — типичное клиническое проявление ОА, у части пациентов наблюдается прогрессирование неврологического нарушения по мере взросления. ОА также ассоциированы с отдаленными системными осложнениями в органах, потребляющих много энергии, например, сердце, почки, глаза, поджелудочная железа и костный мозг.

ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА

Ближайшая задача терапии — остановить процессы эндогенного катаболизма и обеспечить организм достаточным количеством энергии для поддержания анаболических реакций. Поскольку аминокислоты являются основными предшественниками органических кислот, следует временно прервать поступление белка внутрь (максимально на 24–48 часов). С целью ускорения почечной экскреции карнитиновых эфиров органических кислот назначается терапия карнитином (рекомендуемая доза 200 мг/кг/сут).

Согласно рекомендациям действующих руководств, терапия бензоатом или фенилбутиратом натрия рекомендуется при гипераммониемии неустановленной этиологии (> 150–250 мкмоль/л у новорожденных, 100–250 мкмоль/л у более старших детей), сопровождающейся клинической симптоматикой. Эти препараты следует с осторожностью использовать у пациентов с органическими ацидемиями, поскольку при ПА и ММА концентрация глутамина может быть снижена вследствие нарушения работы цикла Кребса.

N-карбамоил-L-глутамат (карглумовая кислота, Карбаглю®) — стабильный синтетический аналог N-ацетилглутамата (кофактор первого фермента в цикле синтеза мочевины КФС-1) может стимулировать первую реакцию цикла мочевины и снижает концентрацию аммиака при вторичной гипераммониемии. Результаты двух ретроспективных наблюдательных исследований и сообщения об отдельных случаях свидетельствуют о том, что карглумовая кислота может снижать уровень аммиака в крови у новорожденных и более старших детей с ПА, ММА и ИВА, независимо от применения бензоата или фенилбутирата натрия. Карглумовая кислота рекомендуется для лечения гипераммониемии неустановленной этиологии, сопровождающейся клиническими проявлениями, а также включена в европейское руководство 2014 г. по лечению ПА и ММА. У пациентов с гипераммониемией и тяжелой энцефалопатией при неэффективности медикаментозного лечения возможно применение гемодиализа.

Карглумовая кислота рекомендуется для лечения гипераммониемии неустановленной этиологии, сопровождающейся клиническими проявлениями, а также включена в европейское руководство 2014 г. по лечению ПА и ММА

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Долгосрочные цели лечения пациента с органической ацидемией — предотвращение метаболических кризов, минимизация осложнений, поддержание нормального роста и развития ребенка. Для этого используется тройной подход: диетотерапия, медикаментозная терапия и постоянное наблюдение с целью выявления и лечения возможных осложнений, в число которых входят панкреатит, почечная недостаточность, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и остеопороз.

Диета с низким содержанием белка — основной компонент долгосрочной терапии при всех классических ОА. Пациенты с ПА или ММА также должны дополнительно получать витамины, микроэлементы, жиры и аминокислотные смеси без прекурсоров. В большинстве случаев медикаментозное лечение включает L-карнитин, витамин B12 (в виде гидроксикобаламина при B12-зависимой форме ММА) и периодические курсы антибактериальной терапии (например, метронидазолом) для подавления кишечной микрофлоры, продуцирующей пропионовую кислоту. При ПА может быть полезным назначение цитрата (7,5 мэкв/кг/сут), который может способствовать достижению компенсации метаболического ацидоза и пополнению субстратов цикла Кребса. На фоне диеты с низким содержанием белка, пациенты с ИВА также должны постоянно получать дополнительно глицин и карнитин. Диета с достаточным количеством калорий, ограничением белка и перечисленными выше добавками позволяет достигнуть оптимальной компенсации обменных нарушений при ОА, что выражается в стабильном течении заболевания, несмотря на сохранение умеренной гипераммониемии у некоторых детей. В ряде случаев для достижения компенсации необходимо наложение гастростомы — это позволяет обеспечить достаточную энергетическую ценность рациона и вводить питательные смеси в ночное время для предотвращения катаболических реакций.

Ближайшая задача терапии — остановить процессы эндогенного катаболизма и обеспечить организм достаточным количеством энергии для поддержания анаболических реакций

Триггеры, клинические признаки и симптомы, биохимические проявления метаболического криза при ПА и ММА

Триггеры	Клинические признаки и симптомы	Биохимические проявления
Инфекция Лихорадка	Отказ от еды Рвота	Метаболический ацидоз: pH < 7,3 анионная разница > 20 ммоль/л низкая концентрация HCO_3 или избыток оснований < -5 ммоль/л
Длительное голодание	Заторможенность	
Лекарства (например, химиотерапия, высокие дозы глюкокортикоидов)	Судороги	Повышение концентрации лактата в крови (> 3 ммоль/л) Гипераммониемия: > 75 мкмоль/л, сопровождающаяся декомпенсацией с клиническими проявлениями > 200 мкмоль/л, сопровождающаяся нарушением сознания
Операция и/или общая анестезия	Раздражительность	
Острая травма Выраженное кровотечение	Респираторный процесс Гипотермия	
Психический стресс Избыточное потребление белка Физическое перенапряжение	Дегидратация Снижение массы тела	Кетонурия (> следы у грудных детей > + у детей) Нейтропения Тромбоцитопения

Сокращения: HCO_3 — бикарбонат, ММА — метилмалоновая ацидемия, ПА — пропионовая ацидемия

Неустойчивое метаболическое равновесие может быть нарушено при упорной рвоте или рецидивирующих инфекциях, когда потребление калорий снижается, а энергетические потребности возрастают, что в итоге ведет к повышению концентрации аммиака и развитию метаболического ацидоза у некоторых пациентов.

При тяжелых формах ПА и ММА с рецидивами гипераммониемии может быть эффективной длительная терапия карглумовой кислотой. Недавно опубликованы результаты применения карглумовой кислоты 50 мг/кг/сут) продолжительностью 7–16 месяцев у 8 пациентов с ПА или ММА, у которых в течение предшествующего года наблюдалось от 3 до 11 метаболических кризов.

Терапия карглумовой кислотой сопровождалась значительным снижением тяжести и числа метаболических кризов: у трех пациентов кризы прекратились, у остальных пациентов тяжесть кризов не требовала госпитализации. Опубликован клинический случай пациента, у которого в течение первых 9 лет жизни наблюдалось 78 госпитализаций по поводу кризов — в среднем 7–10 поступлений в стационар в год. В 9-летнем возрасте начата непрерывная терапия карглумовой кислотой в дозе 100 мг/кг/сут с последующим снижением до 50 мг/кг/сут через 6 месяцев. В интервале от 9 до 15 лет жизни пациент был всего лишь дважды госпитализирован по поводу метаболического криза, оба раза — на 1 году лечения карглумовой кислотой. Наблюдения доказывают пользу длительной терапии карглумовой кислотой пациентов с тяжелым течением ПА и ММА и рецидивирующими эпизодами гипераммониемии.

При ПА или ММА с рецидивирующими метаболическими кризами или недостаточной эффективности диеты и фармакотерапии, трансплантация печени может уменьшить количество госпитализаций и улучшить качество жизни. Пересадка печени может снизить риск развития некоторых осложнений, в частности кардиомиопатии; однако это вмешательство не оказывает никакого влияния на риск неврологических или офтальмологических осложнений и, конечно, связано с риском смертельного исхода. Некоторым взрослым пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, вызванной ММА, может быть показана трансплантация почек.

При тяжелых формах ПА и ММА с рецидивами гипераммониемии может быть эффективной длительная терапия карглумовой кислотой. Недавно опубликованы результаты применения карглумовой кислоты 50 мг/кг/сут) продолжительностью 7–16 месяцев у 8 пациентов с ПА или ММА

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ: ОТРАЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЛАЗАХ

О КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ТИПИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА — ВЕРА ЛИПКОВСКАЯ, АННА ЧИСТОПРУДОВА, ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО НЕЙРОФИБРОМАТОЗУ МРБООИ «СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ», АССОЦИАТЫ ЕВРОПЕЙСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ NF PATIENTS UNITED

Узелки Лиша

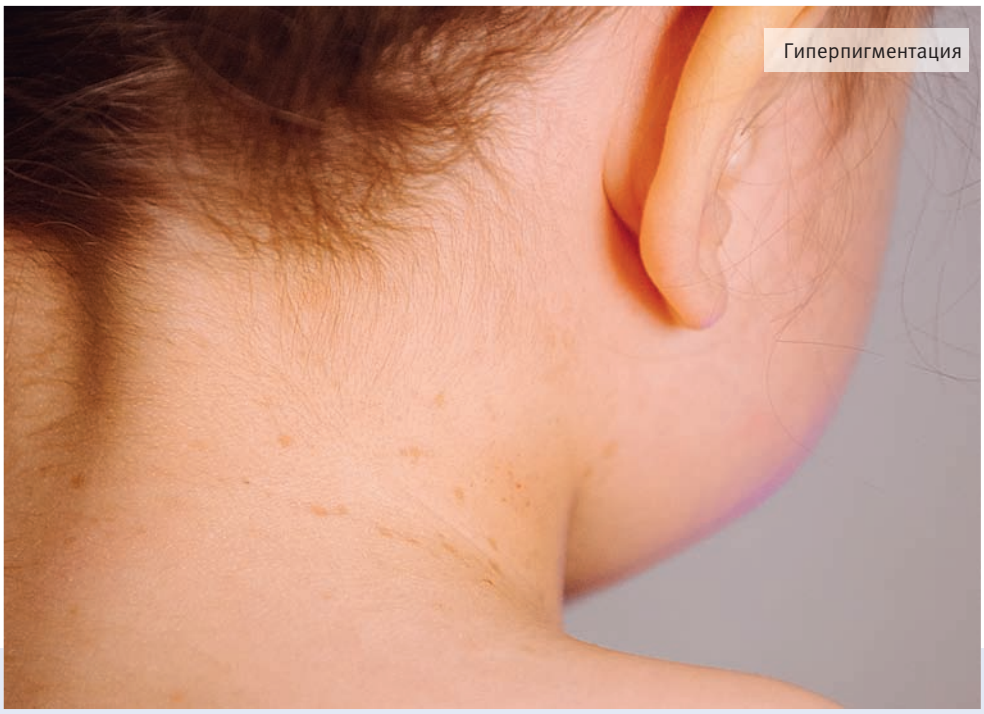
Анна Чистопрудова
МГТУ «МАМИ», в настоящее время студентка Moscow Business School. В 2016 году у дочери Анны был диагностирован Нейрофиброматоз 1 типа

Вера Липковская
Кандидат юридических наук, магистр права Китайского университета Гонконга, степень Центра политических и научных исследований Брюсселя. В настоящее время – студентка отделения дефектологии МИП, автор научных статей

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОТКЛОНЕНИЕ

Нейрофиброматоз, также известный как болезнь (синдром) Реклингхаузена, представляет собой генетическое заболевание, которое, по разным данным, наблюдается примерно у 1 из 2500-3500 новорожденных детей. Возникновение болезни может быть обусловлено наследственными факторами, а в ряде случаев — спонтанной мутацией генов. Гены, ответственные за возникновение нейрофиброматоза, локализованы на длинном плече 17 хромосомы 17q11.2, в которой содержится информация, ответственная за синтез нейрофибромина и других белков. Ген НФ-1 выступает как супрессор опухолевых процессов, а потому в результате мутации нарушается общий иммунитет к возникновению опухолей, которые в большинстве случаев являются доброкачественными.

Первые упоминания о данной болезни встречаются в литературе XIX в., когда ирландским хирургом Робертом Смитом в отдельную группу были выделены пациенты с опухолями на нервных тканях. Впоследствии заболевание было описано в 1882 году в монографии немецкого патологоанатома Фридриха фон Реклингхаузена, который описал клиническую картину и патологические основы появления нейрофибром (доброкачественных опухолевых образований). В 1937 году австрийский офтальмолог Карл Лиш описал узелки Лиша (Lisch nodules) у пациентов с нейрофиброматозом. В 1956 году исследователь Франк Кроуэ и его коллеги впервые определили, что данное заболева-


Гиперпигментация

ние является наследственным и передается потомству в 50% случаев. В 1988 году Национальные институты здравоохранения США (National Institutes of Health Consensus Development) провели первую конференцию по нейрофиброматозу с целью выработки последовательных критериев его диагностики. По итогам конференции был принят доклад, в котором выделялось 7 типов нейрофиброматоза.

3 ТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время в зарубежной практике принято выделять 3 типа заболевания: нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа и шванноматоз.

Для удобства нейрофиброматоз I типа и нейрофиброматоз II типа далее также будут сокращенно именоваться НФ1 и НФ2 соответственно.

Диагноз нейрофиброматоз I типа может быть поставлен при наличии сочетания двух и более симптомов:

- шесть и более пятен цвета «кофе с молоком», которые появляются в течение первых 2 лет жизни;
- наличие двух и более обычных нейрофибром, либо одной плексиформной нейрофибромы;
- гиперпигментация в подмышечной и/или паховой областях;
- глиомы зрительных нервов;
- два и более узелка Лиша;
- ложный сустав и другие костные патологии;
- наличие нейрофиброматоза I типа у ближайших родственников.

Указанные симптомы проявляются у пациентов в различные периоды жизни и практически на всем ее протяжении. Часть из них формируется в течение первых двух лет жизни, другие к 5-7 годам, и т.д.

Помимо собственно клинической картины заболевания, оно также может стать причиной задержки развития, когнитивных нарушений, проблем психосоциального характера, нарушения координации и т.д. Выделяют следующие основные группы нарушений в развитии при НФ1, часто являющиеся причиной низкой успеваемости при обучении: моторные навыки; речевые навыки; письмо; память, внимание и мышление; визуально-пространственное восприятие; проблемы с планированием и организацией; проблемы с поведением и социальным взаимодействием. Во многих случаях у пациентов с НФ1 наблюдаются расстройства аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессивные и тревожные состояния.

Нейрофиброматоз — не приговор, и случается, что люди с данным заболеванием живут, совершенно не подозревая о его наличии, пока не проявится какой-либо из клинических симптомов, иногда уже во взрослом возрасте. Вместе с тем, многие пациенты постоянно находятся в зоне риска, поскольку заболевание неизлечимо и может дать осложнение в любой момент. Именно поэтому вопрос своевременной диагностики и доступного медицинского обслуживания стоит особенно остро, так как пациенты с НФ1 должны постоянно наблюдаться у дерматолога, невролога, ортопеда, офтальмолога, кардиолога, онколога, психолога.

К сожалению, сегодня пациентам с НФ1 в России, особенно, в регионах, не так просто получить качественное медицинское обслуживание в силу того, что не все врачи имеют большой опыт и знания в области данного заболевания. Понимание особенностей клинической картины НФ1 и дальнейшее изучение и обобщение опыта в этой сфере поможет обеспечить людям, страдающим данным заболеванием, более качественную поддержку и улучшить тем самым качество их жизни.

Ложный сустав

Более подробную информацию о различных видах нейрофиброматоза, доступных методах лечения, абилитации и реабилитации, а также последних новостях и событиях можно посмотреть на сайте neurofibromatosis.ru.

Нейрофиброматоз II типа встречается реже, примерно у 1 из 50 000 новорожденных. Молекулярно-генетические исследования выявили принципиальные отличия в патогенезе НФ1 и НФ2, которые представляют собой разные заболевания и требуют дифференцированного клинического подхода. НФ2 формально является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием. Возникающие при НФ2 опухоли являются доброкачественными, но биологически более агрессивными, чем при НФ1.

Диагноз нейрофиброматоз II типа может быть поставлен при наличии сочетания двух и более симптомов:

- опухоли восьмого черепно-мозгового нерва (т.н. невриномы или шванномы);
- менингиома или иные опухоли мозга;
- звон в ушах (тиннит), утрата слуха и/или глухота;
- появление катаракт в раннем возрасте;
- опухоли спинного мозга;
- нарушение равновесия;
- атрофия мышц.

При НФ2 происходит развитие опухолей на восьмом черепно-мозговом нерве и вестибулярных нервах, что зачастую вызывает давление на слуховые нервы и приводит к потере слуха, и данная угроза сохраняется на протяжении всей жизни. Также примерно в подростковом возрасте появляются: звон в ушах, онемение лица, головокружение, нарушение баланса тела, хронические головные боли. При наличии опухолей спинного мозга возможно онемение других частей тела.

В течение последних нескольких лет зарубежные ученые ведут дискуссию о пересмотре диагностических критериев НФ2. В частности, в очередной раз намерение по пересмотру озвучивалось его инициаторами в рамках Международной конференции по нейрофиброматозу, прошедшей осенью 2018 года в Париже (Франция).

Фибромы

Пятна

Шванноматоз, также иногда именуемый нейрофиброматоз III типа, представляет собой крайне редкое генетическое заболевание, встречающееся с частотой примерно 1 случай на 1,7 млн человек. Впервые данное заболевание было описано у пациентов из Японии, у которых наблюдались множественные кожные шванномы, опухоли ЦНС и другие неврологические осложнения, однако в отсутствие типичных для НФ клинических симптомов.

В основном, типичные для НФ2 и шванноматоза доброкачественные опухоли вырастают из т.н. шванновских клеток — глиальных клеток, образующих миелиновую оболочку нервов. В случае, когда шванновские клетки начинают бесконтрольно распространяться, они образуют своего рода капсулу, которая называется шванномой.

Несмотря на то, что сами по себе шванномы являются доброкачественными, их наличие может стать опасным в случаях, когда их разрастание приводит к сдавливанию нервов, возникновению хронических болей, что зачастую обусловливает необходимость хирургического вмешательства или применения других методов лечения. В частности, хронические боли у пациентов с шванноматозом являются предметом углубленного изучения в зарубежной науке, поскольку их наличие крайне негативно сказывается на качестве жизни пациентов.

«РЕДКАЯ» ИСТОРИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ СТРАНЫ

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЕ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ В РЕГИОНАХ РОССИИ И ФОРМИРОВАНИИ СТРАТЕГИИ В ОБЛАСТИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — ЕЛЕНА КРАСИЛЬНИКОВА, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА ИНСТИТУТА ЕАЭС

НА ПУТИ К 7 НОЗОЛОГИЯМ

— Диагностика и лечение редких заболеваний стали доступны в конце XX века благодаря развитию генетического тестирования и биотехнологий. До этого момента пациенты с редкой болезнью просто погибали без возможности получить диагноз и необходимую медицинскую помощь.

В мире не существует универсального подхода к развитию диагностики, лечению и лекарственному обеспечению пациентов с редкими заболеваниями, который может быть тиражирован, поэтому с момента законодательного закрепления понятия «редкое (орфанное) заболевание» Российская Федерация создает свою «редкую историю».

Впервые с редкими нозологиями система здравоохранения Российской Федерации столкнулась в 2006 году, когда возникла необходимость выделения значительных финансовых средств на программу дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

После анализа заявок на лекарственные препараты в рамках программы ДЛО в 2006-2007 гг. были выявлены 7 нозологий, требующих применения лекарственных препаратов с высокой стоимостью, в том числе 4 редких: болезнь Гоше, муковисцидоз, гипофизарный нанизм, гемофилия.

Эксперт

Елена Юрьевна Красильникова. Заместитель генерального директора Института ЕАЭС, руководитель Центра изучения и анализа проблем народонаселения, демографии и здравоохранения

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР

После принятия 21 ноября 2011 г. Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в законодательстве России появляется понятие «редкое (орфанное) заболевание» и формируется система учета пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности.

Создание Федерального регистра и его региональных сегментов закладывает основу для развития медицинской помощи и льготного лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями, включенными в перечень. В период 2013-2018 гг. Федеральный регистр пациентов с редкими жизнеугрожающими заболеваниями вырос с 9 278 человек до 17 015 (на 84%), а расходы регионов на льготное лекарственное обеспечение пациентов с редким диагнозом — с 5,3 млрд до 19,4 млрд рублей соответственно (рост на 266%).

РЕГИОНАМ НУЖНЫ СРЕДСТВА

Если в 2012 году расходы на льготное лекарственное обеспечение пациентов с редкими заболеваниями составляли 6% от региональных расходов на льготное лекарственное обеспечение, то в 2018 году доля расходов на «редкие» выросла до 20%. При этом в ряде регионов в разы превысила средние показатели: Тамбовская область — 84%, Республика Ингушетия — 67%, Удмуртская Республика – 66%, Амурская область — 65%.

Необходимость обеспечения льготным лекарственным препаратом «редкого» пациента привела к беспрецедентному росту расходов на эти цели в ряде субъектов в период 2013-2017 гг.: Приморский край — 2 212%, Волгоградская область — 1 595%, Камчатский край — 1 568%, Республика Калмыкия — 1 080%, Тамбовская область — 1 055%, Чувашская Республика — 992%, Ивановская область — 937%.

К 2017 году 22 региона РФ практически полностью закрыли потребность в финансировании льготного лекарственного обеспечения «редких» пациентов: города Москва и Санкт-Петербург; Амурская, Владимирская, Костромская, Ленинградская, Нижегородская, Омская, Ростовская, Ярославская области; Красноярский, Пермский, Хабаровский края; Республики Бурятия, Калмыкия, Карелия, Марий-Эл, Мордовия, Саха (Якутия); Ханты-Мансийский, Ямало-Ненецкий и Ненецкий автономные округа.

Практика регионов показывает, что снижение дефицита лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в субъекте напрямую зависит от развития региональной нормативно-правовой базы в этой сфере и аргументированного запроса со стороны органов охраны здоровья в адрес руководства региона о бюджетном финансировании, достаточном для реализации прав граждан на льготную лекарственную помощь.

Закрепление обязательств по льготному лекарственному обеспечению пациентов с редкими жизнеугрожающими заболеваниями за субъектами РФ стало причиной развития 85 «редких» региональных сценариев, порой неблагополучных. Дефицит финансирования на указанные цели в 2017 году в Республике Ингушетия составил 98%, Брянской области — 92%, Республике Удмуртия — 84%, Кабардино-Балкарской Республике — 81%, Республике Дагестан — 77,4%, Смоленской области — 76%. При этом в среднем дефицит в регионах в 2017 году составил 28% от потребности.

СПАСАТЬ «РЕДКИЕ» ЖИЗНИ СТАЛО ДОРОЖЕ

Основное финансовое бремя сформировали 10 жизнеугрожающих редких нозологий: пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса), мукополисахаридозы (тип I, тип II и тип VI), гемолитико-уремический синдром, легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная), нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии), юношеский артрит с системным началом, другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Ниманна-Пика. Расходы на льготное лекарственное обеспечение пациентов с этими нозологиями в 2017 году составили 14,8 млрд рублей, или 86% совокупного бюджета субъектов РФ на эти цели. При этом дефицит финансирования на лекарственное обеспечение данной группы нозологий в среднем составил 46%.

Федерализация лекарственного обеспечения пяти жизнеугрожающих редких заболеваний с преимущественно детской когортой пациентов (ГУС, ЮАС, МПС тип I, II, VI) сократила соответствующий регистр на 12% и предоставила возможность лечения за счет федерального бюджета каждому пятому ребенку, включенному в него.

Принятое федеральное решение позволит сократить дефицит финансирования на лекарственное обеспечение в ряде наиболее неблагополучных регионов: Республика Ингушетия — сокращение дефицита с 98% до 20%, Брянская область — с 92% до 22%, Удмуртская Республика — с 84% до 70%, Кабардино-Балкарская Республика — с 81% до 36%, Республика Дагестан — с 77% до 30%. Однако в ряде регионов из-за специфики эпидемиологии жизнеугрожающих редких заболеваний и отсутствия (или незначительного количества) пациентов с федерализованными нозологиями ситуация, к сожалению, останется неизменной: Смоленская область — сокращение дефицита с 76% до 74%, Карачаево-Черкесская Республика — с 64% до 62%.

В среднем уровень обеспеченности жизненно необходимыми лекарственными препаратами у пациентов с жизнеугрожающими редкими заболеваниями в 2017-2018 гг. составил 54%. Регионами с наименьшей обеспеченностью стали: Забайкальский край, Республики Татарстан, Ингушетия, Удмуртская и Кабардино-Балкарская. Здесь лекарственную помощь получают меньше 1/3 нуждающихся «редких» пациентов. Необходимо признать, что без переноса на федеральный уровень обязательств по лекарственному обеспечению пациентов с редкими заболе-

Организация системы лечение редких болезней — это не только одна из наиболее сложных проблем медицины и здравоохранения, но также стимул для развития в стране персонализированной медицины, инновационного фармацевтического производства и медицинской науки в целом.

При формировании стратегии в области редких заболеваний фокус внимания необходимо направить на качество и продолжительность жизни каждого редкого пациента, на инновационную персонализированную терапию. Условием функционирования медицинской помощи «редкому» пациенту должна стать ее гармонизация со всеми элементами системы здравоохранения в целом.

Для дополнительной информации:
komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/otchet_print.pdf

ваниями невозможно достичь высоких показателей обеспеченности жизненно необходимой лекарственной терапией. В период 2014-2018 гг. в Федеральном регистре жизнеугрожающих редких заболеваний снижается доля пациентов-детей, что, с одной стороны, является следствием повышения выживаемости пациентов и перехода их во взрослую сеть, с другой стороны, свидетельствует о недостаточной выявляемости редких пациентов-детей. С развитием программ неонатального и селективного скриннингов следует ожидать прироста пациентов.

Большинство жизнеугрожающих и инвалидизирующих редких заболеваний имеют уровень инвалидизации пациентов более 50%. По данным субъектов РФ в 2016-2017 гг. В РФ по причине редкого заболевания умерли 315 человек, из них 73 — дети.

ЛИШЬ 15 РЕГИОНОВ ИМЕЮТ СИСТЕМУ ДИСПАНСЕРНО-ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЛЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из инструментов оценки эффективности лекарственной терапии у пациента с редким заболеванием является диспансерно-динамическое наблюдение. Однако только 15 регионов имеют систему диспансерно-динамического наблюдения для всех редких заболеваний из регионального перечня. 80% субъектов не имеют тарифов на диспансерно-динамическое наблюдение.

В 2018 году в РФ только 10% пациентов с редкими заболеваниями направлялись в федеральные медицинские организации. 1/3 пациентов не направлялись для оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. Дети получали все виды помощи чаще, чем взрослые (84,7% и 55,1% соответственно). Такие данные говорят о необходимости дальнейшего формирования и совершенствования системы наблюдения за здоровьем пациентов с редкими заболеваниями.

Анализ тарифных соглашений субъектов на 2019 год указывает на то, что многие регионы не используют в расчетах стоимости законченного случая стационарного лечения редкого пациента коэффициент сложности лечения, а также вводят понижающие коэффициенты, поэтому реальная стоимость в среднем в 2 раза ниже максимально возможной стоимости законченного случая госпитализации редкого больного.

НЕОБХОДИМО ГОСУДАРСТВЕННОЕ «ОРФАННОЕ» РЕГУЛИРОВАНИЕ

Несмотря на особое государственное внимание к зрелым гражданам, оно пока не коснулось взрослого «редкого» пациента. В результате получить жизненно необходимую лекарственную терапию для взрослого пациента на порядок сложнее.

На 1 января 2018 года обеспечены жизненно необходимой лекарственной терапией 42% взрослых пациентов и 62% детей.

Для повышения доступности патогенетической терапии в 2019 году в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами были включены препараты для лечения легочной артериальной гипертензии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, идиопатического легочного фиброза.

В период формирования системы медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с жизнеугрожающими редкими заболеваниями появились «новые» редкие заболевания, нуждающиеся в государственном «орфанном» регулировании: дефицит лизосомной кислой липазы, идиопатический легочный фиброз, мукополисахаридоз IVA, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и т.д. Такие заболевания имеют регистры пациентов, зарегистрированную на территории РФ лекарственную терапию, но они не внесены в какие-либо льготные перечни и программы, поэтому пациенты могут получить льготную лекарственную терапию за счет бюджетов субъектов РФ только при наличии инвалидности.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ФАБРИ

ВВЕДЕНИЕ

С 2001 г. в медицинской практике для лечения болезни Фабри (БФ) используют специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ), которая на настоящий момент считается наиболее эффективным методом лечения БФ. В РФ зарегистрированы два рекомбинантных ферментных препарата ФЗТ для лечения пациентов с БФ:

- агалсидаза альфа (Реплагал®, Shire), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека;
- агалсидаза бета (Фабразим®, Genzyme), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток китайского хомячка.

Оба препарата для ФЗТ согласно инструкциям по медицинскому применению предназначены для регулярного пожизненного внутривенного введения. Агалсидаза альфа вводится внутривенно капельно в течение 40 мин. в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели. Агалсидаза бета также вводится 1 раз в 2 недели, но в дозе 1 мг/кг и начальная скорость инфузии не должна превышать 15 мг/ч, после установления толерантности она может быть повшена.

В настоящий момент оба препарата включены в перечень ЖНВЛП и являются единственной зарегистрированной патогенетической терапией для БФ в РФ. Вместе с этим ФЗТ в РФ получают менее 50% пациентов с диагностированной БФ, при этом большинство из них находится на терапии агалсидазой альфа.

Данные по клинической эффективности и безопасности препаратов ФЗТ, предназначенных для лечения пациентов с БФ, были обобщены в систематизированном обзоре Cochrane 13, включавшем семь клинических исследований. Авторы данного обзора пришли к выводу, что ФЗТ по сравнению с плацебо статистически значимо влияет на эндотелиальные депозиты глоботриаозилцерамида, что подтверждает возможность влияния ФЗТ на последующее развитие жизнеугрожающих осложнений, а также предполагает большую эффективность ФЗТ в случае более раннего ее начала. Помимо этого, было продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов за счет уменьшения боли.

Таблица 1. Функции распределений и значения параметров, использованные при моделировании исходов.

Параметр Parameter	Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular complications		Осложнения со стороны почек / Renal complications		Комбинированный исход / Combined outcome	
Группа / Group	Раннее начало ФЗТ / Early start of ERT	Отложенное начало ФЗТ / Delayed start of ERT	Раннее начало ФЗТ / Early start of ERT	Отложенное начало ФЗТ / Delayed start of ERT	Без ФЗТ / No ERT	ФЗТ / With ERT
Распределение / Distribution	Вейбулла / Weibull	Гамма / Gamma	Вейбулла / Weibull	Логнормальное / Log normal	Экспоненциальное / Exponential	Экспоненциальное / Exponential
Shape	0,565	3,530	0,675	4,331	0,025	0,013
Scale	376,085	2,117	354,702	2,004	0,000	0,000
q	0,000	−0,340	0,000	0,000	0,000	0,000

Эксперт

Сергей Валентинович Моисеев
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, врач-ревматолог, директор клиники имени Е.М. Тареева

Нами была построена математическая модель, позволяющая рассчитать число пациентов, у которых происходят неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, в зависимости от срока назначения препаратов ФЗТ после установления диагноза БФ и длительности терапии (наблюдения).

Каких-либо данных, которые указывали бы на статистически значимое превосходство одного из препаратов для ФЗТ, получено не было.В силу ограничений дизайна РКИ, в частности их краткосрочности, для подтверждения влияния ФЗТ на развитие осложнений и выживаемость пациентов необходимо проведение длительных когортных исследований, в том числе на основании регистров. В рамках одного из таких исследований 289 взрослых пациентов и 22 пациента детского возраста с БФ) было показано статистически значимое положительное влияние длительного приема препаратов ФЗТ на снижение уровня гипертрофии левого желудочка (оценивалась на основании изменения индекса массы левого желудочка) и улучшение почечной функции (оценивалась на основании изменения скорости клубочковой фильтрации и риска протеинурии).

Статистически значимых различий между группами пациентов,получавших агалсидазу альфа и агалсидазу бета, выявлено не было. В исследовании, сравнивавшем результаты 5-летнего лечения агалсидазой альфа 740 пациентов1 с опубликованными данными для пациентов, не получающих ФЗТ, было показано замедление ухудшения функции почек и развития гипертрофии левого желудочка у пациентов, получавших терапию. Также для этих пациентов был ниже риск развития жизнеугрожающих осложнений, а продолжительность жизни значительно выше (медиана 77,5 лет у мужчин, получавших терапию, по сравнению с 60 годами у не получавших терапию) (рис. 1). Еще один анализ базы данных FOS показал, что раннее начало ФЗТ агалсидазой альфа после манифестации симптомов БФ (менее 24 мес.) было связано со статистически значимо меньшей частотой неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы и почек по сравнению с отложенным началом ФЗТ 24 мес. и более после манифестации симптомов БФ): относительный риск (ОР) — 0,48 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38-0,70 и ОР 0,54 95% ДИ 0,37-0,79 соответственно [23] (рис. 2-3).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была построена математическая модель, позволяющая рассчитать число пациентов, у которых происходят неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, в зависимости от срока назначения препаратов ФЗТ после установления диагноза БФ и длительности терапии (наблюдения). Для построения модели и использовалась программа EXCEL из пакета Microsoft Office (Microsoft, США) и среда статистических вычислений R (факультет статистики университета Мельбурна, Австралия).

В основе модели лежат опубликованные данные о частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек в зависимости от длительности ФЗТ у пациентов с ранним и отложенным началом терапии агалсидазой альфа после установления диагноза БФ. Дополнительно нами была рассчитана вероятность наступления комбинированного исхода (смерть, инсульт, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы или почек) для пациентов с БФ, получающих и не полу-чающих агалсидазу альфа, также на основании опубликованных результатов долгосрочного наблюдательного исследования.

Таблица 2. Число пациентов с осложнениями со стороны сердечнососудистой системы с момента начала наблюдения.

Годы в модели / Years as modeled	При позднем начале ФЗТ / Late start of ERT	При раннем начале ФЗТ / Early start of ERT	Число предотвращенных осложнений / The number of prevented complications
1	27	13	−13
2	39	19	−20
3	47	23	−23
4	52	27	−25
5	56	30	−26
6	59	33	−27
7	62	35	−27
8	64	37	−27
9	66	39	−27
10	68	41	−27

Аналогичных опубликованных данных для агалсидазы бета найдено не было. Для построения модели на основании оцифрованных опубликованных кривых выживаемости (до времени наступления изучаемого события) в среде статистических вычислений R были реконструированы индивидуальные данные для пациентов с БФ и построены параметрические модели функций выживаемости 24,25. Соответствие полученных моделей выживаемости кривым выживаемости, полученным в исследованиях, можно оценить по представленным графикам (см. рис. 1-3). Методика расчетов приведена в формулах 1-11. Конкретные виды распределения для каждого изучаемого исхода были выбраны на основании наличия статистической значимости параметров распределения (табл. 1).

При моделировании выживаемости без комбинированного исхода у пациентов с БФ, получающих ФЗТ, по сравнению с пациентами, не получающими терапию, был выбран несколько отличающийся подход. Выживаемость без изучаемого исхода для группы пациентов, не получающих ФЗТ, была смоделирована на основании кривой выживаемости так, как было описано выше. Исходно эти данные были получены для группы пациентов, получав-

Таблица 3. Число пациентов с осложнениями со стороны почек с момента начала наблюдения

Годы в модели / Years as modeled	При позднем начале ФЗТ / Late start of ERT	При раннем начале ФЗТ / Early start of ERT	Число предотвращенных осложнений / The number of prevented complications
1	18	10	−8
2	28	15	−13
3	36	19	−16
4	41	23	−18
5	45	26	−19
6	49	29	−20
7	52	32	−21
8	55	34	−21
9	57	36	−21
10	59	38	−21

ших плацебо в исследовании Banikazemi, 87% в группе составляли мужчины. В когорте FOS (получавшие ФЗТ) доля мужчин была значительно ниже — всего 48%. Поскольку известно, что прогноз БФ для женщин более благоприятен, чем для мужчин, в нашей модели для сравнения были использованы данные по выживаемости только для мужчин из когорты FOS. Так как в публикации была приведена кривая выживаемости для всей когорты FOS,наша модель была построена на приведенной частоте комбинированного исхода у мужчин 26% после 2-летнего периода терапии) и предположении, что вероятность данного исхода остается все время одинаковой и не зависит от продолжительности терапии (то есть было использовано экспоненциальное распределение).

Горизонт моделирования составил 10 лет для оценки числа неблагоприятных исходов у пациентов с ранним и поздним началом ФЗТ. Для оценки числа исходов у пациентов, получающих и не получающих ФЗТ (агалсидазу альфа), был выбран горизонт 5 лет, так как реальный период наблюдения, на основании которого строилась модель, был значительно короче, чем в исследовании, изучавшем исходы в зависимости от времени начала терапии.

Исходы моделировались для условной когорты в 100 человек. В построенных моделях для каждого года нахождения в модели определялось число пациентов, у которых развились изучаемые жизнеугрожающие исходы, и рассчитывалась разница между сравниваемыми группами.

Для расчета вероятности сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с БФ при раннем начале ФЗТ была использована формула 1: **SurvFunc = Exp (–λ*t γ)**,
где SurvFunc — это вероятность нахождения в состоянии; t — время; λ — параметр, определяющий масштаб распределения, рассчитывающийся по формуле 2: **λ = exp (-scale*shape)**,
где λ — параметр, определяющий форму распределения, рассчитывающийся по формуле 3: **λ = scale**.

Вероятность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с БФ при отложенном начале ФЗТ была рассчитана по формуле 4: **SurvFunc = 1 — НормРаспр ((log(t) — μ) / σ)**,
где SurvFunc — это вероятность нахождения в состоянии; t — время; μ – параметр, определяющий масштаб распределения, рассчитывающийся по формуле 5: **λ = shape**, где σ — параметр, определяющий форму распределения, рассчитывающийся по формуле 6:
σ = scale.

Расчет вероятности осложнений со стороны почек у пациентов с БФ при отложенном начале ФЗТ проводился по формуле 7:
SurvFunc = 1 — НормРаспр ((log(t) — λ) / γ), где t — время; λ — параметр, определяющий масштаб логнормального распределения, рассчитывающийся по формуле 8: **λ = shape**, где γ — параметр, определяющий форму распределения, рассчитывающийся по формуле 9: **λ = scale**.

Расчет вероятности комбинированных исходов у пациентов с БФ, получающих и не получающих ФЗТ, проводился по формуле 10:
SurvFunc = exp (-λ*t),
где t – время; λ – параметр, определяющий масштаб логнормального распределения, рассчитывающийся по формуле 11:
λ = exp(–shape).

Таблица 4. Число комбинированных исходов (смерть, инсульт, сердечнососудистые или почечные осложнения) с момента начала наблюдения.

Годы в модели / Years as modeled	Пациенты без ФЗТ / Patients without ERT	Пациенты на ФЗТ / Patients with ERT	Предотвращенные события / Prevented outcomes
1	26	14	–12
2	45	26	–19
3	59	36	–23
4	70	45	–25
5	83	53	–25

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате моделирования были рассчитано число пациентов с БФ, у которых развились жизнеугрожающие осложнения в зависимости от срока начала терапии агалсидазой альфа (табл. 2-3.) В таблице 4 представлены полученные нами результаты дополнительного моделирования, в котором сравнивались исходы для пациентов, получавших агалсидазу альфа и не получавших препараты ФЗТ. Как видно из таблицы 2, раннее (в первые два года после появления симптомов) назначение агалсидазы альфа позволяет дополнительно предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события у 26,9% пациентов в течение10 лет проведения ФЗТ.

Также раннее начало ФЗТ позволяет дополнительно предотвратить неблагоприятные почечные события у 20,8% пациентов в течение 10 лет терапии. Следует отметить, что по результатам моделирования частота неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы и почек различается в группах пациентов приблизительно в 2 раза, при этом данная тенденция более выражена в первые 5 лет.

Результаты моделирования, представленные в таблице 4, позволяют сделать вывод о том, что назначение агалсидазы альфа в течение 5 лет позволяет предотвратить инсульт, сердечно-сосудистые, почечные осложнения, или смерть у 25% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате моделирования было продемонстрировано, что проведение ФЗТ в течение 5 лет может сократить число жизнеугрожающих осложнений у пациентов с БФ на 25%. Также было показано, что раннее назначение препаратов ФЗТ (в течение двух лет после появления симптомов) позволяет значительно улучшить исходы пациентов с БФ и дополнительно (по сравнению с более поздним началом терапии) предотвратить основные осложнения более, чем у 20% пациентов. Существуют основания полагать, что помимо снижения частоты неблагоприятных событий, также будет наблюдаться повышение качества жизни пациентов, в т. ч. за счет снижения болевых ощущений.

Следует отметить, что в нашем исследовании мы вынуждены были опираться на данных зарубежных регистров, а российская популяция может значительно отличаться из-за гораздо большего числа пациентов с уже развившимися осложнениями, в том числе из-за поздней постановки диагноза.

В настоящее время существуют очевидные сложности, связанные с несовершенством процесса выявления паци-

ентов — проявления БФ при отсутствии осведомленности о заболевании легко принять за симптомы иных заболеваний. Таким образом можно предполагать, что многие пациенты с БФ в РФ не имеют установленного диагноза и не получают адекватного лечения. Для совершенствования процесса диагностики и увеличения доли пациен тов, заболевание у которых выявляется на ранних стадиях, необходимо повышение осведомленности врачей о БФ.

Проблема ведения пациентов с БФ в России связана с целым рядом причин, среди которых — низкая осведомленность врачей первичного звена о болезни Фабри, связанная с этим поздняя диагностика, отсутствие единой маршрутизации на региональном и федеральном уровне. Рекомендованная в федеральных центрах терапия БФ часто оспаривается либо не выполняется в регионах, что может быть связано с недостатком понимания проблемы БФ и дефицитом региональных бюджетов.

Пример с рядом других редких, хронических дорогостоящих заболеваний, включенных в 2008 г. в программу «7 нозологий», расширенную в 2018 г. еще на пять заболеваний, подтверждает, что доступ к дорогостоящей, но эффективной патогенетической терапии можно улучшить, перенеся финансирование лекарственного обеспечения на федеральный уровень. В настоящем исследовании не проводились ни оценка затрат на проведение ФЗТ, ни сравнение затрат на ФЗТ с использованием одного или другого препарата в силу того, что затраты на терапию во многом определяются массой тела пациента. Так, у пациентов с массой тела от 52,5 до 70 кг затраты за год терапии агалсидазой альфа составят 11,12 млн рублей[1], а агалсидазой бета — 9,62 млн рублей. В то же время у пациента с массой тела более 70, но менее 87,5 кг менее затратным является использование агалсидазы альфа: год терапии будет стоить 13,91 млн по сравнению с 14,43 млн рублей. при назначении агалсидазы бета.

Таким образом, при отсутствии доказательных данных о клиническом преимуществе одного или другого препарата лечащий врач должен индивидуально выбирать препарат для пациента. Проведение ФЗТ, как и любого другого патогенетического лечения при орфанных заболеваниях, требует значительных финансовых затрат, которые в настоящий момент возложены на ограниченные региональные бюджеты. Как следствие, для многих пациентов с БФ ограничивается доступ к ФЗТ, что приводит к тому, что терапия если и начинается, то со значительным опозданием, когда ее ценность для пациента снижается. При этом следует отметить, что поскольку большинство пациентов с БФ являются лицами трудоспособного возраста, в т. ч. в возрасте до 40 лет, задачу обеспечения доступа пациентов к лечению можно отнести к стратегическим задачам системы здравоохранения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее начало ферментнозаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри позволяет существенно замедлить развитие у них тяжелых, жизнеугрожающих осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

Рисунок 1. Вероятность отсутствия комбинированного исхода в зависимости от давности наблюдения у пациентов, получающих и не получающих ферментозаместительную терапию (ФЗТ).

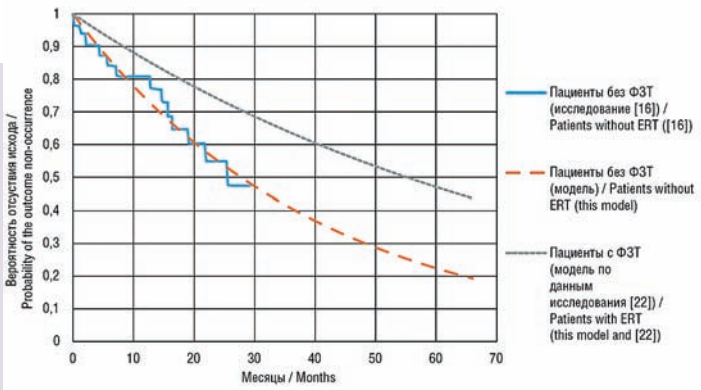


Рисунок 2. Вероятность отсутствия осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в зависимости от давности наблюдения у пациентов с ранним (до 2 лет с момента постановки диагноза) и поздним (2 года и позже) началом ферментозаместительной терапии (ФЗТ).

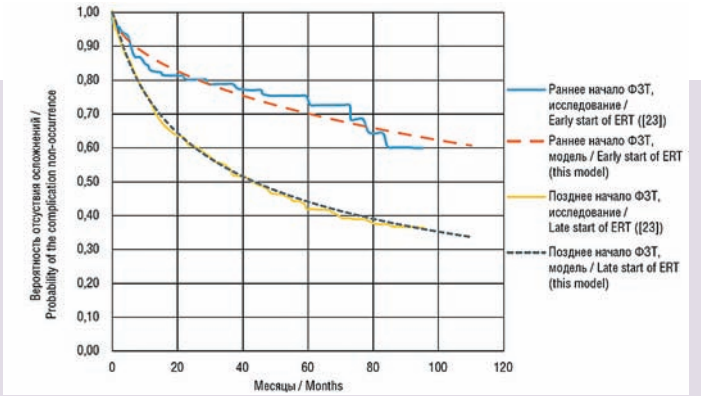
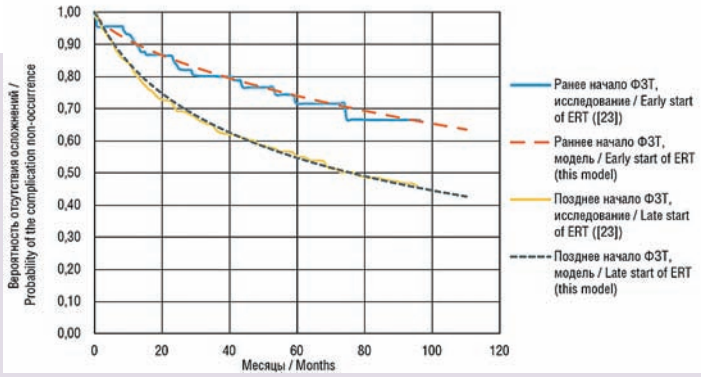


Рисунок 3. Вероятность отсутствия осложнений со стороны почек в зависимости от давности наблюдения у пациентов с ранним (до 2 лет с момента постановки диагноза) и поздним (2 года и позже) началом ферментозаместительной терапии (ФЗТ)



[1]Все расчеты основаны на зарегистрированных инструкциях по медицинскому применению препаратов и ценах в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, без учета торговых надбавок и НДС.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЗАВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПРОГРАММА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ», УТВЕРЖДЕННАЯ ПОСТАНОВЛЕНИЕМ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 26 ДЕКАБРЯ 2017 Г. N 1640 «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» (С ИЗМЕНЕНИЯМИ, УТВЕРЖДЕННЫМИ ПОСТАНОВЛЕНИЕМ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ ОТ 18 АВГУСТА 2018 Г. N 970 «О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В НЕКОТОРЫЕ АКТЫ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»)

Методические рекомендациипо медицинской технологии

АННОТАЦИЯ

Настоящая медицинская технология «Применение персонализированных технологий для оптимизации лечения пациентов с незавершенным остеогенезом» разработана для оптимизации лечения больных с незавершенным остеогенезом (НО) с использованием препарата группы бисфосфонатов (Памидронат) в т.ч. у пациентов детского возраста. На фоне проводимого лечения отмечается улучшение состояния пациентов: прекращение или выраженное ослабление болей в костях, повышение физической активности, уменьшение количества переломов. Корреляции выраженности эффекта лечения ПМ с тяжестью и типом заболевания обнаружено не было. Использование технологии показано у пациентов с различными типами незавершенного остеогенеза (прежде всего I, II, III, IV) в возрасте 1 года и старше. Для реализации данной медицинской технологии проведено несколько этапов исследования:

1. Формирование выборки больных для проведения лечебных мероприятий

2. Лечение больных, определение эффективности подобранной индивидуальной терапии

Всего в исследование было включено 15 пациентов детского возраста, страдающих незавершенным остеогенезом. Подавляющее большинство больных имели I, III или IV. Возраст больных составил 1 год и старше. Продолжительность заболевания в среднем составила от 1 года до 19 лет

Тяжесть заболевания у пациентов варьировала и прежде всего определялась типом заболевания. Основными жалобами у всех пациентов / их родителей были рецидивирующие переломы, обусловленные этим деформации костей (прежде всего длинных трубчатых костей ног), что приводило к существенному ограничению физической активности у многих пациентов. У части пациентов также отмечались оссалгии. Перед назначением Памидроната всем пациентам проводились общий клинический и биохимический анализы крови, в т.ч. определялся уровень кальция, фосфора, маг-

Эксперт

Назаренко Людмила Павловна, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, руководитель лаборатории наследственной патологии

ния, калия и витамина D. С целью контроля показателей крови (уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, щелочной фосфотазы, иммуноглобулинов A,M,G и выявления гиперкальцийемии) анализы крови проводились и по окончания курса терапии.

Использовался внутривенный путь введения препарата. Расчет дозы «Памидроната» проводился с учетом возраста и массы ребенка.

Курс лечения подбирался индивидуально и составил от 4 раз в год или 2 раза в год 3 дня подряд.

На фоне проводимого лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика уже после первого курса лечения исчезли полностью или ослабли боли в костях. В качестве длительно действующего эффекта мы наблюдали снижение количества переломов, увеличение физической активности ребенка.

Разработанная технология обосновывает рациональность назначения Памидроната у пациентов детского возраста, страдающих незавершенным остеогенезом I, III, IV типов. Относительно быстрое развитие положительного действия препарата на фоне умеренных побочных эффектов может способствовать значительному повышению эффективности лекарственной терапии незавершенного остеогенеза. Это позволит в последующем предотвратить или сгладить тяжелые инвалидизирующие последствия заболевания, значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, что, как следствие, будет иметь значимый экономический эффект.

Масштаб новизны технологии 1 — новая отраслевая технология в мире (открытия, изобретения), 2 — новая технология для отрасли в стране, 3 — новая технология для учреждения-исполнителя)

Уровень новизны технологии 1 — радикальная, 2 — улучшающая)

Метод оказания медицинской помощи 1 — инвазивный, 2 — неинвазивный)

Информация о внедрении медицинской технологии внедрена в лечебно-диагностический процесс Генетической клиники НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (акт внедрения № 11 от «10» октября 2016 г.)

Определения, обозначения, сокращения, ключевые слова:

COLIA1 — Ген коллагена I типа – α1 цепь
COLIA2 — Ген коллагена I типа – α2 цепь
НО — Незавершенный остеогенез
РНК — Рибонуклеиновая кислота
ПН — Памидронат медак

Ключевые слова: незавершенный остеогенез, памидронат, детский возраст, внутривенное введение, лечение, побочные эффекты, дозы, эффективность

ВВЕДЕНИЕ

Незавершенный остеогенез (НО) — это клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, встречающееся в различных странах с различной распространенностью от 1:10000 до 1:30000 населения. В настоящее время описано 11 клинических форм НО, наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу (Zhang ZL,, 2012; Swinnen F.K., 2009; Bodian D.L.,2009. Спорадические случаи, обусловленные мутациями de novo 5-7%), как правило, относящиеся ко 2 или 3 типу описаны в литературе (Benusiené E., 2003; Venturi G.,2006. Генетическим дефектом в 90% случаях заболевания являются мутации в двух генах коллагена I типа — α1 цепи (COLIA1 и α2 цепи (COLIA2. Остальные 10% случаев заболевания обусловлены мутациями в генах ферментов биосинтеза коллагена (Barnes A.M.,2010; Becker J.,2011;).

К основным клиническим признакам незавершенного остеогенеза относятся повышенная ломкость костей, голубые склеры, низкий рост, снижение слуха, деформация костей скелета и аномалии дентина (Katajka et al., 2007; Lib et al., 2007. Количество переломов, сроки их возникновения значительно варьируют — от 1 в 1-2 года до 15-20 и более в год, а сроки манифестации от 20-й недели внутриутробного развития до 2-3 года жизни. Наиболее легкие и распространенные формы НО обусловлены преждевременной остановкой кодонов или дефектом, возникающим при сплайсинге РНК, что ведет к нарушению остеобластами биосинтеза I типа коллагена. В результате биосинтеза дефектного коллагена у пациентов с НО формирование костного матрикса нарушается, при этом изменяется баланс между резорбцией и формированием кости в сторону преобладания резорбции. Известно, что в норме, во время роста ребенка преобладает формирование

костной ткани, увеличиваются объем и прочность костных трабекул. При НО более тонкие первичные трабекулы разрушаются, частично за счет неустойчивости коллагена и, возможно, из-за более высокого, чем в норме, физического напряжения внутри кости, которое стимулирует остеоциты к активизации локального ремоделирования, что делает эти участки уязвимыми для микротрещин. Все эти механизмы могут способствовать нарушению первичной трабекулярной структуры кости и, таким образом, делать ее еще более слабой. Поэтому у растущего ребенка с НО тонкие кости с нарушенной трабекулярной структурой, тонким корковым слоем и с высоким уровнем ремоделирования. В результате этого возникают деформации, а также увеличивается риск переломов.

Для лечения НО в течение длительного времени использовалась только симптоматическая терапия, направленная лишь на коррекцию осложнений заболевания (хирургическая коррекция деформаций конечностей и позвоночника, ортопедическая поддержка, физиотерапия и др.). Из медикаментозных методов лечения активно применялись витаминотерапия (витамины A, D, C), использование микроэлементов (кальций, магний, фосфаты и др.), гормонов (эстрогенов, андрогенов, кальцитонина и др.). Для облегчения болей назначались анальгетики. Несмотря не проводимое лечение пациенты в подавляющем большинстве случаев становились инвалидами с существенным ограничением качества жизни.

«Памидронат» относится к группе бисфосфонатов — препаратов, влияющих на резорбцию костной ткани. Длительное время основным показанием для назначения бисфосфонатов были лечение и профилактика злокачественных новообразований костной ткани (прежде всего метастатическое поражение). Однако в конце 20-го и начале 21-го века были проведены исследования, которые доказали эффективность использования бисфосфонатов у пациентов с незавершенным остеогенезом. На сегодняшний день данная группа препаратов активно используется для лечения НО на территории стран Америки и Европы (в т.ч. в странах бывшего СНГ). Однако до настоящего момента остаются вопросы по срокам лечения, использовании индивидуального подхода к терапии при различных типах НО прежде всего у детей разных возрастных групп.

Таким образом, становится очевидным, что на современном этапе развития необходимо иметь подходы к лечению больных с редкими наследственными заболеваниями, к которым относится НО.

Цель: совершенствование методов лечения пациентов с незавершенным остеогенезом.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Медицинская технология разработана для оптимизации патогенетической терапии незавершенного остеогенеза I, III, IV типов у пациентов детского возраста, с помощью «Памидроната». Использование «Памидроната» позволяет достигнуть быстрого положительного эффекта (в т.ч. отдаленного), позволяя снизить частоту или отсрочить сроки развития осложнений НО и существенно улучшить качество жизни пациентов.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

1.Приказ Минздрава России от 30.12.1993г. N 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации»

2.Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

3.Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными за-

болеваниями» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.12.2012 N 26301

4.Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».

5.ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

6.ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».

7.ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».

8.ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».

9.ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

ПОКАЗАНИЯ

Пациенты, страдающие незавершенным остеогенезом I, II, III и IV типов, в т.ч. дети в возрасте от 1 года.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Относительными противопоказаниями для применения разработанной медицинской технологии являются состояния, сопровождающиеся снижением уровня кальция в крови, тяжелое нарушение функции почек. В связи с возможным тератогенным действием на плод не рекомендовано использовать данную медтехнологию при беременности и лактации.

При планировании остеотомии следует воздержаться от использования разработанной медтехнологии в течение 4-6 месяцев.

Методика проведения технологии «Применения персонализированных технологий для оптимизации лечения пациентов с незавершенным остеогенезом»

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Учитывая, что в перечень показаний для использования «Памидроната» на территории России не входит использование при незавершенном остеогенезе, назначение данного препарата должно быть одобрено Комитетом по этике медицинского учреждения. Кроме того, с каждым из родителей перед назначением данного лекарственного вещества, рекомендовано проводить подробную беседу с описанием преимуществ лечения, возможных побочных эффектов препарата. От всех родителей должно быть получено добровольное информированное согласие.

Перед назначением «Памидроната» всем пациентам проводится общий клинический и биохимический анализы крови, в т.ч. определяется уровень кальция и витамина D. С целью контроля показателей крови (уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и выявления гипокальцийемии, нарушения функции почек) щелочной фосфатазы, амилазы, СОЭ, НВ и сывороточного железа. Перечисленные анализы крови проводятся и по окончании курса терапии.

Расчет дозы «Памидроната» проводится с учетом возраста и массы ребенка. Частота введения для каждого ребенка подобрана индивидуально.

Оценку эффективности терапии в т.ч. проводят с помощью рентгенологических методов.

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего расходного материала:

- Определение уровня кальция и витамина D, щелочной фосфатазы, амилазы, СОЭ, НВ и сыв.железа в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 60i»;
- Контрольные сыворотки фирмы «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия)
- рентгенография ;
- денситометрия;

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:

«Памидронат» медак (Pamidronate medac). Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3 мг/мл; флакон (флакончик) 20 мл, ; код EAN: 4037353000087; № ЛСР-006190/08, 2008-08-04 от Medac (Германия); производитель: Impfstoffwerke Dessau-Tornau GmbH (Германия)

ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможно развитие побочных эффектов при внутривенном использовании «Памидроната». Первая инфузия препарата может сопровождаться острой реакцией

Схема применения памидроновой кислоты у детей (Plotkinet et al., 2000), модифицированная в генетической клинике

Возраст	Доза	Частота введения
Меньше 2 лет	0,5 мг/кг в день три последующих дня	Каждые 3 месяца
2-3 года	1 мг/кг в день три последующих дня	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	1 мг/кг в день три последующих дня, максимальная доза 60 мг/день	Каждые 3 месяца или 6 месяцев

на введение — лихорадкой, рвотой, сыпью. Симптомы преимущественно возникают в первые 12–24 часа и снимаются антипиретиками. Отмечается также эритро-, лейко- либо тромбоцитопения в первые 2-3 суток. Поскольку после назначения ПМ может развиться гипокальциемия, постоянно необходим лабораторный контроль уровня кальция в сыворотке и восполнение его дефицита соответствующей диетой и препаратами. Показано также назначение витамина D.

Также необходим систематический контроль функции почек, так как имеются отдельные сообщения о развитии почечной недостаточности при длительном лечении ПМ. Не рекомендуется назначать ПМ уже за несколько месяцев до запланированной остеотомии, поскольку отмечено некоторое замедление срастания кости.

При развитии вышеописанных побочных эффектов на прием препаратов — отмена препарата. При проведении терапии нашим пациентам были отмечены следующие побочные эффекты: гипертермия, лихорадка, боли в костях и мелких суставах, усиление слабости, повышение показателей СОЭ, повышение амилазы, снижение показателей гемоглобина и сыв.железа в крови, которые не потребовали отмены терапии или снижения дозы «Памидроната», т.к. на вторые сутки состояние нормализовывалось, а показатели крови приходили к норме на 7-10 сутки.

Все пациенты закончили планируемые этапы лечения.

Результатом терапии в клинике НИИМГ были:

- снижение уровня Са до 2,3 ммоль\л;
- уменьшение количества переломов;
- уменьшение болей в костях и суставах;
- снижение уровня щелочной фосфатазы (что свидетельствует об уменьшении активности воспалительного процесса);
- улучшение уровня жизни, повышение физической активности пациента и социализация его для общества.

В 2015 году в клинике наблюдались 17 пациентов, количество госпитализаций составило 36 случаев для этих пациентов.

В 2016 году наблюдалось 16 пациентов — 28 случаев госпитализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая медицинская технология «Применение персонализированных технологий для оптимизации лечения пациентов с незавершенным остеогенезом» разработана для оптимизации лечения пациентов с незавершенным остеогенезом с использованием препарата группы бисфосфонатов («Памидронат»), в т.ч. у пациентов детского возраста. На фоне проводимого лечения отмечается улучшение состояния пациентов: прекращение или выраженное ослабление болей в костях, повышение физической активности ребенка, значительное уменьшение количества переломов. Корреляции выраженности эффекта лечения ПМ с тяжестью и типом заболевания обнаружено не было. Использование технологии показано у пациентов с различными типами незавершенного остеогенеза (прежде всего I, II, III, IV) в возрасте 1 года и старше. Разработанная технология обосновывает рациональность назначения «Памидроната» у пациентов детского возраста, страдающих незавершенным остеогенезом I, III, IV типов. Относительно быстрое развитие положительного действия препарата на фоне умеренных побочных эффектов может способствовать значительному повышению эффективности лекарственной терапии незавершенного остеогенеза. Это позволит в последующем предотвратить или сгладить тяжелые инвалидизирующие последствия заболевания, значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, что, как следствие, будет иметь значимый экономический эффект.

БИБЛИОГРАФИЯ

Библиографические данные методических рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии):

1. Филимонова М.Н., Назаренко Л.П., Мухачева В.В.Ю Смирнова И.И., Рудко А.А. Применение памидроната в лечение незавершенного остеогенеза. Медицинская генетика.2015 №4. С.61

2. Требования к медицинской организации, в которую будет осуществляться внедрение технологии.

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания:

- первичной специализированной медико-санитарной помощи;
- специализированной медицинской помощи;
- высокотехнологичной медицинской помощи.

В стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования лабораторных методов исследования, а также медицинскую реабилитацию по профилю травматология и ортопедия, генетика.

ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для педиатров, врачей-травматологов-ортопедов, генетиков медицинских учреждений генетического и травматолого-ортопедического профиля.

ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ

Для внедрения технологии необходима биохимическая лаборатория, позволяющая провести анализ показателей микроэлементного состава крови (кальций и витамин D) и отслеживать показатели функции почек. Для контроля эффективности лечения целесообразно наличие рентгенологического денситометра.

Относительно быстрое развитие положительного действия препарата на фоне умеренных побочных эффектов может способствовать значительному повышению эффективности лекарственной терапии незавершенного остеогенеза. Это позволит в последующем предотвратить или сгладить тяжелые инвалидизирующие последствия заболевания

Фото cdn.thebiggive.org.uk

ДМИТРИЙ КУДЛАЙ: «ОРФАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЫЛИ И ОСТАНУТСЯ В ПРИОРИТЕТЕ»

С НАЧАЛА 2019 ГОДА КОМПАНИЯ «ГЕНЕРИУМ» ПОЛУЧИЛА РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ НА ДВА ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТА. ЭТО ЗНАЧИТ, ЧТО У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ ЕСТЬ НАДЕЖДА ПОЛУЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННО И В СРОК. ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР «ГЕНЕРИУМА» ДМИТРИЙ КУДЛАЙ ПОДЕЛИЛСЯ С НАШИМИ ЧИТАТЕЛЯМИ СВОИМ ВЗГЛЯДОМ НА РЕДКИЕ ЛЕКАРСТВА И РАССКАЗАЛ О ПЛАНАХ РАЗВИТИЯ В ЭТОМ НАПРАВЛЕНИИ

Глуразим® — первый отечественный биоаналог имиглюцеразы, который может применяться как для лечения взрослых пациентов, так и детей. Разработка отечественного биоаналога имиглюцеразы, по заданию Правительства РФ, велась компанией «Генериум» с 2013 года. Клинические исследования, проведенные в полном соответствии с международными требованиями в отделении орфанных заболеваний Государственного Научного медицинского Центра Гематологии в Москве, показали, что российская разработка полностью соответствует оригинальному препарату, в том числе в области эффективности и безопасности.

О КОМПАНИИ «ГЕНЕРИУМ»

Компания «Генериум» — это ведущая российская биофармацевтическая компания, ориентированная на разработку и серийное производство диагностических систем и лекарственных препаратов для лечения орфанных, инфекционных и онкологических заболеваний, рассеянного склероза, инфаркта миокарда и инсульта, а также являющаяся производителем препарата «Диаскинтест®» для диагностики туберкулеза. В состав компании «Генериум» входит передовой центр исследований и разработок и предприятие с полным циклом производства. В настоящее время компания «Генериум» занята разработкой более 30 инновационных препаратов, включая ферменты, моноклональные антитела и лекарственные препараты для передовой терапии.

В Министерстве здравоохранения России 11 марта 2019 года был зарегистрирован биоаналог «Экулизумаба». Данный препарат используется для терапии орфанных заболеваний — пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Уникальность разработанного российского препарата состоит в том, что в 80% случаев он предотвращает пожизненный диализ и в 90% случаев — микроангиопатию.

Согласно проведенным исследованиям, российский аналог позволил снизить риск смерти пациентов на 80% и значительно улучшить качество их жизни.

ПНГ и аГУС являются хронически прогрессирующими орфанными заболеваниями, которые влекут за собой сокращение продолжительности жизни и неминуемую инвалидизацию. Кроме того, они являются самыми высокозатратными редкими заболеваниями. В 2018 году в России государственные расходы на закупку «Экулизумаба» составили 8,3 млрд рублей. В 2019 году, благодаря внесению правок в программу «12 высокозатратных нозологий», стало возможно централизованное обеспечение пациентов с аГУС препаратом «Экулизумаб». Люди с заболеванием ПНГ вынуждены обращаться за помощью к пациентским организациям или самостоятельно оплачивать лечение.

В мире цена годового курса терапии может достигать $700 тысяч (45 млн рублей), в России стоимость лечения одного пациента с ПНГ в год составляла около 26-27 млн рублей, с аГУС — около 35-37 млн рублей. Биоаналог под названием «Элизария», созданный российской компанией «Генериум», будет стоить на 25% дешевле оригинального препарата.

На протяжении пяти лет компанией «Генериум» велась разработка биоаналога «Экулизумаба». Инициативу создания препарата поддержал Минпромторг России. В контексте Госпрограммы «Фарма-2020» субсидировались расходы, связанные с разработкой медикамента. Благодаря использованию эффективных методов хроматографической очистки и применению современной клеточной платформы, «Элизария» обладает высоким уровнем безопасности. Исследование подтвердило клиническую эффективность и безопасность созданного препарата. Этому свидетельствует полученное регистрационного удостоверения (ЛП-005395 от 11.03.2019 года) с установлением предельной отпускной цены производителя — на 25% ниже препарата «Солирис».

Средства, полученные от реализации проекта, предназначены для развития российской биофармацевтики и пополнения бюджета страны. Появление на рынке первого в мире биоаналога «Экулизумаба» способствует обеспечению пациентов с заболеваниями ПНГ и аГУС безопасным и эффективным препаратом.

«Генериум» разработал новый рекомбинантный препарат «Глуразим» для лечения болезни Гоше, который будет доступен российским пациентам после завершения клинических исследований.

Болезнь Гоше — наследственное заболевание, которое развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы. Среди проявлений заболевания отмечаются разные симптомы, включающие значительное увеличение размеров селезенки и печени, снижение количества форменных элементов крови и поражение костно-суставной системы. Распространенность заболевания составляет 1:50 000.

«Глуразим» — это препарат для заместительной ферментотерапии болезни Гоше, который компенсирует функциональную недостаточность бета-глюкоцереброзидазы. Регулярное введение препарата позволяет сохранить качество жизни пациентов на высоком уровне и не допустить развития болезни. «Глуразим» является биоаналогом препарата «Церезим», который выпускается фармацевтической компанией Genzyme (США). На первом этапе клинических исследований изучена безопасность и фармакокинетические свойства «Глуразима», продемонстрирована их аналогичность свойствам зарубежного препарата.

Во время встречи команды исследователей с пациентами было объявлено о начале следующего этапа клинических исследований «Глуразима». В этом исследовании примут участие пациенты с болезнью Гоше 1 типа.

«Нам всем необходимо осознать важность этих клинических испытаний и ту перспективу, которую они открывают, — обратилась к пациентскому сообществу Елена Лукина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделением орфанных заболеваний Гематологического научного Центра Минздрава России. — Сейчас речь идет о том, чтобы обеспечить пациентов с болезнью Гоше препаратом отечественного производства в рамках государственной программы импортозамещения. Совсем недавно мы посетили компанию «Генериум» и увидели там самое современное оборудование мирового уровня, молодых ученых, которые полностью увлечены своей работой, производство, выстроенное по европейским стандартам. Поэтому у нас нет сомнений в качестве отечественного препарата».

Накануне встречи с пациентами Елена Лукина совершила ознакомительную поездку в биотехнопарк «Генериум». Кроме нее в поездке участвовали Юрий Карасев, президент общественной организации пациентов с болезнью Гоше, Денис Беляков, исполнительный директор «Союза пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» и пациенты с болезнью Гоше. В ходе поездки состоялись встречи с президентом группы компаний «Генериум» Александром Шустером и генеральным директором ЗАО «Генериум» Дмитрием Кудлаем.

Текст: Светлана Петрова

— Дмитрий Анатольевич, какие ассоциации у вас складываются в связи со словосочетанием «редкие заболевания»?

— Редкие, но меткие. Относительно финансового бремени для страны. И соответственно, первое желание при работе с этой группой препаратов — воздействовать на финансовую составляющую, снизить цену, сделать их более доступными для пациентов. Чтобы освободившиеся средства могли помочь людям получать лекарства в других группах.

— Какие реальные инструменты для этого есть?

— Во-первых, работа по полному циклу. Это возможность влиять на себестоимость впрямую. Это собственные клеточные банки, собственные клеточные линии. Это специалисты, которые занимаются редкими заболеваниями. Да, в единичных экземплярах это невыгодно. Но если продуктов несколько, это дает возможность оптимизировать затраты и представить продукт доступнее по цене по сравнению с образцами, имеющимися на рынке.

— Расскажите, пожалуйста, об орфанном портфеле компании «Генериум».

— До декабря 2018 года в 7 ВЗН было четыре орфанных препарата, и компания «Генериум» справилась с перечнем, входящим в этот список. Первый — препарат «Соматропин» («Растан»). И три препарата для лечения всех трех форм гемофилии.

«Генериум» на сегодняшний день — единственная компания в мире, которая делает все три фактора. Если берем болезнь Гоше — это в первую очередь имиглюцераза. В 2019 году в преддверии международного Дня редких заболеваний Минздрав РФ зарегистрировал первый российский биоаналог имиглюцеразы — «Глуразим». Мы это воспринимаем как новый этап развития научных основ промышленных биотехнологий. Ведь именно разработки технологической платформы для производства имиглюцеразы в США позволили в короткие сроки произвести прорыв в терапии болезней Фабри и Помпе. Болезнь Гоше, как самая распространенная из болезней лизосомального накопления, стала моделью отработки базовых подходов к производству терапевтических энзимов. Мы уверены, что ожидания российских пациентов с болезнью Гоше будут оправданы, поскольку на всех этапах исследования препарат показывал полную эквивалентность оригинальному лекарственному средству.

Производство полного цикла, включая субстанции, организовано во Владимирской области. Цена за упаковку российского лекарства почти на 20 000 рублей меньше стоимости западного препарата. Еще один орфанный препарат, зарегистрированный нами в 2019 году — «Элизария». Это биоаналог «Солириса». «Экулизумаб» применяется для лечения двух самых затратных орфанных заболеваний — атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Интервью специалиста

Генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ» Дмитрий Кудлай:

— В преддверии Дня редких болезней, 28 февраля, мы с гордостью можем сказать, что с регистрацией отечественной имиглюцеразы в стране наступает новый этап развития научных основ промышленных биотехнологий.
Общественные организации «Союз пациентов с болезнью Гоше» и «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям» приветствуют появление в стране российского биоаналога имиглюцеразы, ссылаясь на позитивное мнение пациентов, принимавших участие в исследовании.
До сегодняшнего дня жизнь российских пациентов с болезнью Гоше полностью зависела от поставок импортных препаратов. Появление российского биоаналога имиглюцеразы облегчит финансовое бремя государства и даст возможность пациентам уверенно смотреть в завтрашний день, не опасаясь за свое будущее!

— Восприятие российских лекарственных препаратов пока сложно назвать положительным. Как во врачебном, так и в пациентском сообществе отношение к лекарствам, произведенным в России, предвзятое. Как преодолеть эти стереотипы?

— Западные компании не просто так получили тот уровень признания и доверия, который они имеют сейчас по всему миру, в том числе и в России. Это десятилетия репутационной работы. Завоевать эту лояльность можно только одним путем. Он неизменен: тщательно работать с медицинским сообществом, быть открытым с пациентским сообществом. У нас есть традиция ежегодных сессий с пациентскими организациями, где мы не просто показываем свои наработки, но и задаем конкретные практические вопросы пациентам. Если, скажем, мы планируем ту или иную форму выпуска, удобна ли она вам, если неудобна, то чем. Эта обратная связь крайне важна обеим сторонам.

— А есть ли у российской фармы собственные преимущества? Или наш удел — вечно быть в подмастерьях у Европы и Америки и только догонять западных коллег?

— Осенью 2018 года мы принимали участие в Конгрессе по редким заболеваниям, который проходил в Барселоне. Итог лаконичный и многообещающий для нас: Россия входит в тройку стран мира, которые имеют собственное производство для орфанных препаратов. Это огромное преимущество. Имея его, мы можем воздействовать на цену, а, следовательно, регулировать и многие другие аспекты доступности орфанных препаратов. И обеспечить пациентам более комплексное лечение из-за того, что даем не только прямую, но и сопутствующую терапию на освободившиеся средства. Второе важное преимущество — близость производства к пациенту. При любой возникшей трудности или репортированном негативном эффекте, регулятор может воздействовать на причину максимально оперативно. Или изменить характеристику, если это бывает необходимо пациентам — скорость обратной реакции. Это крайне важно, и важно, что внутри страны мы можем это делать эффективно и быстро.

— Большой проблемой — и орфанные препараты здесь не исключение — остается наличие детских форм лекарств. Есть надежда на ее решение?

— В любой нозологии, которой мы занимаемся, есть детский вопрос. А есть ряд препаратов, которые применяются только у детей. И если, например, взять концентрации соматропина, мы отрабатывали характеристики целенаправленно для создания детской формы. Специально для этих целей совместно со швейцарской компанией разработали удобный девайс. Применимый именно для нашей страны. То есть для нас детские дозировки не являются чем-то исключительным, требующим дополнительных усилий. Это обычная практика. Единственное, мы этому особое внимание уделяем с точки зрения приоритизации внутренних процессов. Дети в приоритете.

— Когда речь идет о начале работы над новым продуктом, по каким критериям вы принимаете решение?

— Первый критерий — портфельность. Если, например, мы занимаемся орфанными препаратами, они становятся приоритетом. И новые продукты включаются в этот портфель, не принося при этом дополнительных затрат. Второй — финансовые параметры. Если портфельность соблюдена, то финансовые параметры сопутствуют тому, чтобы проект двигался. И двигался быстро. Третье: соответствие современным трендам. Мы их видим на ведущих мировых конгрессах и тут же встраиваем в наши бизнес-процессы.

— Только 5% редких болезней сегодня в мире имеют лечение. Вы готовы пахать эту целину — разрабатывать препараты для новых нозологий?

— Здесь можно идти двумя путями. Первый: нет того, чего нет. Мы говорим о качественной диагностике.

— А диагносты говорят наоборот: зачем выявлять заболевание, если для него нет лечения. То есть, получается замкнутый круг. Есть способ его преодолеть?

— Очень правильный вопрос. И мы сами по этому кругу ходили. В итоге открыли в компании отделение диагностики. Если подходы к лечению туберкулеза у тебя есть, ты понимаешь механизмы действия, вот тебе гибридный белок, «Диаскинтест», который диагностирует заболевание. Если, например, для лечения болезни Гоше мы делаем имиглюцеразу, то метод сухих пятен мы сейчас отрабатываем у себя. Это действительно очень взаимосвязанные вещи. И, имея собственную диагностическую службу, мы можем легко подстроиться под текущий портфель: где умеем диагностировать, строим терапевтическую базу, где имеем терапевтическую базу — достраиваем диагностику. Эти два подразделения органично работают в структуре компании.

ВАШЕ ЗАКОННОЕ ПРАВО

В 2019 ГОДУ ДЕЙСТВУЕТ РЯД НОВЫХ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ИЗ НИХ ПУБЛИКУЕТ «РЕДКИЙ ЖУРНАЛ»

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 323-ФЗ дополнен пятью редкими (орфанными) заболеваниями: гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридоз I, II и VI типов, финансирование по которым будет осуществляться из федерального бюджета.

Соответственно, из постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. N 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» вышеуказанные нозологии исключены.

Постановлением Правительства от 26.11.2018 года №1416 в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ внесены изменения, которыми утверждены Правила организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, и Правила ведения Федерального регистра лиц, больных указанными заболеваниями.

С 01 января 2019 года, право орфанного больного на обеспечение лекарственными препаратами возникает со дня включения сведений о нем в региональный сегмент Федерального регистра.

Потребность (объем поставки) в лекарственном препарате определяется с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения), средней курсовой дозы лекарственного препарата исходя из ежемесячной фактической потребности больных в лекарственных препаратахи в соответствии со сведениями регионального сегмента Федерального регистра и необходимости формирования запаса на 15 месяцев.

Минздравом России теперь рассматриваются заявки, представленные субъектами РФ, на предмет обоснованности заявленных объемов лекарственных препаратов, при необходимости корректирует их, согласовывает с вынесением соответствующего решения.

Минздрав России обязан осуществлять мониторинг движения и учета лекарственных препаратов в субъектах РФ.

В случае выезда больного за пределы территории субъекта РФ, в котором он проживает, на территорию другого субъекта РФ на срок, не превышающий 6 месяцев, ему организуется назначение лекарственных препаратов на срок приема, равный сроку его выезда, либо, учитывая сроки годности имеющихся остатков лекарственных препаратов, обеспечение такого больного лекарственными препаратами на соответствующий срок.

Распоряжением Правительства РФ от 10.12.2018 г, № 2738-р утверждены в новой редакции следующие документы:

- Перечень необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее ЖНВЛП) для медицинского применения на 2019 год (Приложение №1).

Он дополнен 38 лекарственными препаратами и 2 новыми лекарственными формами для уже включенных в этот перечень лекарственных препаратов. Всего перечень ЖНВЛП на 2019 год включает 735 лекарственных препаратов (в 2018 году было 699 лекарственных препаратов).

- Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Приложение № 2).
- Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Приложение № 3).

Также утвержден минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. (Приложение № 4).

Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан дополнен 27 лекарственными препаратами, 3 новыми лекарственными формами для уже включенных в этот перечень лекарственных препаратов.

Перечень дорогостоящих лекарственных препаратов дополнен 1 лекарственным препаратом.

В минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, дополнительно включен 1 противовирусный лекарственный препарат.

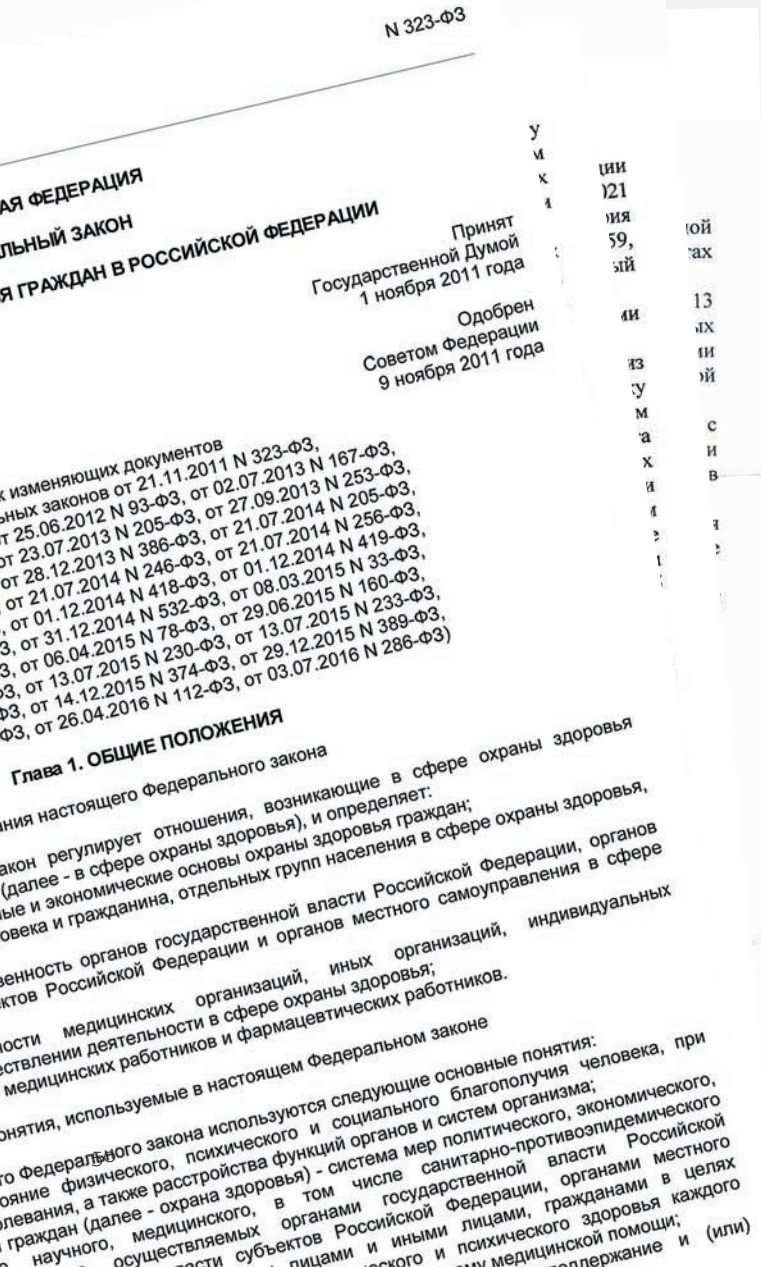
Принятые решения направлены на реализацию федеральныхзаконовот12апреля2010года№61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части обеспечения граждан лекарственными препаратами, включёнными в перечень ЖНВЛП, и государственного регулирования цен на эти лекарственные препараты.

07 апреля 2019 года вступил в силу «Порядок назначения лекарственных препаратов, формы рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядок оформления данных рецептурных бланков, их учета и хранения» утверждённый Приказом Министерством здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. № 4н.

Порядок содержит следующие нововведения:

- возможность назначения лекарственных препаратов с оформлением на рецептурном бланке в форме электронного документа с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника;
- на рецептурных бланках теперь разрешено указывать только фамилию и инициалы пациента и лечащего врача. Ранее в рецептурном бланке требовалось указание полных ФИО. Кроме этого, вместо возраста пациента, теперь необходимо указывать дату рождения. Соответствующие изменения внесены в бланки № 107–1/у, № 148–1/у-88;
- рецепты на лекарственные препараты для граждан, имеющих право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарственных препаратов со скидкой, теперь можно оформлять только на бланках № 148–1/у-04 (л);
- при назначении готового лекарственного препарата дозировку теперь можно указывать в соответствии с инструкцией по применению. Требование об обязательном оформлении твердых и сыпучих фармсубстанций в граммах (миллилитрах/каплях для жидких препаратов) теперь касается только выписки препаратов индивидуального изготовления.; - к допустимым к использованию латинским сокращениям, использующимся в оформлении рецептов, добавлены новые лекарственные формы, например, такие как «аэрозоль», «трансдермальная терапевтическая система», «спрей», «капсула» и другие.
- на рецептурных бланках № 107–1/у теперь разрешено выписывать только одно наименование препарата, относящегося АТХ к антипсихотическим средствам (код АТХ — N05A), анксиолитикам (N05B), снотворным и седативным средствам (N05C), антидепрессантам (N06A) и не подлежащего предметно-количественному учету (пункт 14 приказа № 403н), и до трех наименований других ЛС, не отнесенных к этим АТХ.

С 07.01.2019 вступил в силу Федеральный закон от 27.12.2018 № 511-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», который расширил перечень видов государственного контроля за обращением медицинских изделий. Новшеством является проведение контрольных закупок лекарственных препаратов для медицинского применения в целях проверки соблюдения субъектами обращения лекарственных средств, осуществляющими розничную торговлю лекарственными препаратами для медицинского применения, правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения и (или) запрета продажи фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств.


N 323-ФЗ

АЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ЛЬНЫЙ ЗАКОН

Я ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Принят
Государственной Думой
1 ноября 2011 года

Одобрен
Советом Федерации
9 ноября 2011 года

к изменяющих документов
ных законов от 21.11.2011 N 323-ФЗ,
т 25.06.2012 N 93-ФЗ, от 02.07.2013 N 167-ФЗ,
от 23.07.2013 N 205-ФЗ, от 27.09.2013 N 253-ФЗ,
от 28.12.2013 N 386-ФЗ, от 21.07.2014 N 205-ФЗ,
, от 21.07.2014 N 246-ФЗ, от 21.07.2014 N 256-ФЗ,
, от 01.12.2014 N 418-ФЗ, от 01.12.2014 N 419-ФЗ,
3, от 31.12.2014 N 532-ФЗ, от 08.03.2015 N 33-ФЗ,
3, от 06.04.2015 N 78-ФЗ, от 29.06.2015 N 160-ФЗ,
ФЗ, от 13.07.2015 N 230-ФЗ, от 13.07.2015 N 233-ФЗ,
ФЗ, от 14.12.2015 N 374-ФЗ, от 29.12.2015 N 389-ФЗ,
ФЗ, от 26.04.2016 N 112-ФЗ, от 03.07.2016 N 286-ФЗ)

Глава 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ния настоящего Федерального закона

акон регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья
(далее - в сфере охраны здоровья), и определяет:
ые и экономические основы охраны здоровья граждан;
овека и гражданина, отдельных групп населения в сфере охраны здоровья,
енность органов государственной власти Российской Федерации, органов
ктов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере
ности медицинских организаций, иных организаций, индивидуальных
ествлении деятельности в сфере охраны здоровья;
медицинских работников и фармацевтических работников.

понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

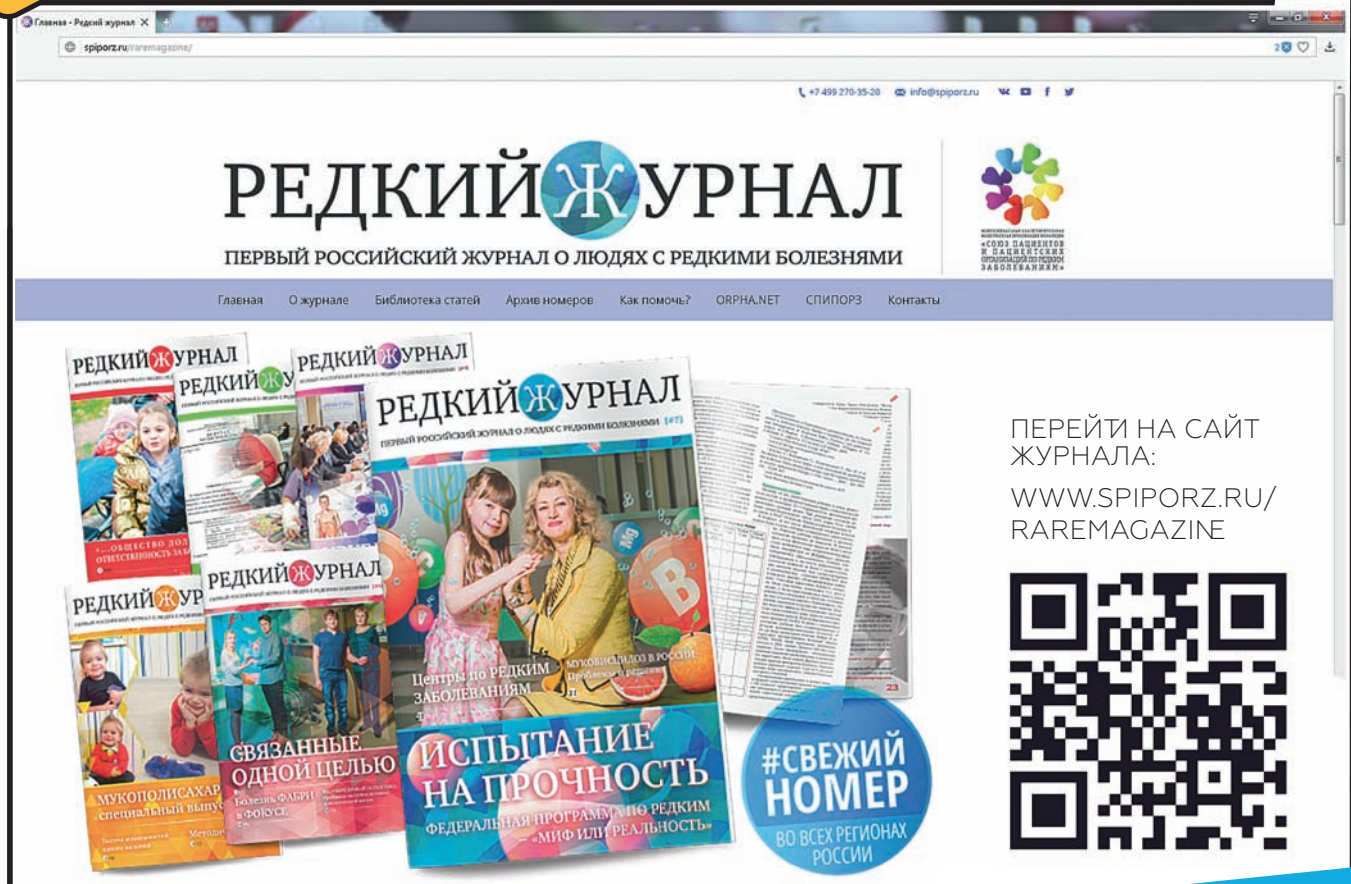
го Федерального закона используются следующие основные понятия:
ояние физического, психического и социального благополучия человека, при
олевания, а также расстройства функций органов и систем организма;
граждан (далее - охрана здоровья) - система мер политического, экономического,
медицинского, в том числе санитарно-противоэпидемического
научного, осуществляемых органами государственной власти Российской
осуществляемых органами Российской Федерации, органами местного
ности субъектов Российской Федерации и иными лицами, гражданами в целях
лицами и иными лицами, гражданами в целях
ского и психического здоровья каждого
ому медицинской помощи;
содержание и (или)

Постановлением Правительства России от 3 ноября 2018 г. № 1323 утверждены Правила формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями.

Рассмотрение вопроса о возможности включения лекарственных средств в перечень либо исключения лекарственных средств из перечня теперь осуществляется Межведомственной комиссией по вопросам охраны здоровья граждан, положение и состав которой утверждаются Министерством здравоохранения Российской Федерации по заявкам физических и юридических лиц (ранее такими полномочиями была наделена подкомиссия по вопросам обращения лекарственных средств Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан).

МРБООИ «СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»

САМЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОДНОМ ЖУРНАЛЕ



ПЕРЕЙТИ НА САЙТ ЖУРНАЛА:

WWW.SPIPORZ.RU/RAREMAGAZINE

ПОД СЧАСТЛИВОЙ ЗВЕЗДОЙ

ДАВНО ИЗВЕСТНО, ЧТО БЫСТРЕЕ ВСЕГО ГОТОВЫ ПРИЙТИ НА ПОМОЩЬ ТЕ, КТО САМ ПЕРЕЖИЛ ТРУДНОСТИ. ИМЕННО ПОЭТОМУ СРЕДИ ОРФАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ТАК МНОГО ОБЩЕСТВЕННЫХ ДЕЯТЕЛЕЙ, АКТИВНЫХ НЕРАВНОДУШНЫХ ЛЮДЕЙ, КОТОРЫЕ ДАЖЕ ПРИ СОБСТВЕННЫХ СЛОЖНОСТЯХ НАХОДЯТ СИЛЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОМОГАТЬ ДРУГИМ. АННА НОСАЧ — ОДНА ИЗ ТАКИХ. ПРИЧЕМ, В ЕЕ СЕМЬЕ ЭТО УЖЕ ТРАДИЦИЯ

История Анны Носач: болезнь Фабри

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ

Теперь она знает — у нее болезнь Фабри. Ей 31 год. Диагноз зафиксировали шесть лет назад. До этого семья жила в неизвестности. Такова уж судьба редких пациентов — орфанные болезни тем и сложны, что даже доктора не всегда могут их диагностировать. И пациенты ходят по врачам много лет в поисках решения своих проблем. В семье Носач эти поиски растянулись на 54 года. Глава семьи Сергей Носач все время болел. И врачи не могли понять причину. «Ставили даже диагноз «рассеянный склероз» и делали даже пульс-терапию», — рассказывает Анна об отце.

В 1990 году семья Носач из Украины переехала в Москву — Сергей Васильевич тогда поступил в аспирантуру Московского энергетического института. Боли в руках и в ногах — один из признаков болезни Фабри — продолжались. Но несмотря на это, он много и плодотворно работал. Был начальником отдела силовой электроники на заводе. Занимался наукой — у него есть несколько патентов на собственные изобретения. Защитил кандидатскую диссертацию. Диагноз «болезнь Фабри» ему поставили, когда исполнилось 54 года. Поскольку заболевание генетическое, возник вопрос обо мне. Мы вместе поехали к профессору Заклязинской. «Ему объявили диагноз, а я пошла на обследование», — рассказывает Анна семейную историю.

Да, принять происходящее ей было непросто. Сначала она отрицала свою болезнь — старалась о ней не думать, не говорить, не участвовала в пациентской организации. «Только когда отца не стало, я прошла обследования до конца. Мне потребовалось пять лет на то, чтобы понять и принять, что я тоже отношусь к категории «редких» людей», — говорит Анна Носач.

РАДОСТЬ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Казалось бы, установление диагноза после таких долгих поисков дает повод несколько расслабиться и выдохнуть, так как теперь есть четкий, понятный алгоритм действий. Но для орфанных пациентов, как правило, констатация их редкого статуса — это только начало большого

и трудного пути, в котором главным словом становится «борьба». Преодолеть собственные немощи, преодолеть общественную стигму, преодолеть стену чиновничьего равнодушия в борьбе за положенные по закону лекарственные препараты. Лекарства для орфанных пациентов в большинстве своем стоят недешево, и чиновники покупают их с большой неохотой, всеми силами ищут способы этого не делать. «В нашей жизни появился Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям. С помощью специалистов этой организации мы начали получать лекарство», — рассказывает Анна.

А уже вскоре Сергей Носач и сам стал частью Союза— консультировал пациентов, помогал советом, поддерживал и подбадривал.

Сергея Носача не стало несколько месяцев назад: он умер от инсульта. «Для меня отец навсегда останется примером сильного человека — несмотря на трудности, на редкое и достаточно тяжелое заболевание он смог достичь больших успехов в жизни, которые не всегда доступны даже здоровым людям», — делится мыслями дочь Сергея Носача.

СПЕШИТЬ ЛЮБИТЬ

Семья для него стала стержнем, который не дал сломаться. «Мы все папу поддерживали. Для нас это было просто прохождение пути вместе», — продолжает Анна Носач.

— А какой совет вы бы дали от себя сейчас пациентам, кто так же, как и вы, имеет диагноз «болезнь Фабри»?

— Не бояться! Не опускать руки! Каждый человек особенный, у каждого свой путь. Радуйтесь жизни и спешите любить!

БОЛЬШИЕ ПЛАНЫ

У Анны Носач два образования — филолог и управленец. Второй диплом по специальности «Управление в госструктурах» она получила в МГИМО. Сейчас работает в международной компании — отвечает за направление трубопроводных систем. Она, как и отец, научилась следовать жизненным интересам, преодолевать наследственную болезнь. Твердо шагает к осуществлению мечты.

— Моя самая большая мечта в жизни — создать семью, родить ребенка, — говорит Анна, — я прекрасно понимаю, что на пути к этой мечте мне еще предстоит много трудностей. Одним из важных моментов будет сообщить моему будущему спутнику жизни о моей болезни. Как он отреагирует? Не секрет, что многие нынешние мужчины не готовы к трудностям. Потом планирование и рождение ребенка. В моей ситуации это потребует много труда и ответственности. Предстоит много обследований, консультации с врачами. Но я оптимист. Я не привыкла сдаваться ни при каких условиях! Это всего лишь один из этапов моего пути, моих особенностей. Наличие болезни в семье не отменяет саму жизнь и достижения в ней. И да, я обязательно буду продолжать вслед за папой общественную работу — буду делиться своей историей с пациентами и помогать тем, кто в моей помощи нуждается!»

Денис Беляков, исполнительный директор «Союза пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»:
— Жизнь орфанных пациентов в России невероятно сложна. Множество проблем, начиная от лекарственного обеспечения до каких-то бытовых вопросов. То, что здоровому человеку кажется мелочью, само собой разумеющимся, для наших пациентов иногда оказывается непреодолимой стеной. Единственный способ с ней справиться — помогать друг другу. И у нас это получается!

ЮНЫЕ ТАЛАНТЫ МИРА «РЕДКИХ»

Ясалов Владислав, 13 лет

«Весенние подружки»

Для меня нет прекрасней березовой рощи,
Снег почти уж растаял, потемнели стволы,
Только в чаще березкины ножки замерзли
И стеклянные ветки висят до земли.

Что за чудо такое отражается в лужах?
Глянешь в небо — березы, в воде — синева!
Скоро солнечный лучик согреет подружек
И ажурные ветви нарядит листва.

Скоро ветер-проказник запутает косы,
Я приду в эту рощу слушать трель соловья.
Мои ноги омоют медвяные росы,
Остановится время — лишь березки и я!

А когда заскучает осеннее небо,
Сыплет ветер-проказник желто-красным дождем,
Вы простите, подружки, что давно с вами не был
—
Поделюсь сокровенным, расскажу обо всем!

Зотова Юлия, 13 лет,
«Лев» «Филин»

Базарова Дженнет, 16 лет,
«Аю-Даг», «Арслан», «Полнолуние»

Ермолаев Серафим, 8 лет
«Расправив крылья»

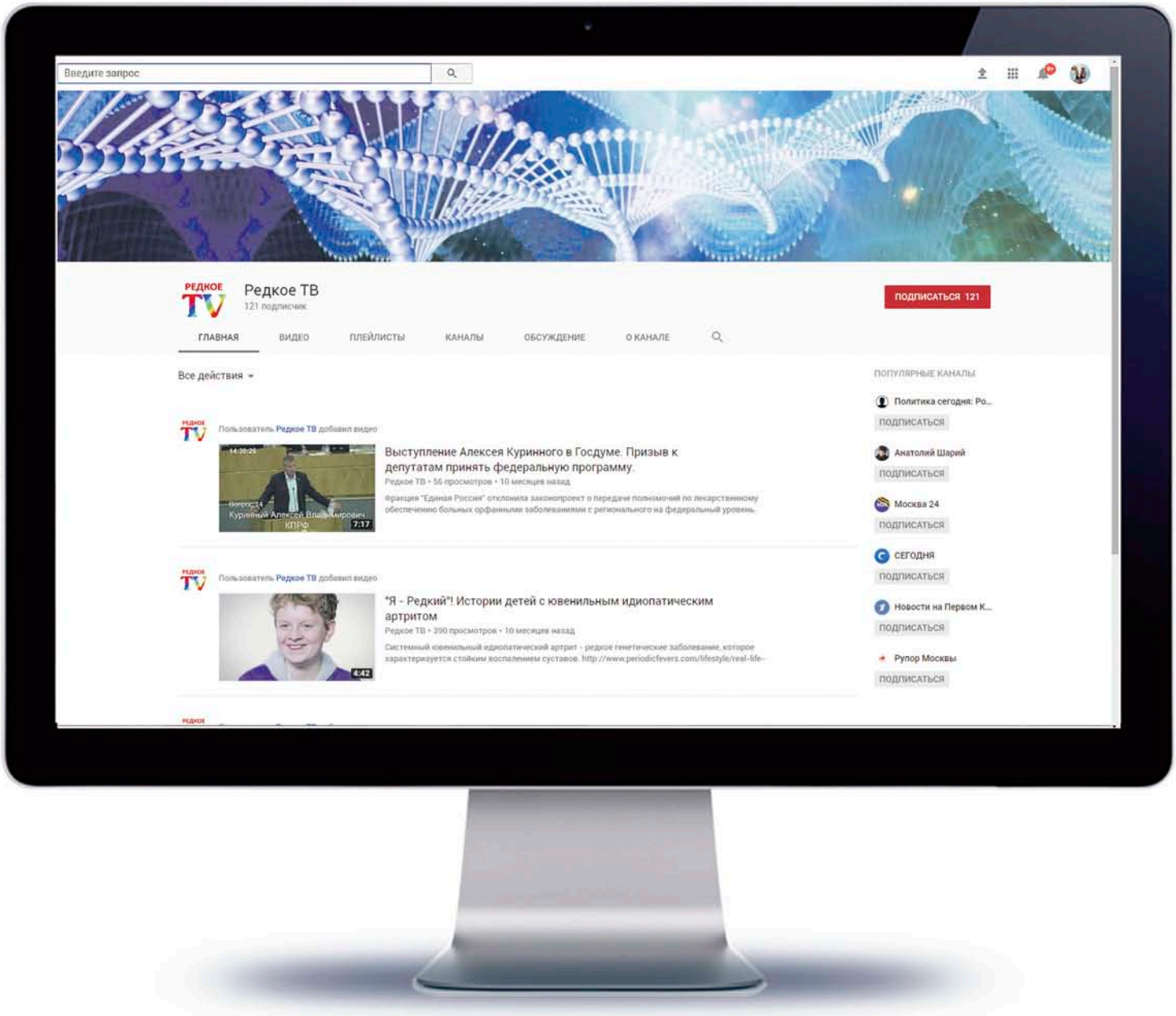
Куклина Света, 15 лет,
Серия работ «Мир прекрасен»

Сурикова Ульяна, 10 лет
«Курочка ряба», «Птицы прилетели», «Осень»

«СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ПО РЕДКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ»

105187, Г. МОСКВА, ИЗМАЙЛОВСКОЕ ШОССЕ, Д. 71, КОРП ГД, ОФ. 4

SPIPORZ.RU



Редкое ТВ — первое в России онлайн-телевидение, посвященное редким заболеваниям. Оно предназначено для врачей, столкнувшихся с редким диагнозом, для пациентов, которые хотят больше узнать о своем редком заболевании, и для общества в целом, ведь редкими заболеваниями страдает значительный процент населения.

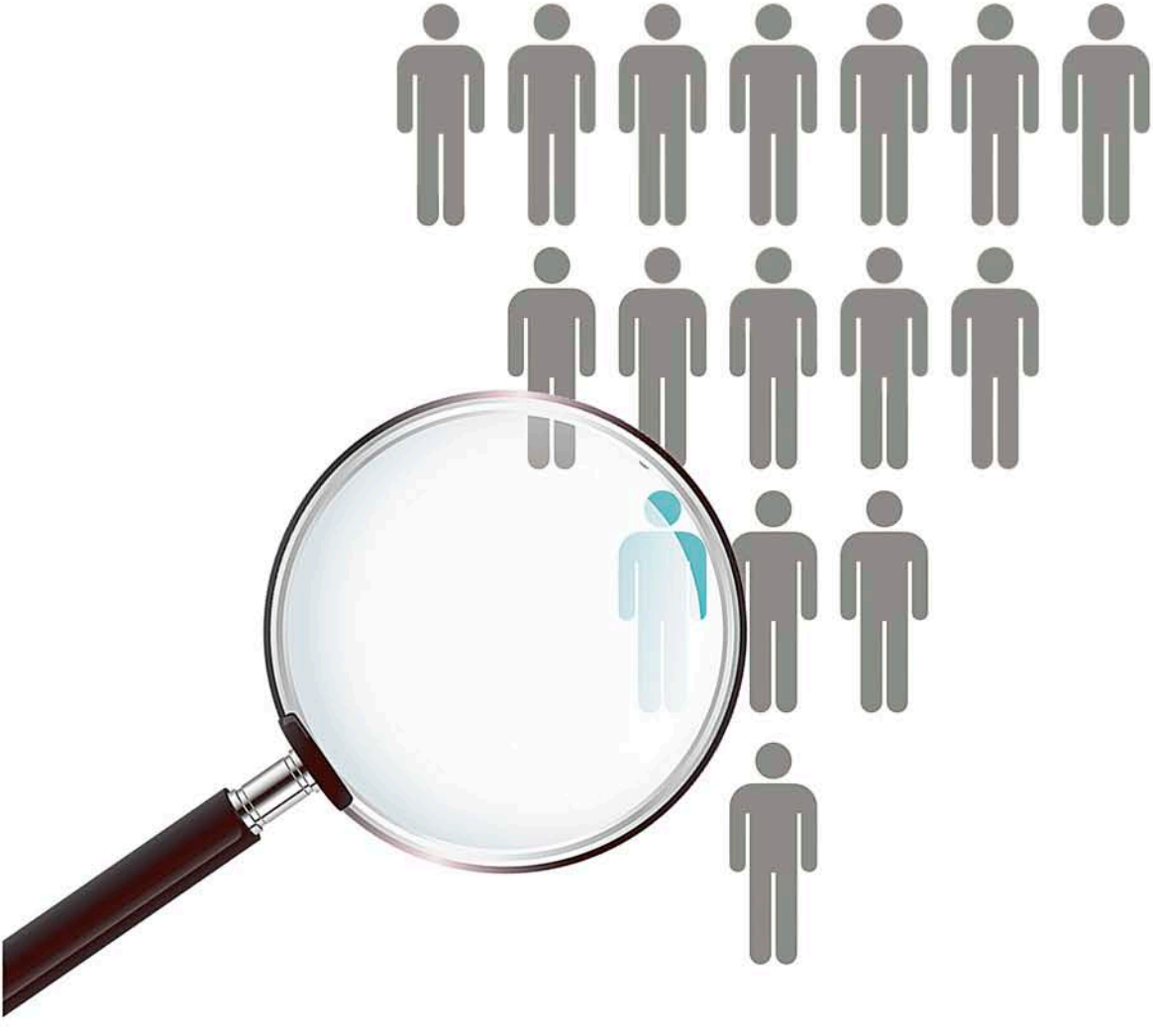
Редкое ТВ — это фактически инструкция для жизни людей, связанных с редкими заболеваниями. Мы рассказываем обо всех нюансах редких патологий, мы показываем симптомы, которые должны насторожить врача, наконец, мы снимаем общественные мероприятия, посвященные редким, чтобы орфанные пациенты знали, что они не одни.

Подписывайтесь на Канал РЕДКОЕ ТВ, потому что столкнуться с редким заболеванием может каждый.

Redkoetv.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕДКАЯ ДИАГНОСТИКА»



ПРОГРАММА «ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ЛУЧШИЕ ЛАБОРАТОРИИ

ВЕДУЩИЕ КЛИНИЦИСТЫ

+7 495 7119581

SPIPORZ.RU

OFFICE@SPIPORZ.RU